

GRUP ● ASINFARMA



Cámara
de Comercio
de Bogotá

INVESTIGACIÓN DE DESVIACIONES Y CAUSAS RAÍZ

CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 1

1.1.- Entorno regulatorio

1.2.- Conceptos imprescindibles

- Eventos de la no Calidad
- Incidencias
- Desviaciones
- No Conformidades
- Acciones Correctivas y Preventivas

1.3.- Posibles problemas que aparecen en el proceso de gestión de desviaciones e incidencias

1.4.- Tipos y clasificación de desviaciones

CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 2

2.1.- Gestión/Revisión del diagrama de flujo para la investigación de desviaciones e incidencias

2.2.- Etapas para la clasificación de los eventos de la no calidad

2.3.- Uso de las premisas del análisis de riesgos (ICH Q9) en la investigación de desviaciones

- Métodos de análisis de riesgos y herramientas
- Consideraciones para cada departamento

CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 3

3.1.- ¿Cómo se investiga una desviación? - Identificación de las causas posibles

- 5 por qué
- Diagrama de Ishikawa (Cola de pescado)

3.2.- Contenido del informe de desviación

3.3.- Impacto de las desviaciones en la compañía (tiempo, costes...)

¿Cómo se evalúa el impacto de una desviación?

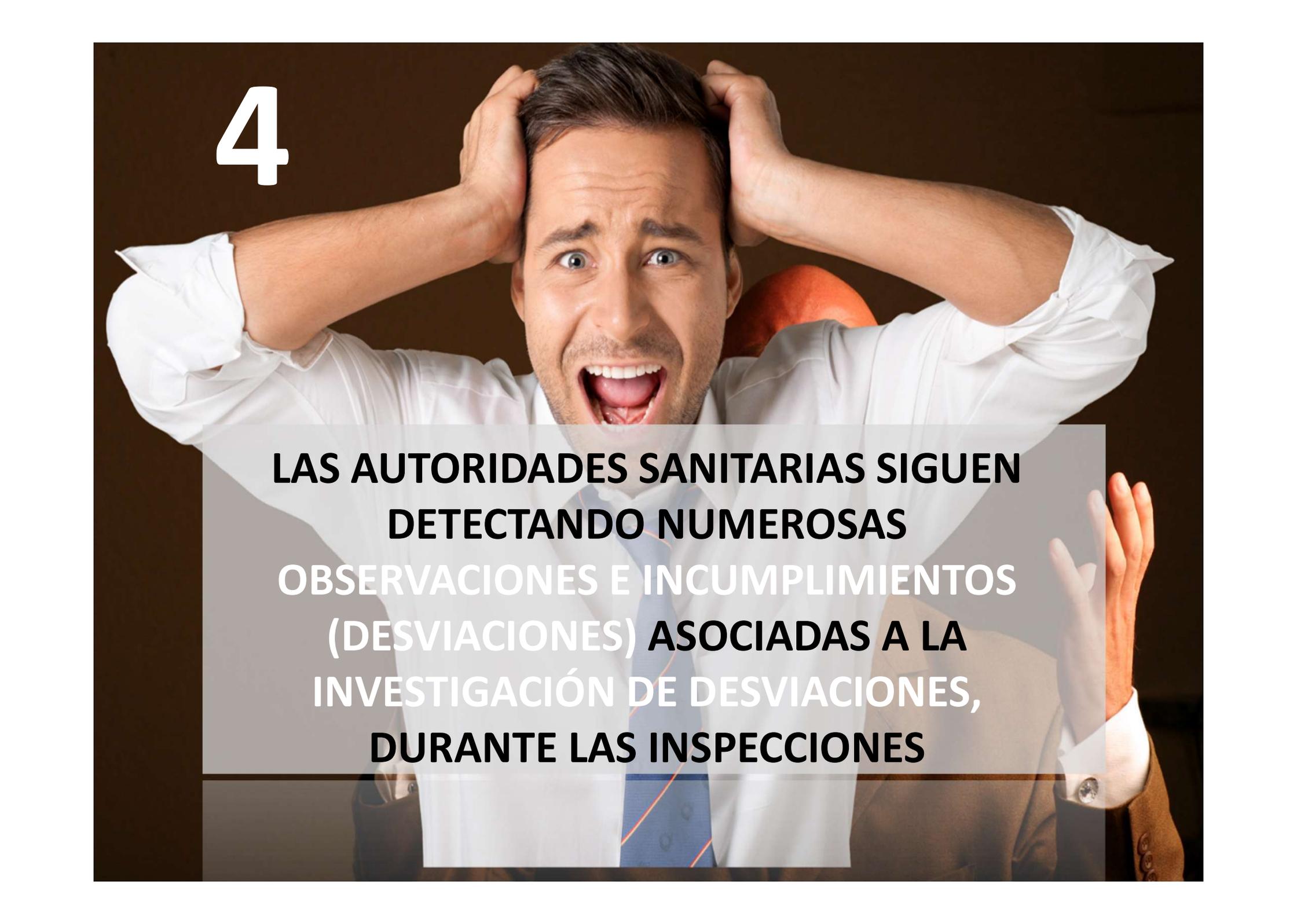
3.4.- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

¿POR QUÉ HABLAMOS DE INVESTIGACIÓN DE DESVIACIONES Y CAUSA RAÍZ?



Por varias razones...

1. La **investigación** de desviaciones nos permite verificar el impacto en la **seguridad, integridad, potencia, pureza y calidad** del producto.
2. La **identificación** de la causa raíz, nos permite **evitar** que la desviación **vuelva a ocurrir**
3. Es un **requisito regulatorio** de las BPM (GMP)

A man in a white shirt and blue tie is covering his eyes with his hands, looking distressed. The background is dark brown. A large white number '4' is in the top left corner. A semi-transparent grey box with white text is in the center.

4

**LAS AUTORIDADES SANITARIAS SIGUEN
DETECTANDO NUMEROSAS
OBSERVACIONES E INCUMPLIMIENTOS
(DESVIACIONES) ASOCIADAS A LA
INVESTIGACIÓN DE DESVIACIONES,
DURANTE LAS INSPECCIONES**



483

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES FDA, CDER, ORO, OLS, ORE, OTC, OTC, OTC	
Form 483 (Rev. 03-01-2012) 101 Montross Blvd., 2nd Floor Washington, DC 20540 (301) 811-8400, Fax: (301) 811-4140 Industry Information: www.fda.gov/oc/industry	Industry Name: 08/12/2012 - 07/16/2013 1121308
TO: <u>Richard L. Morrison, Commissioner</u> <u>Regulatory Programs Branch 100</u> FROM: <u>Michael J. Donohue, Director</u> <u>CDER, ORO, OLS, ORE, OTC, OTC, OTC</u>	Product Name: <u>100 mg/ml, 100 mg/ml</u> <u>100 mg/ml, 100 mg/ml</u>
<p>This document lists observations made by the FDA representative(s) during the inspection of your facility. They are requested observations, and do not represent a final agency determination regarding your compliance. If you have an objection regarding an observation, a letter requesting a grant of inspection, corrective action is requested as an alternative, you may discuss the objection in person with the FDA representative(s) during the inspection or submit the information to FDA at the address above. If you have any questions, please contact FDA at the phone number on the reverse side.</p>	
<p>The observations noted in this Form FDA-483 are serious violations relating to enforceable conditions. Under the law, your firm is responsible for conducting current operations in strict accordance with all conditions of the quality system requirements.</p>	
<p>Outline an inspection for your own use (optional):</p> <p>How firm has manufacturer Class II (e.g., Class II) and Class III (single-use) devices (e.g., Dental X-ray Equipment, Imaging), Abusable Collagen (medical devices) under the following conditions:</p>	
<p>Compliance and Preventive Action (CAPA):</p> <p>OBSERVATION 1</p> <p>Procedures for corrective and preventive action have not been adequately established.</p> <p>Specifically, your firm's CAPA procedure (23A-001) was not implemented in that certain actions were not filed and corrections were not requested prior to CAPA due dates.</p> <p>For example:</p> <p>a) CAPA 00791 was approved on 01/01/11 with a due date of 03/01/11. An incident report was filed and a final estimate was requested. The final estimate was granted and a new due date of 01/01/12 was given. The last corrective action, including SOP Q4-014, was not completed until March of 09/11, approximately one month after the first expiration date. No other incident reports of extensive requests were filed.</p> <p>b) CAPA 00999 was opened on 03/01/11. The stated due date of issue of the corrective action, including SOP 000, was 05/01/11. The procedure was not initiated until approval until 06/01/11, 57 days after the due date. No incident report or corrective request was filed.</p> <p>c) CAPA 01040 was approved on 05/11 with a due date of 08/01/11. An incident report was filed and a final estimate was requested. The estimate was granted with a new due date of 09/01/11 was given. A second estimate was submitted by the</p>	
SEE REVERSE OF THIS PAGE	DATE: 08/12/2012 BY: Michael J. Donohue, Director FOR: Richard L. Morrison, Commissioner



483 FDA 2022

Se emite un Formulario 483 de la FDA a la gerencia de la empresa al final de una inspección cuando un investigador ha observado cualquier condición que, a su juicio, puede constituir violaciones de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y las leyes relacionadas.

Cite Program Area Name	483s Issued
Biologics	61
Bioresearch Monitoring	126
Devices	538
Drugs	466
Foods	2399
Human Tissue for Transplantation	81
Parts 1240 and 1250	23
Radiologic Health	9
Veterinary Medicine	184
Sum Product Area 483s from System*	3887
Actual Total in System 483s**	3838

483 FDA 2022

Cite Id	Reference Number	Short Description	Long Description	Frequency
		ures not in writing, fully followed	The responsibilities and procedures applicable to the quality control unit are not [in writing] [fully followed]. Specifically, ***	161
		gations of discrepancies, failures	There is a failure to thoroughly review [any unexplained discrepancy] [the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications] whether or not the batch has been already distributed. Specifically, ***	104
		e of Written Procedures	Your firm failed to establish [adequate] written procedures for production and process controls designed to assure that the drug products have the identity, strength, purity, and quality that they are purported or represented to possess. Specifically, ***	81
3		cally sound laboratory controls	Laboratory controls do not include the establishment of scientifically sound and appropriate [specifications] [standards] [sampling plans] [test procedures] designed to assure that [components] [drug product containers] [closures] [in-process materials] [labeling] [drug products] conform to appropriate standards of identity, strength, quality and purity. Specifically, ***	78
1		ent Design, Size and Location	Equipment used in the manufacture, processing, packing or holding of drug products is not [of appropriate design] [of adequate size] [suitably located] to facilitate operations for its [intended use] [cleaning and maintenance]. Specifically, ***	60
1		ontrol of master formula	Appropriate controls are not exercised over computers or related systems to assure that changes in master production and control records or other records are instituted only by authorized personnel. Specifically, ***	56
		Maintenance	Equipment and utensils are not [cleaned] [maintained] [sanitized] at appropriate intervals to prevent [malfunctions] [contamination] that would alter the safety, identity, strength, quality or purity of the drug product. Specifically, ***	50

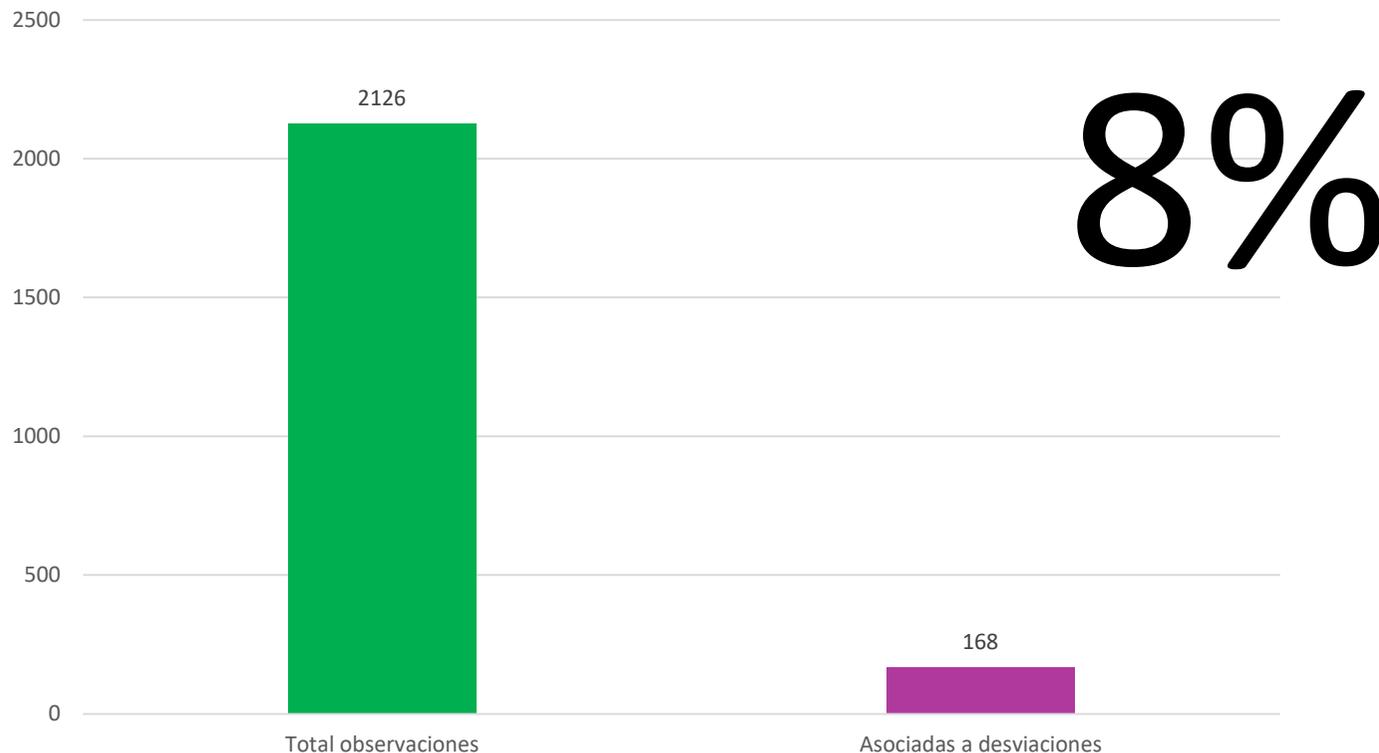
284 OBSERVACIONES
DISTINTA TIPOLOGÍA (2.126)

Descripción corta	Descripción larga	Frec.
Investigations of discrepancies, failures	Hay una falta de revisión minuciosa [cualquier discrepancia no explicada] [la falla de un lote o cualquiera de sus componentes para cumplir con alguna de sus especificaciones] ya sea que el lote ya se haya distribuido o no. Específicamente, ***	104
No written record of investigation	No [siempre] se hacen registros escritos de investigaciones sobre [discrepancias inexplicables] [la falla de un lote o cualquiera de sus componentes para cumplir con las especificaciones]. Específicamente, ***	18
Procedure Deviations Recorded and Justified	Las desviaciones de los procedimientos escritos de producción y control de procesos no se [registran] [justifican]. Específicamente, ***	16
Extent of discrepancy, failure investigations	Las investigaciones de [una discrepancia inexplicable] [una falla de un lote o cualquiera de sus componentes para cumplir cualquiera de sus especificaciones] no se extendieron a [otros lotes del mismo producto farmacéutico] [otros productos farmacéuticos que pueden haber estado asociados con el producto específico falla o discrepancia]. Específicamente, ***	15
Complaint Investigation/Follow-Up Findings	Los registros de denuncias son deficientes porque no incluyen los resultados de la [investigación] [seguimiento]. Específicamente, ***	7
Deviations from laboratory control requirements	Las desviaciones de las [especificaciones] [normas] [planes de muestreo] [procedimientos de prueba] [mecanismos de laboratorio] escritos no se [registran] [justifican]. Específicamente, ***	5
Investigation of reserve sample deterioration	La evidencia del deterioro de la muestra del medicamento de reserva no fue [investigada] [registrada y mantenida con otros datos de estabilidad]. Específicamente, ***	1
Written investigation record or copy kept at establishment	El registro escrito o copia del registro de una investigación de una queja realizada en relación con [cualquier discrepancia no explicada] [la falla de un lote o cualquiera de sus componentes para cumplir cualquiera de sus especificaciones] no se conserva en el establecimiento donde se llevó a cabo la investigación. ocurrió. Específicamente, ***	1
Written complaint record to be maintained at facility	No se mantiene un registro escrito de cada queja en un archivo designado para quejas sobre productos farmacéuticos [en la instalación donde se fabricó, procesó o empaquetó el producto farmacéutico] [en una instalación que no sea la instalación en la que se fabricó, procesó o empaquetó el producto farmacéutico]. empaquetado siempre que los registros escritos estén fácilmente disponibles para su inspección en esa otra instalación]. Específicamente, ***	1

DA

483 FDA 2022

Observaciones 483 FDA 2022

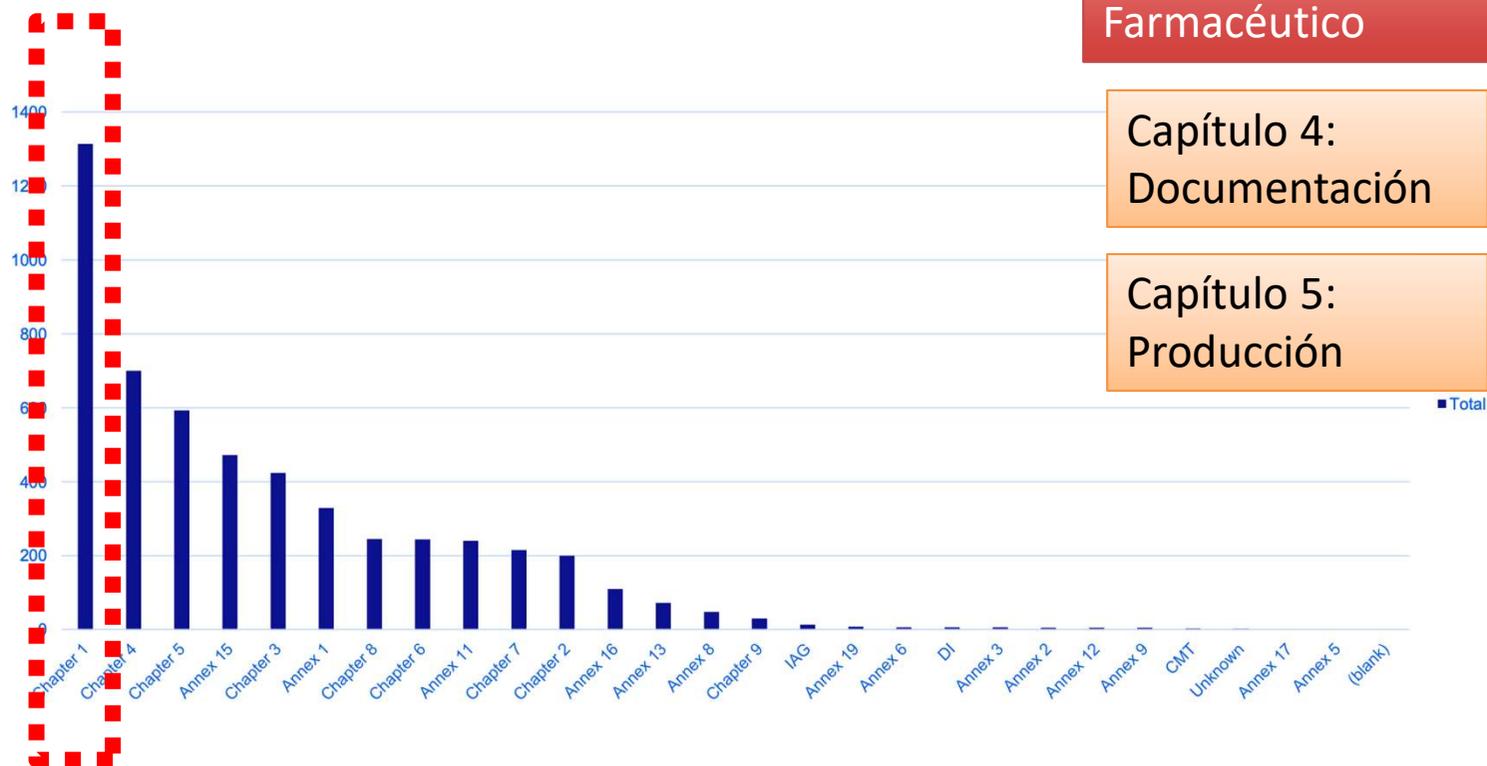


Considerando todas las observaciones asociadas a desviaciones: **8% del total**

2019 – MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) UK

A
IZADA

References by Chapter / Annex



2018 - 2022 – GMP AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) GeneCat

A
IZADA

Área	Total	% Total	Mayores	% mayores por área
Gestión de la calidad	464	31,3	89	23,9
Personal	60	4,1	9	17,6
Instalaciones, equipos y procesos	6	0,4	0	0
Almacenes y zonas de recepción/expedición	79	5,3	7	9,7
Zonas de muestreo	14	0,9	0	0
Zona de pesadas	25	1,7	1	4,2
Tratamiento de agua	26	1,8	3	13
Zonas de fabricación	319	21,5	23	7,8
Zonas auxiliares	1	0,1	0	0
Documentación	40	2,7	4	11,1
Control de calidad y muestroteca	367	24,8	58	18,8
Fabricación y análisis para terceros	44	3	5	12,8
Reclamaciones y retiradas de productos	10	0,7	0	0
Autoinspecciones	27	1,8	0	0
Totales	1482	100	199	18,2

INVESTIGACIÓN DE DESVIACIONES Y CAUSAS RAÍZ



CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 1

1.1.- Entorno regulatorio

1.2.- Conceptos imprescindibles

- Eventos de la no Calidad
- Incidencias
- Desviaciones
- No Conformidades
- Acciones Correctivas y Preventivas

1.3.- Posibles problemas que aparecen en el proceso de gestión de desviaciones e incidencias

1.4.-Tipos y clasificación de desviaciones



CAPÍTULO 1
1.1- Entono regulatorio

REPÚBLICA DE COLOMBIA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIÓN NÚMERO 00001160 DE 2016

(6 ABR 2016)

Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura

EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

En ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en los numerales 9 y 30 del artículo 2 del Decreto - Ley 4107 de 2011 y en desarrollo del Decreto 677 de 1995 y,

Basado en Anexo 4 Informe 37

OMS

1.- GARANTÍA DE CALIDAD

Punto 1.2

**El sistema de garantía de calidad apropiado para la manufactura de medicamentos
Debe asegurar que:**

(a) Los medicamentos están diseñados y desarrollados de tal manera que tengan en cuenta los requerimientos de las BPM y otros códigos asociados como las buenas prácticas de laboratorio (BPL) y las buenas prácticas clínicas (BPC);

(b)

.

.

(j) Las **desviaciones** son reportadas, investigadas y registradas

7.- PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

EL CONTRATO

Punto 7.16

Los registros relacionados con la manufactura, análisis, distribución y muestras de referencia deben estar disponibles al contratante. **Cualquier documento relevante a la comprobación de la calidad del producto en el evento de una queja o de la sospecha de algún defecto, debe estar disponible y especificado en el procedimiento de desviaciones / retiro de producto del mercado, del contratante.**

9.- PERSONAL

PERSONA PRINCIPAL

Punto 9.14

La persona responsable por la aprobación de liberación de lotes deberá siempre asegurarse que los siguientes requerimientos se cumplan:

(a)

(e) si ha habido cambios o **desviaciones** en la **manufactura** o en el control de calidad, **estos han sido notificados de acuerdo con el sistema de reporte definido antes de que cualquier producto sea liberado**. Dichos cambios deben ser notificados y aprobados por las autoridades reguladoras de medicamentos;

(f) **cualquier toma de muestra, inspección, prueba y revisiones han sido realizadas o iniciadas como es apropiado** para cubrir los cambios planeados y las **desviaciones** ;

15.- DOCUMENTACIÓN

Registro del procesamiento por lotes (BATCH RECORDS)

Punto 15.27

Durante la fabricación, la información siguiente debe registrarse en el momento en que se toma cada acción, y una vez finalizado el registro, debe estar fechada y firmada por la persona responsable de las operaciones de fabricación:

(a)

.

(i) la **cantidad de producto obtenido** en las diferentes etapas de fabricación (rendimiento), **junto con las observaciones o explicaciones de las desviaciones** significativas del rendimiento esperado;

(j) Advertir sobre **problemas especiales** incluyendo detalles, con una **autorización firmada para cualquier desviación** de la fórmula maestra.

15.- DOCUMENTACIÓN

Registro del procesamiento por lotes (BATCH RECORDS)

Punto 15.30

La siguiente información debe registrarse en el momento en que se toma cada acción, así como la fecha y la persona responsable debe estar claramente identificados, mediante firma o contraseña electrónica:

(a)

.

(h) notas sobre **cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación** de las instrucciones de acondicionamiento, con autorización escrita por la persona responsable;

16.- BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN

Punto 16.3

Cualquier **desviación** de las instrucciones o procedimientos debe evitarse en la medida de lo posible. **Si se producen desviaciones, se deben realizar de acuerdo con un procedimiento aprobado. La autorización de la desviación debe ser aprobada por escrito por una persona designada,** con la participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado.

Punto 16.20

Cualquier **desviación** significativa del **rendimiento esperado debe ser registrada e investigada,**

17.- BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

Punto 17.3

Cada fabricante (el titular de una autorización de fabricación) debe tener unas funciones de control de calidad. La función de control de calidad debe ser independiente de los demás departamentos y bajo la autoridad de una persona con calificaciones y experiencia apropiadas, que tiene uno o varios laboratorios de control a su disposición.

Deben estar disponibles los recursos adecuados para asegurar que todos los acuerdos de control de calidad se llevan a cabo de manera eficaz y fiable. Los requisitos básicos para el control de calidad son los siguientes:

(a)

- .
- .
- .

(d) los registros deben ser realizados (de forma manual y/o mediante el registro de instrumentos), demostrando que todos los procedimientos para el muestreo, inspección y análisis ha sido totalmente realizados y que **las desviaciones han sido totalmente registradas e investigadas;**

17.- BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

Punto 17.3

Cada fabricante (el titular de una autorización de fabricación) debe tener unas funciones de control de calidad. La función de control de calidad debe ser independiente de los demás departamentos y bajo la autoridad de una persona con calificaciones y experiencia apropiadas, que tiene uno o varios laboratorios de control a su disposición.

Deben estar disponibles los recursos adecuados para asegurar que todos los acuerdos de control de calidad se llevan a cabo de manera eficaz y fiable. Los requisitos básicos para el control de calidad son los siguientes:

(a)...

- .
- .
- .

(f) los registros deben ser los resultados de la inspección y ensayos de los materiales y los productos intermedios, a granel y terminados contra las especificaciones; **la evaluación del producto debe incluir una revisión y evaluación de la documentación pertinente de producción y una evaluación de las desviaciones de los procedimientos especificados;**

CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 1

1.1.- Entorno regulatorio

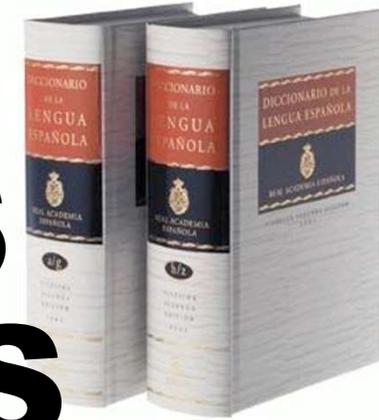
1.2.- Conceptos imprescindibles

- Eventos de la no Calidad
- Incidencias
- Desviaciones
- No Conformidades
- Acciones Correctivas y Preventivas

1.3.- Posibles problemas que aparecen en el proceso de gestión de desviaciones e incidencias

1.4.-Tipos y clasificación de desviaciones

DEFINICIONES DE PROBLEMAS



www.asinfarma.com



EVENTOS DE LA NO CALIDAD:

Evento: Cualquier suceso o hecho no previsto/discrepancia respecto a un proceso, método, producto, especificación, equipo, instalación, documentación, procedimiento, parámetros establecidos o aprobados que forman parte del Sistema



PROCESOS



INSTALACIONES



EQUIPOS



MATERIALES



PERSONAS

FALLOS INTERNOS

- OOS
- Excursiones de Tª (salas, estufas,...)
- Monitorización de presiones entre salas
- Incidencias ocurridas durante el proceso de fabricación
- Monitorización partículas viables y no viables
- Monitorización de controles microbiológicos durante el proceso de fabricación y análisis
- Auditorias
- Validaciones
- Mantenimiento y calibración de equipos
- Procedimientos analíticos

FALLOS EXTERNOS

- Devoluciones y reclamaciones por parte del cliente
- Inspecciones por parte de autoridades sanitarias

- **Incidencia:** Evento que no supone un incumplimiento significativo de las Good Manufacturing Practices, ni de requisitos aprobados, ni especificaciones ni procedimientos aprobados.

Problema que se da por un suceso fortuito

- Fallo en la corriente eléctrica
- Caída de materia prima al suelo al cargar un reactor



- **Desviación**: Cualquier incumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación, requisitos aprobados, especificaciones, procedimientos aprobados o elementos del Sistema de Calidad.

Incumplimiento de una instrucción o estándar establecido

- No cumplimentar la guía ordenadamente
- No hacer una doble revisión en operaciones críticas



PROCESOS

- **No conformidad**: El no cumplimiento de una especificación requerida

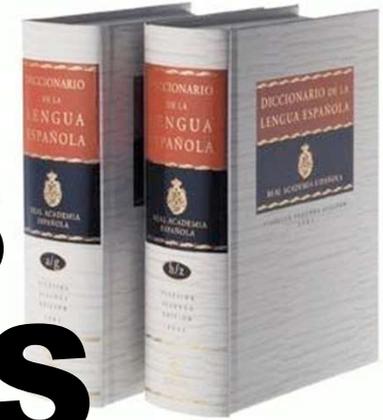
Incumplimiento de un parámetro de la autorización de registro

- Resultado analítico fuera de especificaciones
- Material de acondicionamiento no aprobado



MATERIALES

DEFINICIONES DE SOLUCIONES



- **Acción correctiva**: Acción para eliminar la causa de una no conformidad, desviación, incidencia u otra situación no deseada detectada

Acción para eliminar la causa de un problema

- Formación y entrenamiento del personal
- Rediseño de guías o procedimientos de trabajo

- **Acción preventiva**: Acción para eliminar la causa de una no conformidad u otra situación no deseada potencial.

Acción para impedir que suceda algo que aún no ha sucedido

- Mantenimiento preventivo
- Calibración de balanzas

CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 1

1.1.- Entorno regulatorio

1.2- Conceptos imprescindibles

- Eventos de la no Calidad
- Incidencias
- Desviaciones
- No Conformidades
- Acciones Correctivas y Preventivas

1.3.- Posibles problemas que aparecen en el proceso de gestión de desviaciones e incidencias

1.4.-Tipos y clasificación de desviaciones

obvio
obvísimo

Desviaciones van a existir



La no existencia de
desviaciones genera
desconfianza

Se trata de que no se repitan.

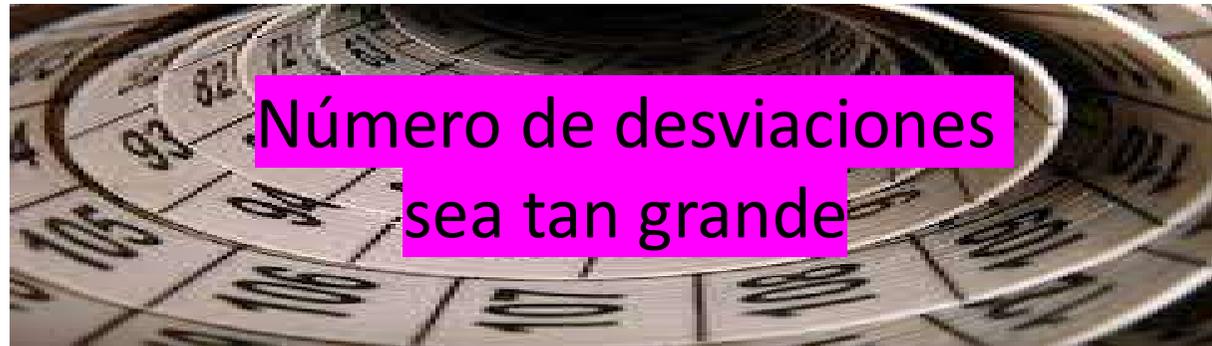


CAPÍTULO 1

1.3- Posibles problemas que aparecen en el proceso de gestión de desviaciones e incidencias



TODO SE REPORTA



**MISSION:
IMPOSSIBLE**



Correcta investigación de la
causa raíz



Efectividad del CAPA
implementado



Si se tratan del mismo modo todas



Agotarse los recursos



Problema importante no es realmente investigado

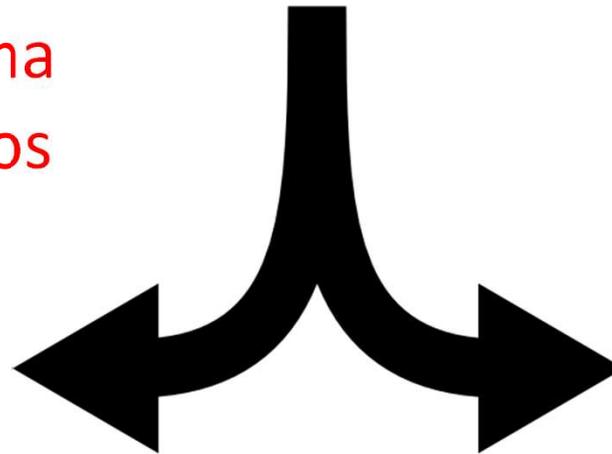


Invertir esfuerzos y recursos en función de su criticidad

Evaluación de la criticidad sea adecuada



no consuma
demasiados
recursos



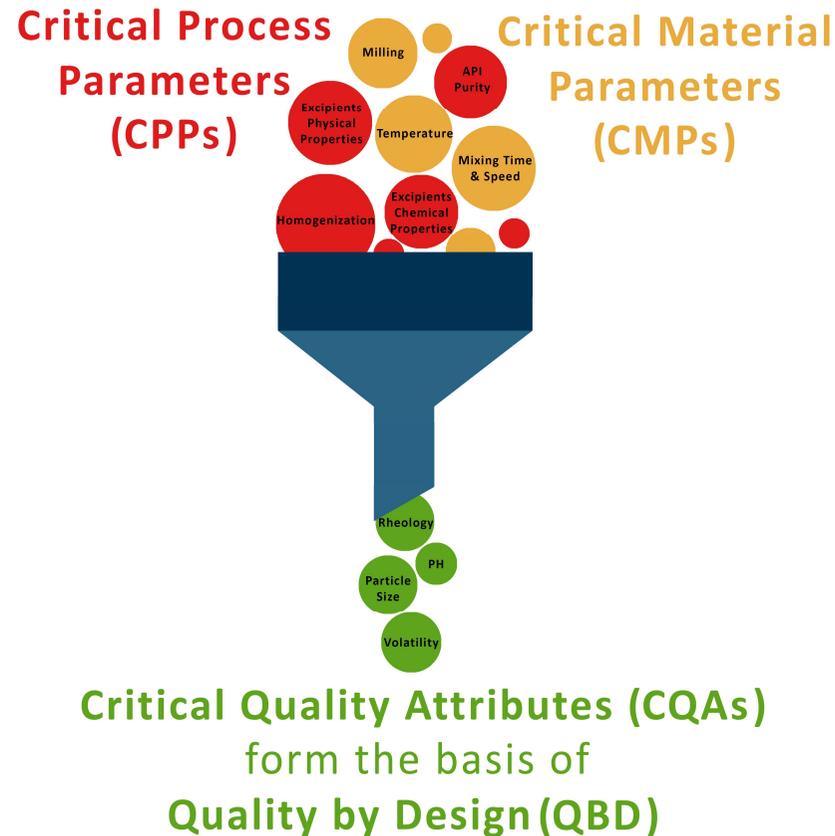
Parámetros Críticos de
Proceso

Critical Process Parameters (CPPs)

Atributos Críticos de
Calidad

Critical Quality Attributes (CQAs)

Evaluación de la criticidad sea adecuada



CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 1

1.1.- Entorno regulatorio

1.2- Conceptos imprescindibles

- Eventos de la no Calidad
- Incidencias
- Desviaciones
- No Conformidades
- Acciones Correctivas y Preventivas

1.3- Posibles problemas que aparecen en el proceso de gestión de desviaciones e incidencias

1.4.- Tipos y clasificación de desviaciones

- **Desviación**: Cualquier incumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación, requisitos aprobados, especificaciones, procedimientos aprobados o elementos del Sistema de Calidad.

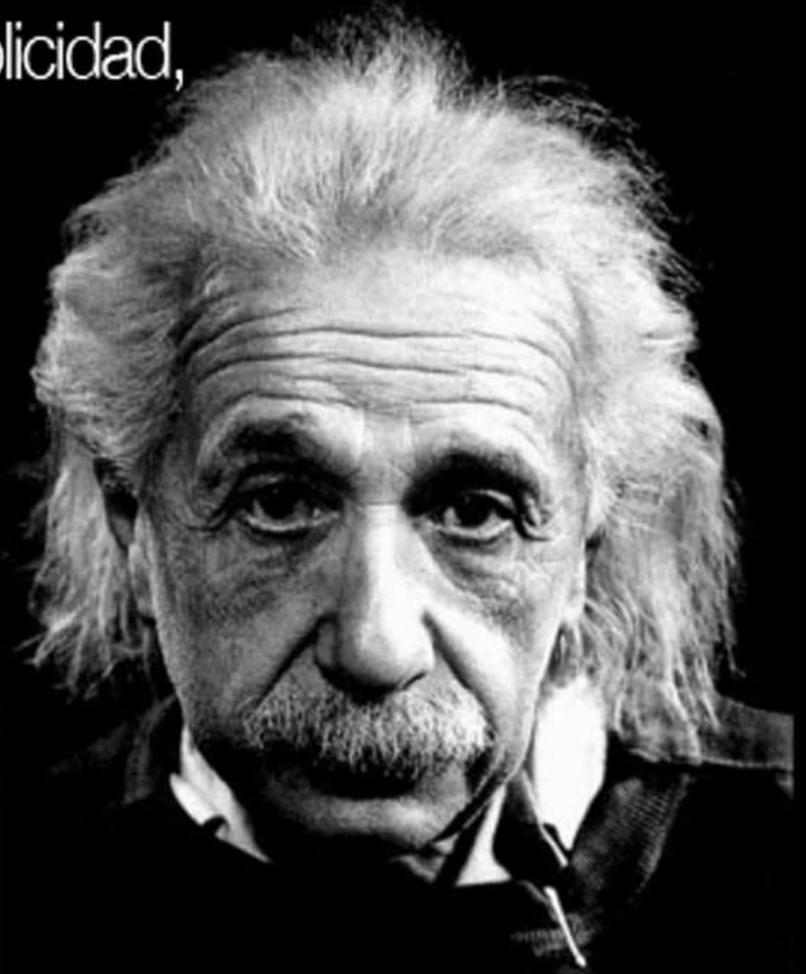
Las desviaciones deben:

- **Documentarse**
- **Investigarse para determinar las causas que las originan con el fin de evitar su repetición**
- **Evaluar**

CAPÍTULO 1
1.4- Tipos y clasificación de desviaciones

Sí no lo puedes explicar con simplicidad,
es que no lo has entendido.

Albert Einstein

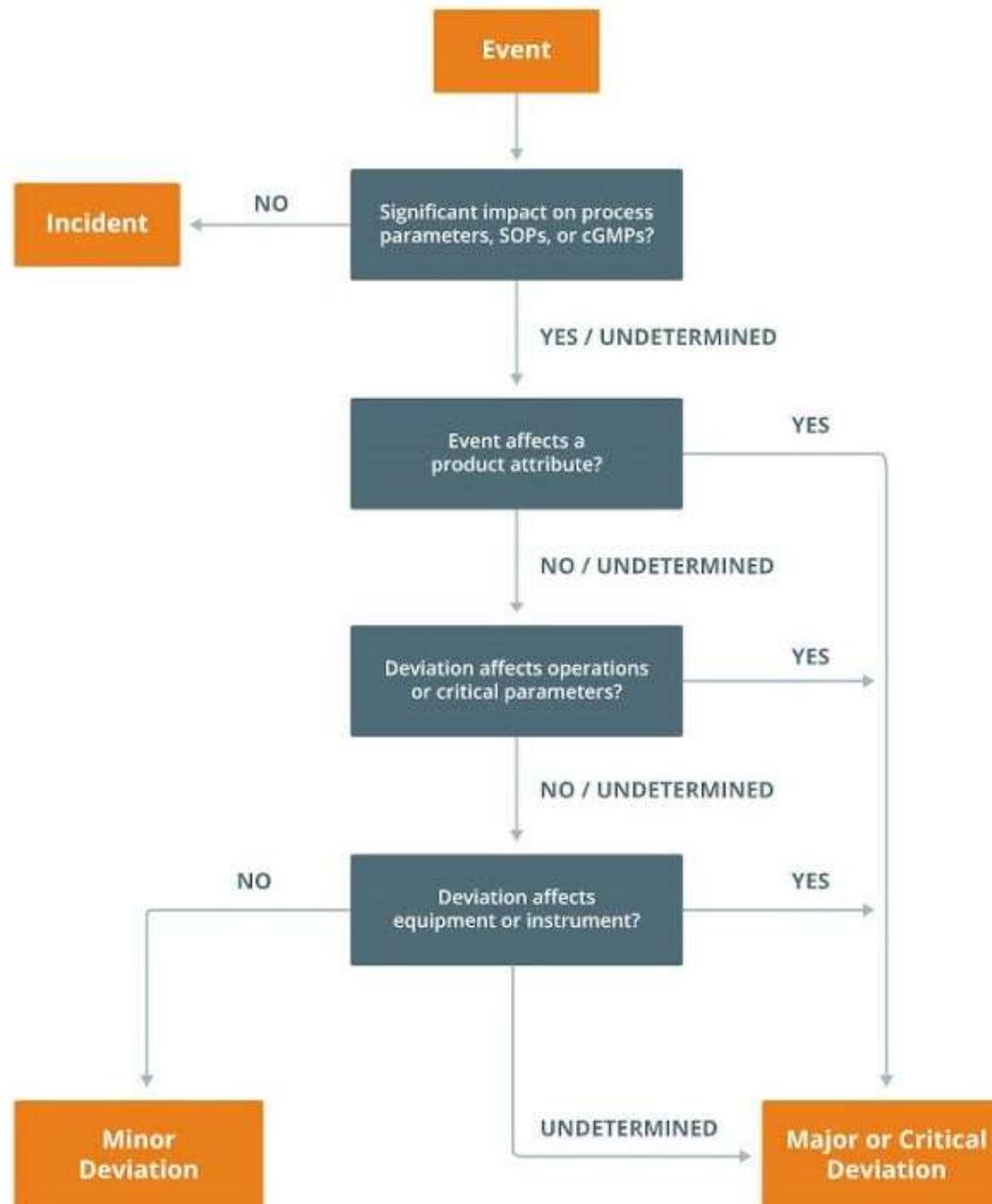




CAPÍTULO 1
1.4- Tipos y clasificación de desviaciones



CAPÍTULO 1
1.4- Tipos y clasificación de desviaciones



EJEMPLOS DESVIACIONES MENORES:

- Saltarse el principio FIFO o FEFO
- Balanza fuera de tolerancia utilizada para determinar el peso a grosso modo de los materiales durante la recepción.
- Presión diferencial fuera de límite en clase D en el área de lavado
- Inadecuada formación del personal para llevar a cabo actividades de limpieza en el almacén.
- Interrupción del proceso sin impacto en el lote
- Falta de calibración sin impacto en la calidad del producto
- Eventos menores en la documentación del lote

EJEMPLOS DESVIACIONES NO CRITICAS (MAYORES): (I)

- Utilización de un patrón de referencia inapropiado en el test de un API o del producto final.
- Formación inadecuada del personal para llevar a cabo el ensayo de esterilidad.
- Comenzar una producción sin un despeje de línea.
- Parámetros operaciones fuera de rango no definidos como CPP's
- Formación insuficiente del personal de almacén para segregar los materiales aprobados de los materiales rechazados.

EJEMPLOS DESVIACIONES NO CRITICAS (MAYORES): (II)

- Fallo en los equipos sin impacto en el lote
- Fallo en la calibración que podría tener un impacto potencial en el producto
- Excursión de temperatura y/o humedad sin impacto en el lote
- Eventos durante el proceso de fabricación o en la documentación
- Límites de rendimiento excedidos.

EJEMPLOS DESVIACIONES CRÍTICAS: (I)

- Utilizar un API rechazado o caducado
- Registro de esterilización del producto o del material en contacto utilizado en el llenado aséptico incorrecto.
- Inactivación incompleta en la etapa de fermentación
- CPP fuera del límite de control establecido.
- Contaminación del producto, equipo, material, etc,...
- Fallo en la estabilidad de un producto
- OOS

EJEMPLOS DESVIACIONES CRÍTICAS: (II)

- Etiqueta incorrecta
- Nº lote y caducidad incorrecto
- Fallo en la conciliación de etiquetas
- Excursión de temperatura y/ humedad con impacto en el lote
- Retirada del mercado
- Cualquier asunto que conlleve al rechazo del lote

CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 2

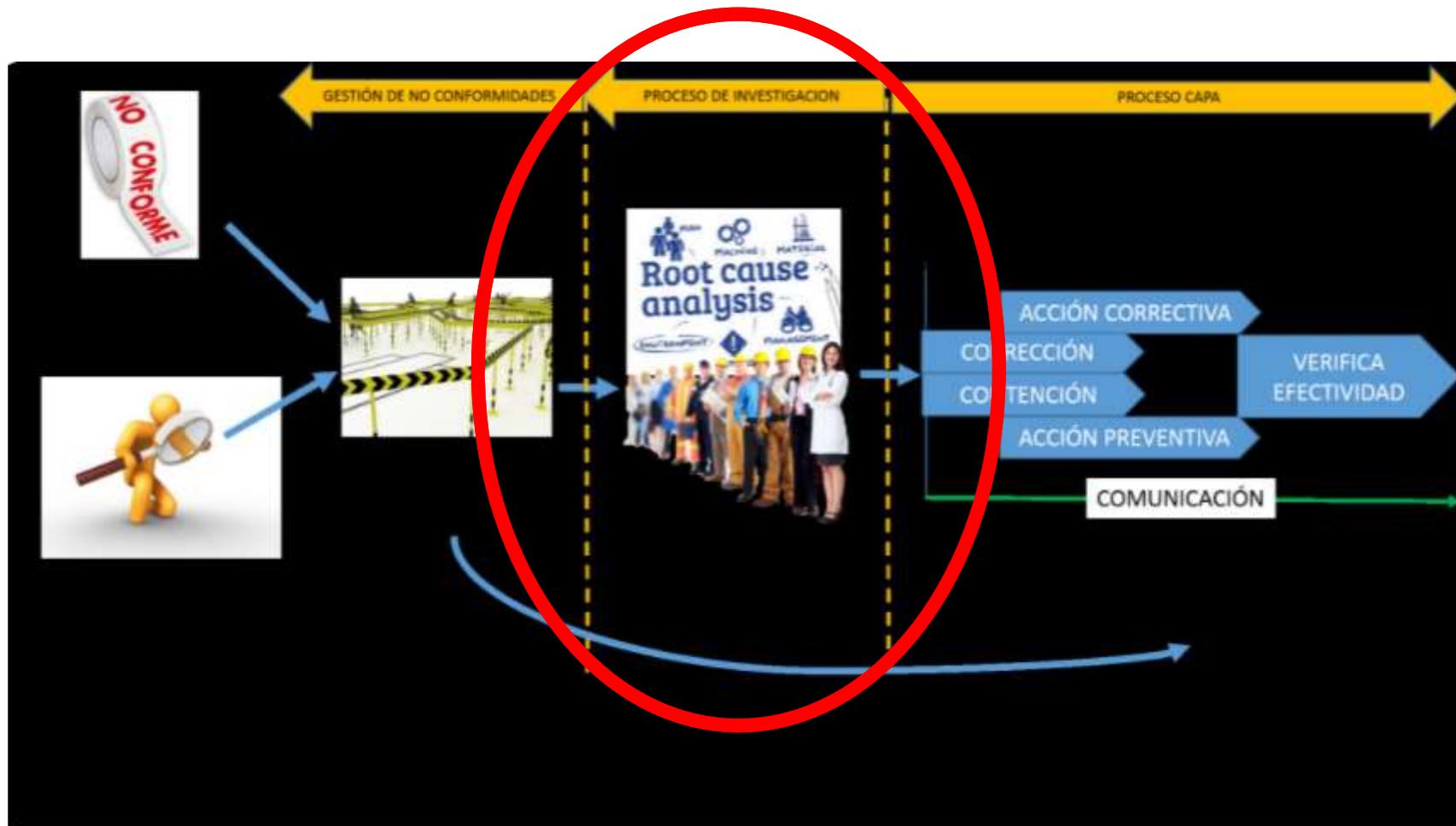
2.1.- Gestión/Revisión del diagrama de flujo para la investigación de desviaciones e incidencias

2.2.- Etapas para la clasificación de los eventos de la no calidad

2.3.- Uso de las premisas del análisis de riesgos (ICH Q9) en la investigación de desviaciones

- Métodos de análisis de riesgos y herramientas
- Consideraciones para cada departamento

CAPÍTULO 2
2.1- Gestión/Revisión del diagrama de flujo
para la investigación de desviaciones e incidencias



CAPÍTULO 2
2.1- Gestión/Revisión del diagrama de flujo
para la investigación de desviaciones e incidencias

Elementos esenciales del sistema de investigación de desviaciones



IDENTIFICAR EL PROBLEMA

- ¿Qué ha pasado? HECHOS
- ¿A que afecta?
 - Producto
 - Proceso
 - Sistema
- Cuantificarlo en la medida de lo posible



CAPÍTULO 2

2.1- Gestión/Revisión del diagrama de flujo para la investigación de desviaciones e incidencias



ASINFARMA
FORMACIÓN ESPECIALIZADA

**REGISTRARLO
EN EL
MOMENTO**



CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 2

2.1.- Definición/Revisión del diagrama de flujo para la investigación de desviaciones e incidencias

2.2.- Etapas para la clasificación de los eventos de la no calidad

2.3.- Uso de las premisas del análisis de riesgos (ICH Q9) en la investigación de desviaciones

- Métodos de análisis de riesgos y herramientas
- Consideraciones para cada departamento

- **DETERMINAR LA CRITICIDAD DE LA DESVIACIÓN**

Para que la evaluación de la criticidad sea adecuado y no consuma demasiados recursos será necesario tener descritos previamente los CPPs y CQAs.

DEFINICIONES:

- **CQAs**: Atributos críticos de calidad. Parámetros físicos, químicos, microbiológicos que deben estar dentro de una especificación determinada con el fin de asegurar la calidad del producto (ICH Q8). Parámetros que tienen impacto en los CQA's.

DEFINICIONES:

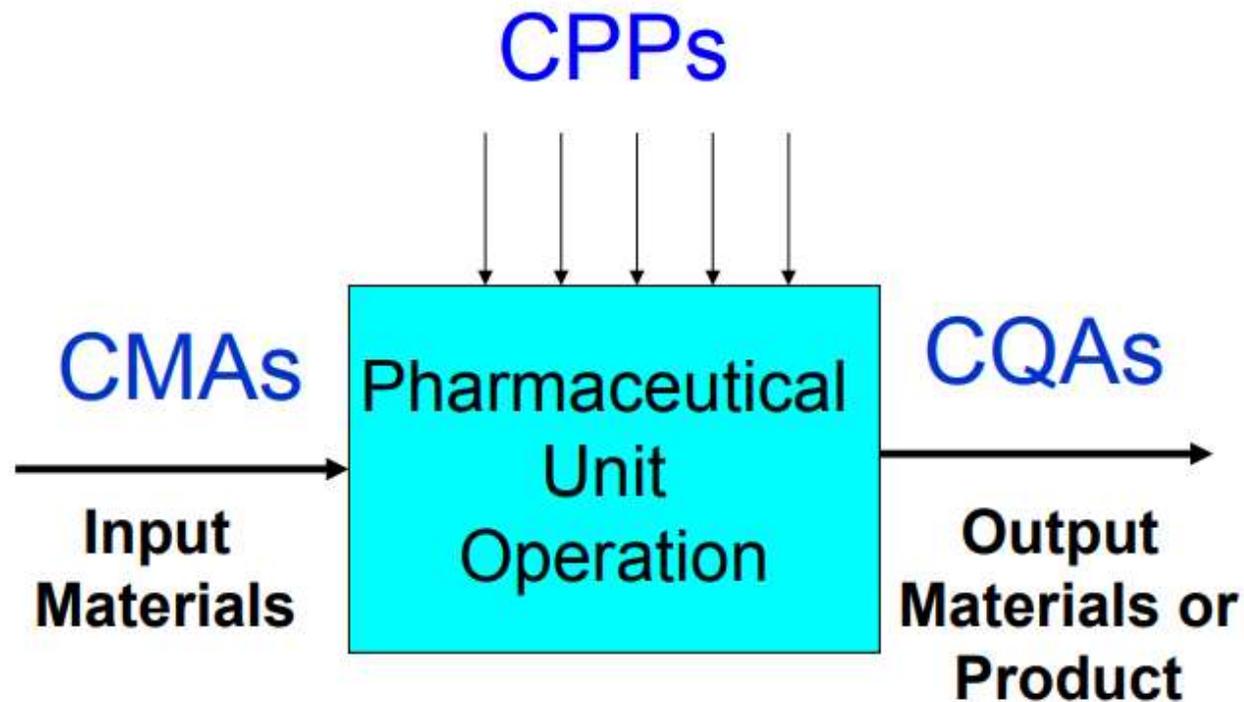
- **CPPs**: Parámetros críticos del proceso. Parámetro del proceso cuya variabilidad tiene impacto en un CQA y por tanto debe ser monitorizado y controlado durante el proceso con el fin de conseguir la calidad adecuada.(ICHQ8)

DEFINICIONES:

- **CMAs**: Característica físico-química, biológica o microbiológica de los materiales de partida que deben estar dentro de unos límites, rango o distribución (tamaño de partícula) para asegurar la calidad del producto final.

CAPÍTULO 2

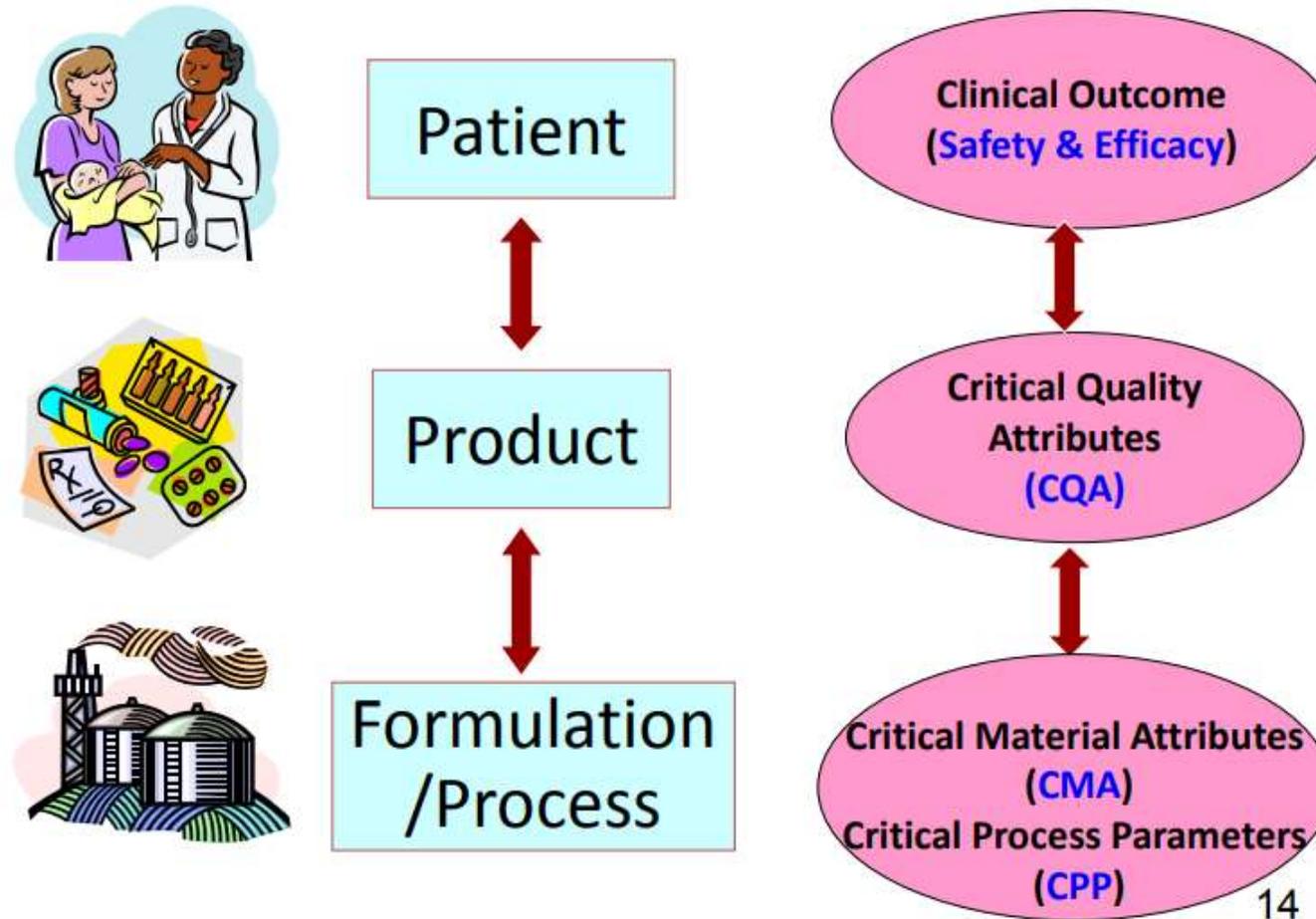
2.2- Etapas para la clasificación de los eventos de la no calidad



$$CQA_s = f(CPP_1, CPP_2, CPP_3 \dots CMA_1, CMA_2, CMA_3 \dots)$$

CAPÍTULO 2

2.2- Etapas para la clasificación de los eventos de la no calidad



CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 2

2.1.- Gestión/Revisión del diagrama de flujo para la investigación de desviaciones e incidencias

2.2.- Etapas para la clasificación de los eventos de la no calidad

2.3.- Uso de las premisas del análisis de riesgos (ICH Q9) en la investigación de desviaciones

- Métodos de análisis de riesgos y herramientas
- Consideraciones para cada departamento

AMFE (FMEA) como herramienta para la clasificación y tratamiento de desviaciones:

- Severidad de las consecuencias del evento
- Probabilidad de no detectarlo (detectabilidad)

Severidad:

- 5: La desviación afecta a un atributo o parámetro crítico para la calidad
- 3: La desviación afecta a un atributo o parámetro no crítico para la calidad
- 1: La desviación no afecta a la calidad del producto

Probabilidad de no detección:

- 5: No hay controles implementados, difícil de detectar
- 3: Sólo existe un control final, cuando el producto ya está fabricado
- 1: Control en proceso, fácil de detectar

CAPÍTULO 2

2.3- Uso de las premisas del análisis de riesgos (ICH Q9) en la investigación de desviaciones

		Probabilidad de no detección		
		5	3	1
Severidad	5	25	15	5
	3	15	9	3
	1	5	3	1

 Acciones	 Desviación crítica (investigación a fondo)	 Desviación no crítica (investigación proporcional al riesgo)	 Incidencia (registro y cierre)
--	--	---	--

- **Incidencia:** Únicamente se trata de registrarla y se cierra de inmediato, tenemos descrito en un PNT como actuar en cada caso (Fases de análisis, clasificación y tratamiento)
- **Desviación no crítica:** Será necesario consultar el registro de desviaciones para observar cuantas veces se ha producido, si no se ha superado el nº de repeticiones máximas admisibles descritos en el PNT se cierra como puntual tras aplicar una acción correctora inmediata que debería ser aprobada antes de la liberación del lote, lo ideal es que QA lo apruebe antes de implantarla. Los resultados de la corrección deben ser verificados de inmediato e indicarlo en el apartado de conclusiones del propio registros de la desviación.

Tiempos recomendados para la gestión:

- Incidencias: Registrarlas como máximo 2 días después de que ocurra el evento
- No críticas: deberían estar cerradas antes de 30 días.
- Criticas: Deben estar cerradas antes de liberar el lote.

**NO SE PUEDE LIBERAR UN LOTE AL MERCADO SI LAS
DESVIACIONES QUE LE AFECTAN **NO**
ESTÁN CERRADAS**

CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 3

3.1.- ¿Cómo se investiga una desviación? - Identificación de las causas posibles

- 5 por qué
- Diagrama de Ishikawa (Cola de pescado)

3.2.- Contenido del informe de desviación

3.3.- Impacto de las desviaciones en la compañía (tiempo, costes...)

¿Cómo se evalúa el impacto de una desviación?

3.4.- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?



CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

BUSCAR CULPABLES

- Se crea un clima de enjuiciar, se señala
- Se produce un coste emocional negativo
- No se aprende para futuras situaciones similares
- Se desperdician recursos
- Produce temor en los empleados
- Se pierde confianza en las parte
- Se pierde la autoestima del señalado



BUSCAR SOLUCIONES

- Se crea un clima de comprensión
- El problema no se agrava
- Se aprende para futuras situaciones similares
- Fortalece el aprendizaje
- Los empleados trabajan sin miedos
- Se crea un espacio de confianza de las partes
- Fortalece la autoestima
- Se crea una cultura de la mejora continua



- CAUSA RAÍZ:

Cualquier solución diferente a solventar la causa raíz implica que no se ha solucionado el problema. A pesar de que un análisis de la causa raíz consume tiempo es beneficioso, si se conoce la causa, puede eliminarse y evitar que vuelva a repetirse.

- Sistemático
- Evitar buscar el error humano como causa raíz

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

ORIGEN DE LAS DESVIACIONES:



PROCESO



INSTALACIONES



EQUIPOS



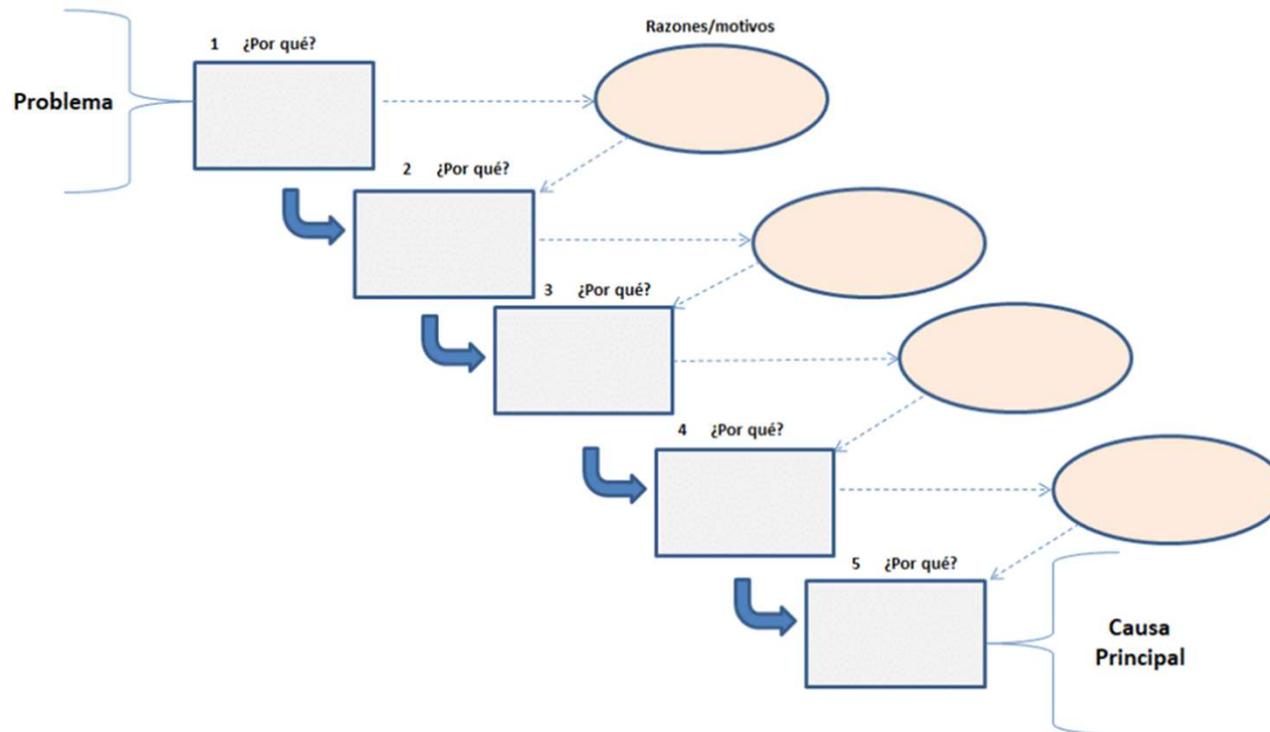
MATERIALES



PERSONAS

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

Los 5 porqués - Ejemplo



CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

E
J
E
M
P
L
O

Se ha contaminado un producto fabricado en la sala A de la empresa DRG, con producto proveniente de la anterior producción

1.- ¿Por qué?

¿Por qué se ha contaminado el producto?

El producto se ha contaminado porque ha habido una contaminación cruzada en la sala.

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

E
J
E
M
P
L
O

El producto se ha contaminado porque ha habido una contaminación cruzada en la sala

2.- ¿Por qué?

¿Por qué ha habido una contaminación cruzada en la sala?

Ha habido una contaminación cruzada, porque no se han esperado los resultados de la inspección que se realiza posterior a la limpieza de la sala.

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

E
J
E
M
P
L
O

Ha habido una contaminación cruzada, porque no se han esperado los resultados de la inspección que se realiza posterior a la limpieza de la sala.

3.- ¿Por qué?

¿Por qué no se han esperado los resultados de la inspección para proceder a la fabricación?

No sé han esperado los resultados de la inspección porque el supervisor ha tomado la decisión de iniciar sin los resultados

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

E
J
E
M
P
L
O

No sé han esperado los resultados de la inspección porque el supervisor ha tomado la decisión de iniciar sin los resultados

4.- ¿Por qué?

¿Por qué el supervisor ha tomado la decisión de empezar la fabricación sin tener los resultados?

El supervisor ha tomado la decisión de iniciar sin los resultados, porque no existe ninguna normativa interna y, tampoco ha sido informado de que debe esperar los resultados de la inspección para dar inicio a su proceso.

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

E
J
E
M
P
L
O

El supervisor ha tomado la decisión de iniciar sin los resultados, porque no existe ninguna normativa interna y, tampoco ha sido informado de que debe esperar los resultados de la inspección para dar inicio a su proceso.

5.- ¿Por qué?

¿Por qué no existe una normativa o no se ha informado de qué se debe esperar la aprobación de la inspección para iniciar el proceso?

No existe una normativa o no se ha informado porque nunca se había contaminado un producto anteriormente

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

E
J
E
M
P
L
O

Causa Raíz:

No existe un proceso documentado que contenga los pasos a seguir para la fabricación e inspecciones correspondientes.

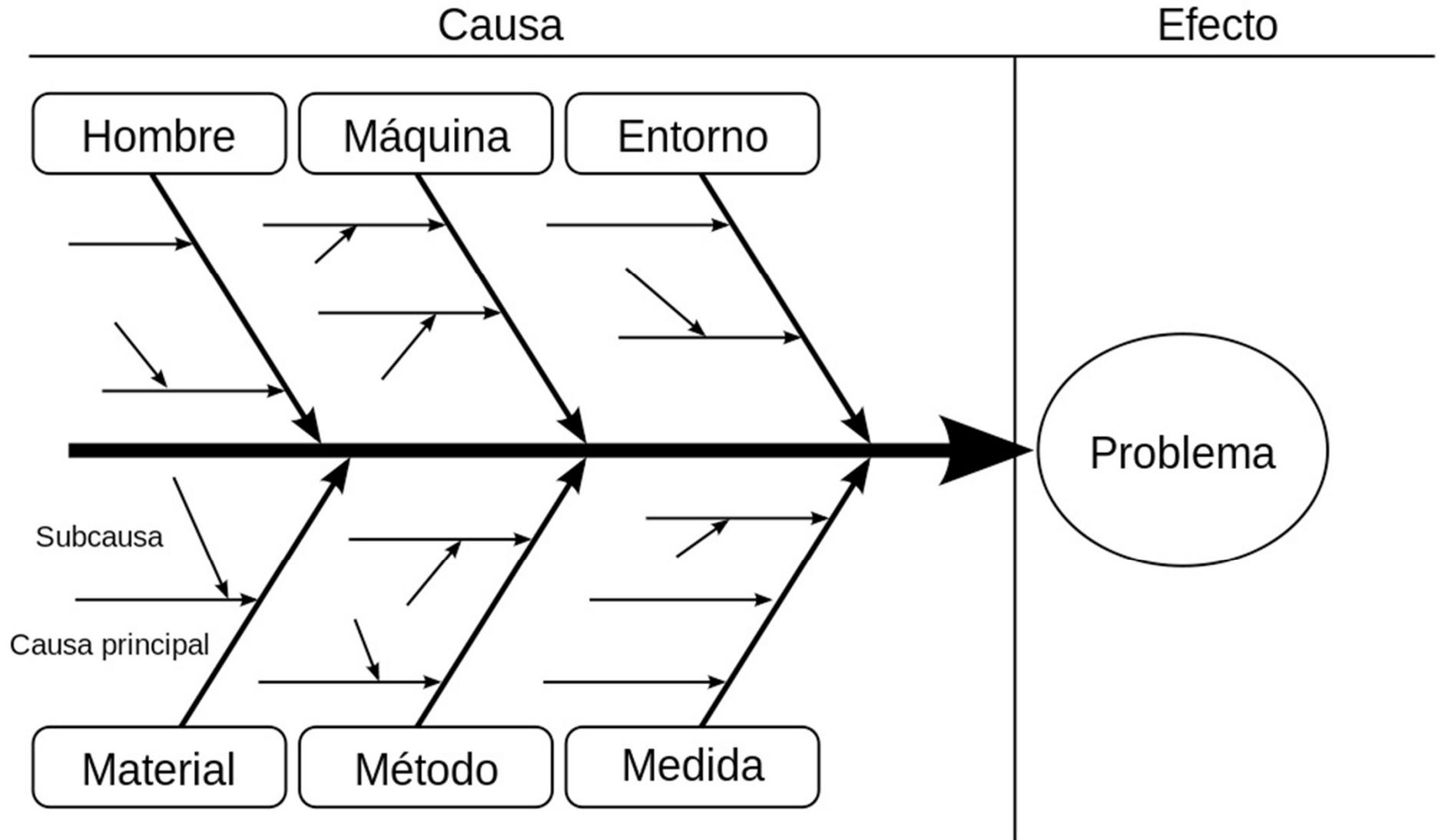
Además, el supervisor a cargo tiene deficiencias en formación en cuanto a la aplicación de las Normas de Buenas prácticas de manufactura.

Se observa que todo el problema ocurrido se debía a la falta de capacitación del personal pero también a la ausencia de normativas internas y, seguramente al desconocimiento de las regulaciones para el sector.

BENEFICIOS DIRECTOS DE LOS 5 PORQUES

- Es una forma rápida y sencilla de encontrar la causa raíz de las desviaciones, a veces incluso en menos de 5 pasos.
- Ahorro de tiempo a la hora de focalizar un problema
- Se crea una cultura de la mejora continua
- Genera espacios de aprendizaje
- Establece una metodología para el análisis de los problemas dentro de la empresa
- Permite crear equipos autogestionados
- Establece sistema proactivo delante de los problemas
- Anticipa a los problemas, estableciendo una cultura de prevención

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?



- Diagrama de causa y efecto o Isikawa:
 - En la cabeza del pez debe aparecer el efecto no deseado y cada una de las espinas principales será una de las M's (mano de obra, maquinaria, métodos, materia prima y medio ambiente)
 - Dentro de cada M (categoría) deberían enumerarse todas las razones sospechosas, es interesante si podemos medir el tiempo de existencia del problema, cuando fue la última vez que el proceso funcionó correctamente, sin el efecto no deseado?

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

- Una vez tenemos el diagrama de causa y efecto se pueden seleccionar un par de razones principales y realizar el ejercicio de los 5 porqués sobre ellas con el fin de llegar al corazón del problema.
- Si al final del análisis de la causa raíz, puedes hacer que un problema desaparezca o aparezca eliminando y reestableciendo las causa, has encontrado la verdadera solución al problema.

CAPÍTULO 3
3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?

- Es necesario contar con todos los datos suficientes para poder llegar a conocer la causa raíz (turnos, materiales, maquinaria,...)
- Si aun así no se consigue llegar a la causa raíz, como mínimo debería ayudar a definir las áreas que necesitan más investigación para poder llegar a conocer la causa raíz.

CAPÍTULO 3

3.1- ¿Cómo se investiga una desviación?



CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 3

3.1.- ¿Cómo se investiga una desviación? - Identificación de las causas posibles

- 5 por qué
- Diagrama de Ishikawa (Cola de pescado)

3.2.- Contenido del informe de desviación

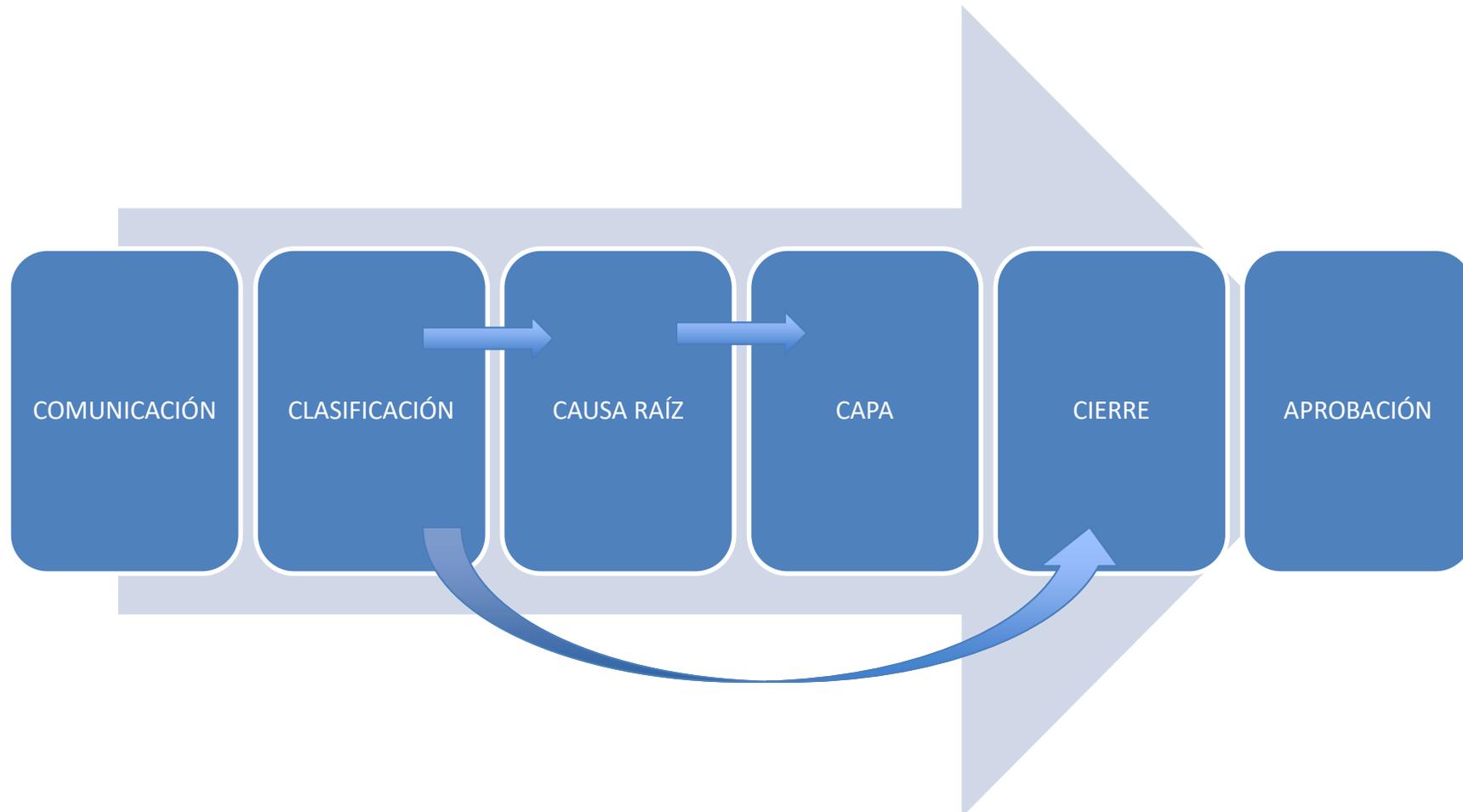
3.3.- Impacto de las desviaciones en la compañía (tiempo, costes...)

¿Cómo se evalúa el impacto de una desviación?

3.4.- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

CAPÍTULO 3
3.2- Contenido del informe de desviación

INFORME DE DESVIACIÓN



COMUNICACIÓN:

- Codificación: Desv/X/aaaa, donde X es un nº consecutivo que se da en orden de llegada.
- Departamento que comunica el evento
- Persona física que comunica el evento
- Comunicación del evento:
 - Definir el área donde se ha producido (fabricación, almacén, laboratorio, etc,..)
 - Descripción, ¿qué, como, cuando, donde y quién?
 - Afecta a: Producto, instalaciones proceso, PNT, etc,...
 - Acciones inmediatas tomadas
 - Posibles causas de la desviación (sospecha)
 - Firma del responsable del departamento al que se le comunica el evento y de QA.

CLASIFICACIÓN:

Deberá clasificarse como incidencia, desviación no crítica o crítica para determinar el alcance de la investigación.

- INVESTIGACIÓN DE CAUSA RAÍZ:(SI APLICA)
 - Investigación dentro de los plazos definidos en el PNT y realizada por los departamentos implicados.
 - Determinación de la causa raíz (herramienta descrita en el PNT)

- CAPA: (SI APLICA)
 - CAPA: Debe realizarse conjuntamente y debe seguirlo QA
 - Nueva valoración del riesgo (AMFE, auditorias internas,...) para ver si las acciones previstas han funcionado

- CIERRE DE LA DESVIACIÓN.
 - Dictamen del producto (al cierre de la desviación)
 - Cierre: conclusiones y otros comentarios. Puede darse el caso de que alguna acción prevista en el CAPA no se haya cerrado pero si se de por cerrada la desviación, esto debe quedar definido en las conclusiones finales.
- APROBACIÓN DE LA DESVIACIÓN:
 - Firmas de los departamentos implicados y aprobación por parte de DT y/o GC, dependerá del PNT.

Consideraciones al cierre y aprobación:

- En los casos donde se vea afectada la calidad, seguridad o eficacia del producto, este debería quedar en cuarentena hasta el cierre de la desviación y la decisión final de la DT.

Consideraciones al cierre y aprobación:

- En el caso de que se sospeche de errores humanos como causa raíz deberá justificarse y poner cuidado para garantizar que no vuelva a repetirse.

Consideraciones al cierre y aprobación:

- Las desviaciones se revisará por parte de GC como mínimo 1 vez a año (PQR). En caso de que esto derive a un control de cambios deberá indicarse bien al cliente, bien a las autoridades.

- Las acciones correctivas se toman para eliminar la causa raíz, éstas deben ser aprobadas por QA antes de implantarse y debe verificarse su eficacia. No será necesario tener cerradas estas acciones para poder cerrar la desviación (controles de cambios de proveedores, auditorias,...)

CAPÍTULO 3
3.2- Contenido del informe de desviación

- Toda la documentación debe ser archivada, incluyendo toda la información de la desviación (Procedimiento interno de la empresa)

CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 3

3.1.- ¿Cómo se investiga una desviación? - Identificación de las causas posibles

- 5 por qué
- Diagrama de Ishikawa (Cola de pescado)

3.2.- Contenido del informe de desviación

3.3.- Impacto de las desviaciones en la compañía (tiempo, costes...)

¿Cómo se evalúa el impacto de una desviación?

3.4.- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

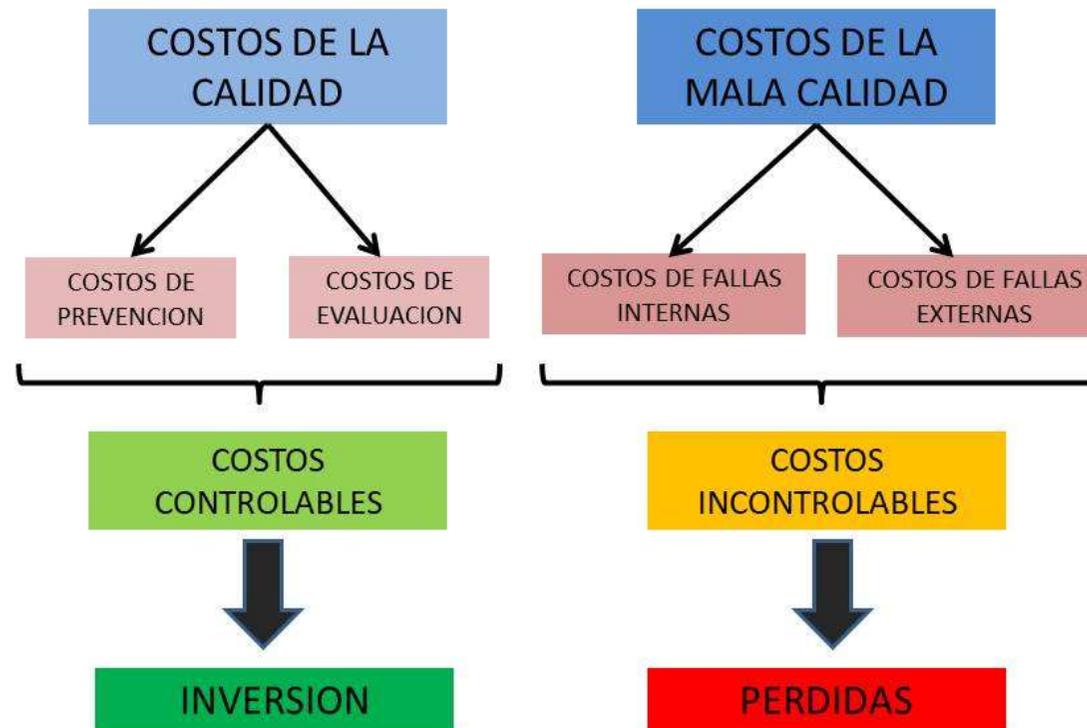
Coste no calidad:

- Fallos internos: antes de que el producto salga a la venta (reprocesados, retrasos en producción debido a esto reprocesos, horas extras para sacar la producción que se ha retrasado, posibles pérdidas de ventas debido a los retrasos o roturas de stock...)

Coste no calidad:

- Fallos externos: una vez el producto ha llegado al cliente, son mucho mayores, cuanto más se tarda en detectar un fallo mayor sería su coste. (devoluciones, reclamaciones, abonos, incumplimiento con plazos de entrega debido a problemas internos...), en este caso pueden existir costes intangibles (pérdida de imagen, pérdida de clientes, ..)

Costes asociados a Calidad



¿Cómo evaluar los costes?

Relacionar costes de no calidad sobre las ventas del mismo modo, los fallos internos y los externos.

$$\% \text{ sobre las ventas} = \frac{\text{costes no calidad}}{\text{ventas}} \times 100$$

(*) Costes de la no calidad: gastos de transporte en las devoluciones, gastos de eliminación de producto mediante el gestor autorizado, costes del personal y maquinaria para realizar un reprocesado, etc,...)



CONTENIDO DEL CURSO

CAPÍTULO 3

3.1.- ¿Cómo se investiga una desviación? - Identificación de las causas posibles

- 5 por qué
- Diagrama de Ishikawa (Cola de pescado)

3.2.- Contenido del informe de desviación

3.3.- Impacto de las desviaciones en la compañía (tiempo, costes...)

¿Cómo se evalúa el impacto de una desviación?

3.4.- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

CAPÍTULO 3
3.4- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

Una vez analizado el problema será necesario un CAPA y su seguimiento.



CAPÍTULO 3
3.4- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

- El sistema de gestión de acciones correctivas y preventivas (CAPA) aparece en la ICHQ10 como uno de los elementos necesarios del sistema de calidad farmacéutico.
- Una vez identificada la o las causas raíz deberá establecerse el CAPA

Criterios a tener en cuenta para describir las acciones correctivas y/o preventivas:

- Deben ser soluciones que ataquen directamente a la causa encontrada mediante el RA.
- Debe existir un plazo de ejecución razonable
- Debe existir un responsable de ejecutar la acción
- Debe tenerse en cuenta el coste económico (viabilidad)
- Debe poder realizarse un seguimiento

¿Cómo priorizar las diferentes acciones propuestas en un CAPA?:

- Análisis de riesgos sencillo
- AMFE: herramienta de análisis de riesgos descrita en la ICHQ9

CAPÍTULO 3
3.4- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

- RA sencillo

		IMPACTO	
		ALTO	BAJO
IMPLEMENTACIÓN	FÁCIL	1	2
	DIFÍCIL	3	4

CAPÍTULO 3
3.4- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

- RA ICHQ9 (AMFE)

SEVERIDAD	3	ALTA	Riesgos para la salud (paciente, operario,...)
	2	MEDIA	Riesgos para la empresa (retirada del producto, ...)
	1	BAJA	Puede ser causa de devoluciones y/o reclamaciones por parte del cliente

- RA ICHQ9 (AMFE)

PROBABILIDAD	3	ALTA	Problemas repetitivos que pueden afectar a lotes de producto
	2	MEDIA	Problemas aislados, no recurrentes
	1	BAJA	Problemas que posiblemente todavía no hayan ocurrido

CAPÍTULO 3
3.4- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

- RA ICHQ9 (AMFE)

		PROBABILIDAD		
		1	2	3
SEVERIDAD	1	1	2	3
	2	2	4	6
	3	3	6	9
NIVEL DE RIESGO		BAJO	MEDIO	ALTO

NIVEL DE RIESGO: PROBABILIDAD X SEVERIDAD

CAPÍTULO 3
3.4- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

- RA ICHQ9 (AMFE)

DETECTABILIDAD	3	ALTA	Inmediata (control en proceso..)
	2	MEDIA	Puede llegar a detectarse (revisión guías de fabricación...)
	1	BAJA	indetectable

CAPÍTULO 3
3.4- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

- RA ICHQ9 (AMFE)

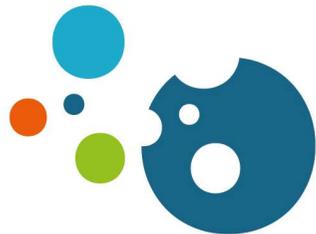
		NIVEL DE RIESGO					
		1	2	3	4	6	9
DETECCIÓN	1	1	2	3	4	6	9
	2	2	4	6	8	12	18
	3	3	6	9	12	18	27

	No es necesaria ninguna acción
	Acción de control
	Acción de mejora y de control

CAPÍTULO 3
3.4- ¿Cómo realizar el seguimiento de la eficacia de los CAPA?

Seguimiento CAPA: deben existir métricas (por ejemplo, el 90 % de las acciones se han cerrado en el tiempo previsto)

¡Muchas Gracias!



GRUP ● ASINFARMA

asinfarma@asinfarma.com

mar.marti@asinfarma.com

carlos.gil@asinfarma.com





**PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME**

PI 040-1
3 Appendices
1 January 2019

**PIC/S GUIDANCE ON
CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES**

© PIC/S January 2019
Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised,
provided that the source is acknowledged.

Editor: PIC/S Secretariat

e-mail: info@picscheme.org

web site: <http://www.picscheme.org>

TABLE OF CONTENTS

	Page
1. DOCUMENT HISTORY	3
2. INTRODUCTION	3
3. PURPOSE AND SCOPE.....	3
4. DEFINITIONS	4
5. MANAGEMENT TOOL TO SUPPORT CONSISTENT AND OBJECTIVE CATEGORISATION OF GMP DEFICIENCIES IN ACCORDANCE WITH RISK MANAGEMENT PRINCIPLES.....	5
6. ACTIONS TO BE TAKEN BY INSPECTORATES IN RESPONSE TO THE REPORTING OF CRITICAL AND MAJOR DEFICIENCIES	5
7. ENHANCING COMMUNICATION, INFORMATION SHARING AND SCIENTIFIC EXCHANGE TO PROMOTE INCREASED CONSISTENCY AND PREDICTABILITY IN REGULATORY ASSESSMENTS AND DECISIONS AND THE RAPID EXCHANGE OF SAFETY AND QUALITY INFORMATION REGARDING MANUFACTURERS	6
8. REVISION HISTORY	7
APPENDIX 1: MANAGEMENT TOOL TO SUPPORT CONSISTENT AND OBJECTIVE CATEGORISATION OF GMP DEFICIENCIES IN ACCORDANCE WITH RISK MANAGEMENT PRINCIPLES	8
APPENDIX 2: INTERPRETATIVE GUIDANCE ON RISK INCREASING OR REDUCING FACTORS.....	13
APPENDIX 3: CLASSIFICATION EXAMPLES	16

1. DOCUMENT HISTORY

Adoption by Committee of PI 040-1	25 September 2018
Entry into force of PI 040-1	1 January 2019

2. INTRODUCTION

- 2.1 This guidance is intended to provide a tool to support the risk based classification of GMP deficiencies from inspections and to establish consistency amongst Inspectorates.
- 2.2 This guidance will enable Industry to be informed of the principles used to classify GMP deficiencies and also provide examples of the classification of different types of deficiencies. This approach is not binding as the classification takes also into account the context of the finding and the quality history of the site. It does not remove the responsibility of the company in assessing the impact of the finding on the products already on the market and/or on their quality system.
- 2.3 Consistency of classification of GMP deficiencies will assist in the following:
- a) Improve inter-agency consistency in reporting and facilitate communication between inspectorates;
 - b) Harmonise inspectorate response and management of deficiencies classified as “Critical”, “Major” and “Other”;
 - c) Provide transparency in how the deficiencies are classified; and
 - d) Simplify international deficiency trend analysis based on harmonised reporting of GMP deficiencies from different inspectorates.

3. PURPOSE AND SCOPE

- 3.1 The purpose and scope is the harmonisation of the classification of GMP deficiencies to facilitate harmonised reporting of GMP deficiencies from inspections across inspectorates.
- 3.2 Harmonisation will help ensure that there is a consistent view across inspectorates of what constitutes a “Critical” deficiency and what constitutes a “Major” deficiency. Risk management principles will be applied to the categorisation of these deficiencies dependent on the type of product manufactured or process. The reference in the relevant code of Good Manufacturing Practice or local legislation should be established for each deficiency to ensure that a reported deficiency has a regulatory basis and is accurately applied.
- 3.3 This guidance is also intended to:
- a) provide actions to be taken by inspectorates in response to the reporting of critical and major deficiencies;
 - b) enhance communication, information sharing and scientific exchange to promote increased consistency and predictability in regulatory

assessments and decisions and the rapid exchange of safety and quality information regarding manufacturers.

4. DEFINITIONS

4.1 Critical Deficiency (See Appendix 3 for examples of Critical deficiencies)

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

A “Critical” deficiency also occurs when it is observed that the manufacturer has engaged in fraud, misrepresentation or falsification of products or data.

A “Critical” deficiency may consist of several related deficiencies, none of which on its own may be “Critical”, but which may together represent a “Critical” deficiency, or systems’ failure where a risk of harm was identified and should be explained and reported as such.

4.2 Major Deficiency (See Appendix 3 for examples of Major deficiencies)

A deficiency that is not a “Critical” deficiency, but which:

- has produced or may produce a product which does not comply with its Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation, product specification; pharmacopoeia requirements or dossier;
- does not ensure effective implementation of the required GMP control measures;
- indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;
- indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within PIC/S) failure of the authorised person to fulfil his/her duties;
- consists of several “Other” related deficiencies, none of which on its own may be “Major”, but which may together represent a “Major” deficiency or systems failure and should be explained and reported as such.

4.3 Other Deficiency

A deficiency that is not classified as either “Critical” or “Major”, but indicates a departure from Good Manufacturing Practice (GMP).

A deficiency may be judged as “Other” because there is insufficient information to classify it as “Critical” or “Major”.

4.4 Comment

One-off minor discrepancies are usually not formally considered deficiencies, but are brought to the attention of the manufacturer as comments.

5. MANAGEMENT TOOL TO SUPPORT CONSISTENT AND OBJECTIVE CATEGORISATION OF GMP DEFICIENCIES IN ACCORDANCE WITH RISK MANAGEMENT PRINCIPLES

- 5.1 When classifying a deficiency as “Critical”, inspectors should determine if there is clear evidence by considering risk of harm as in the definition. An example is provided in the flow chart found in Appendix 1, Figure 1.
- 5.2 When a “Critical” deficiency is not clearly evident, the deficiency may be rated as “Critical”, “Major” or “Other”. A determination on the classification should be made for which the following guidance may be followed:
- 5.2.1 Perform a detailed evaluation of the deficiency to determine an initial classification as per Appendix 1, Figures 2-5; then
- 5.2.2 Perform an evaluation of factors that would either increase or reduce the risk regardless of the initial classification as described in Appendix 2; then
- 5.2.3 Make a decision as to whether the initial risk classification may be as described in Appendix 1, Figure 1:
- upgraded due to effects that increase the risk, i.e. risk-increasing effects,
 - maintained, or
 - downgraded due to effects that reduce the risk, i.e. risk-reducing effects.
- 5.3 Deficiency classification examples (a non-exhaustive list) are provided in Appendix 3 which can be used to assist in the classification determination if required.
- 5.4 The format of how deficiencies are written and grouped can also be a factor affecting the classification of the deficiency.

6. ACTIONS TO BE TAKEN BY INSPECTORATES IN RESPONSE TO THE REPORTING OF CRITICAL AND MAJOR DEFICIENCIES

- 6.1 Compliance and enforcement measures are dependent upon a number of factors, including significance of violations such as a “Critical” deficiency and a large number of “Major” deficiencies, history of the site, potential risks to products, and assessment of the manufacturer’s proposed corrective actions. Where appropriate, this may include assessment of interim risk mitigating actions while long term remediation continues.
- 6.2 The clinical impact of the deficiencies on specific ‘at risk’ groups (e.g. children or immunocompromised patients) as a result of the observed quality or regulatory failures should be considered separately, and used to inform quality defect decisions and market actions such as recall. When assessing the clinical impact of observed deficiencies, expert advice such as medical and toxicological input should be sought.
- 6.3 If the findings are linked to patient safety, immediate action needs to be taken.

- 6.4 Additional factors that should be considered include:
- a) the risk to health and safety;
 - b) compliance history of the manufacturer;
 - c) whether the manufacturer acted with indifference or premeditation;
 - d) the degree of co-operation offered;
 - e) the likelihood that the same problem will reoccur;
 - f) the likelihood of the enforcement action being effective.
- 6.5 Typically the first steps could include a letter of warning/cautionary letter or a re-inspection or reassessment inspection for which failure to address risk with repeat deficiencies may result in a non-compliance or similar rating.
- 6.6 Depending upon the severity of the deficiency the inspectorate will determine if appropriate inspectional or regulatory actions are needed.
- 6.7 The actions that can be taken may include:
- a) compliance related communications which alert the manufacturer to the inspectorate's concern, and possibility for future regulatory action if remedial action is not effective;
 - b) regulatory action against the site authorisation or GMP approval (refusal, suspension or amendment of an establishment licence);
 - c) market actions such as recall (voluntary or mandated by the regulatory authority);
 - d) prohibition of supply / importation;
 - e) prosecution;
 - f) communications to the public using public warning/public advisory or information updates;
 - g) suspension or cancellation of Marketing Authorisation/Product Licence;
 - h) health product label or packaging changes.

7. ENHANCING COMMUNICATION, INFORMATION SHARING AND SCIENTIFIC EXCHANGE TO PROMOTE INCREASED CONSISTENCY AND PREDICTABILITY IN REGULATORY ASSESSMENTS AND DECISIONS AND THE RAPID EXCHANGE OF SAFETY AND QUALITY INFORMATION REGARDING MANUFACTURERS

- 7.1 In the global pharmaceutical supply chain, GMP non-compliance of a manufacturer can impact many different markets. Although the inspecting authority's primary focus is ensuring the quality of medicines for their population, the impact of possible regulatory actions on supply to other markets should also be considered.
- 7.2 The sharing of non-compliant inspection findings between trusted partners, particularly when regulatory action may follow, may help authorities in other territories to prepare risk mitigating market actions.

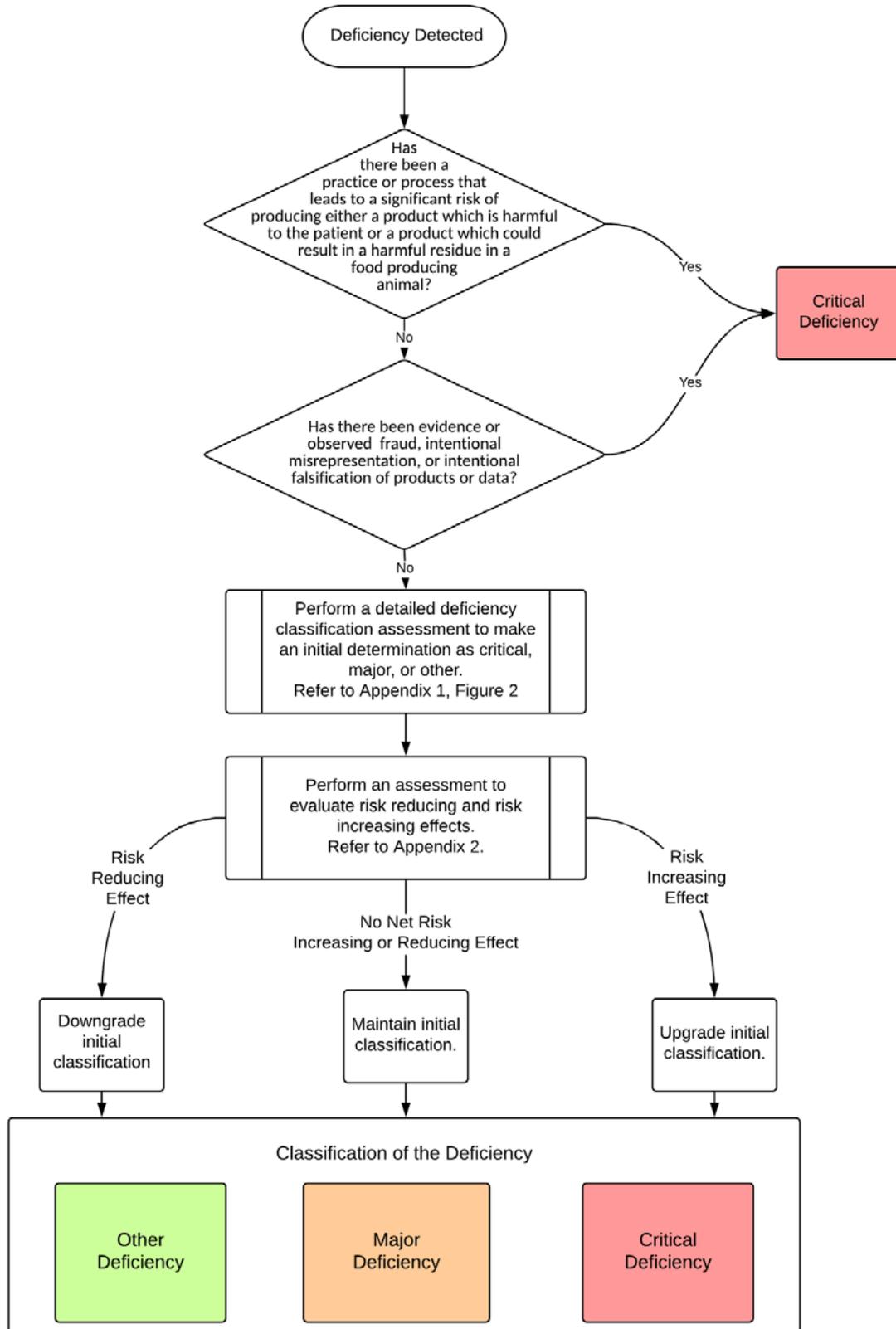
- 7.3 Maintaining close communication between affected inspectorates facilitates coordinated supply chain actions to avoid shortage of essential medicines. This also ensures that external notifications to healthcare professionals and patients are consistent and published at a time which is compatible with the actions in other territories.

8. REVISION HISTORY

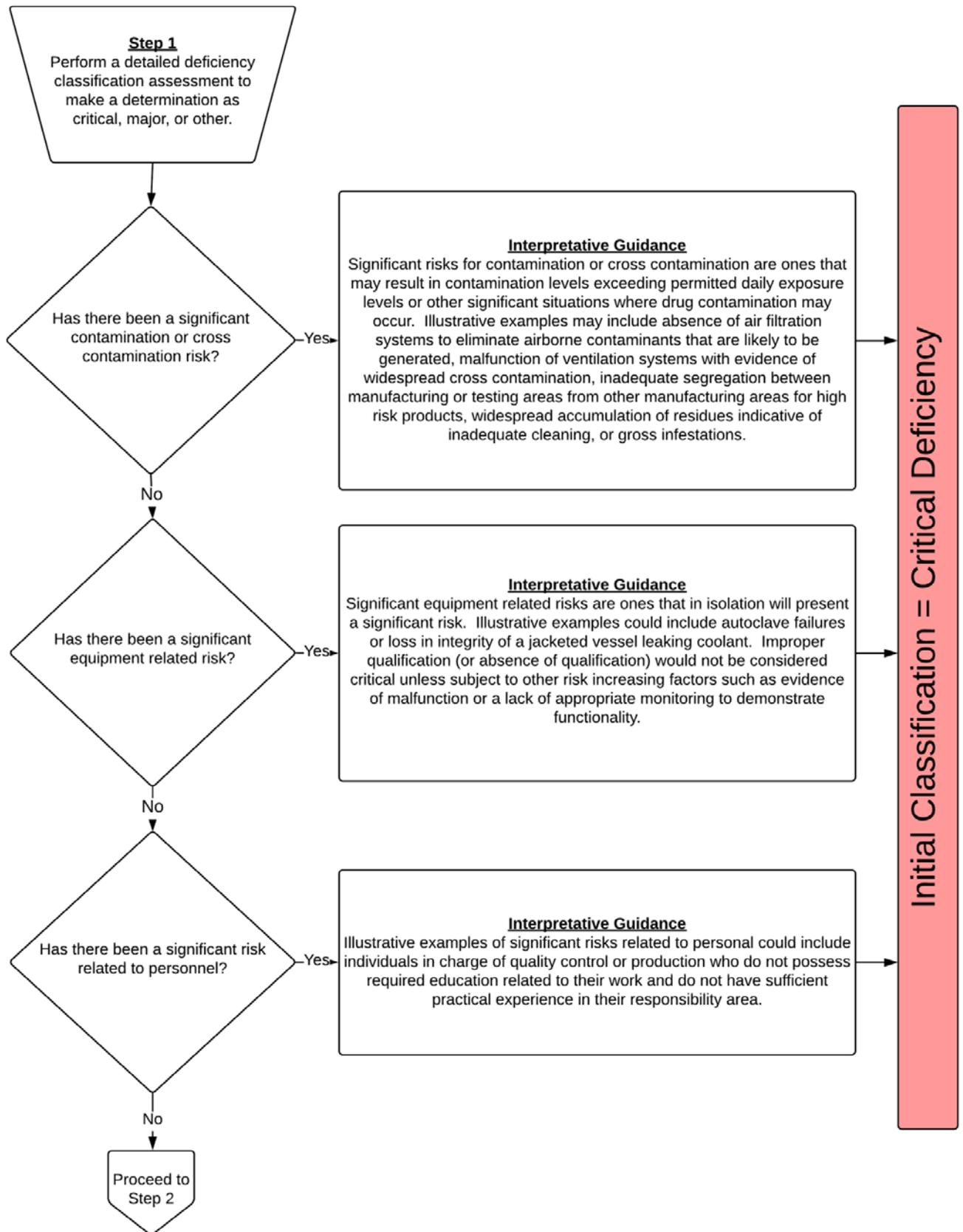
Date	Version number	Reasons for revision

APPENDIX 1: MANAGEMENT TOOL TO SUPPORT CONSISTENT AND OBJECTIVE CATEGORISATION OF GMP DEFICIENCIES IN ACCORDANCE WITH RISK MANAGEMENT PRINCIPLES

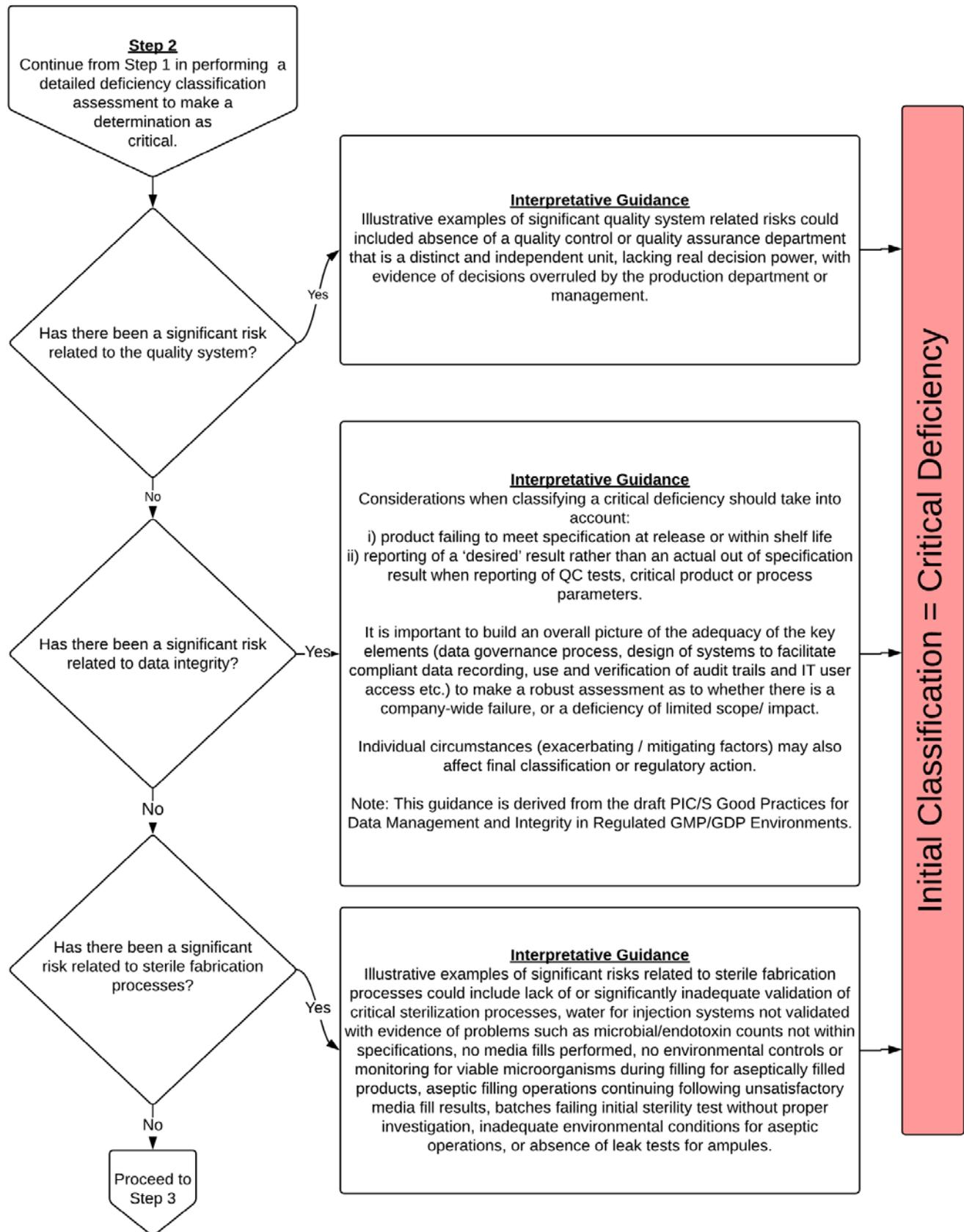
Appendix 1 Figure 1 – Classification Process – Overview



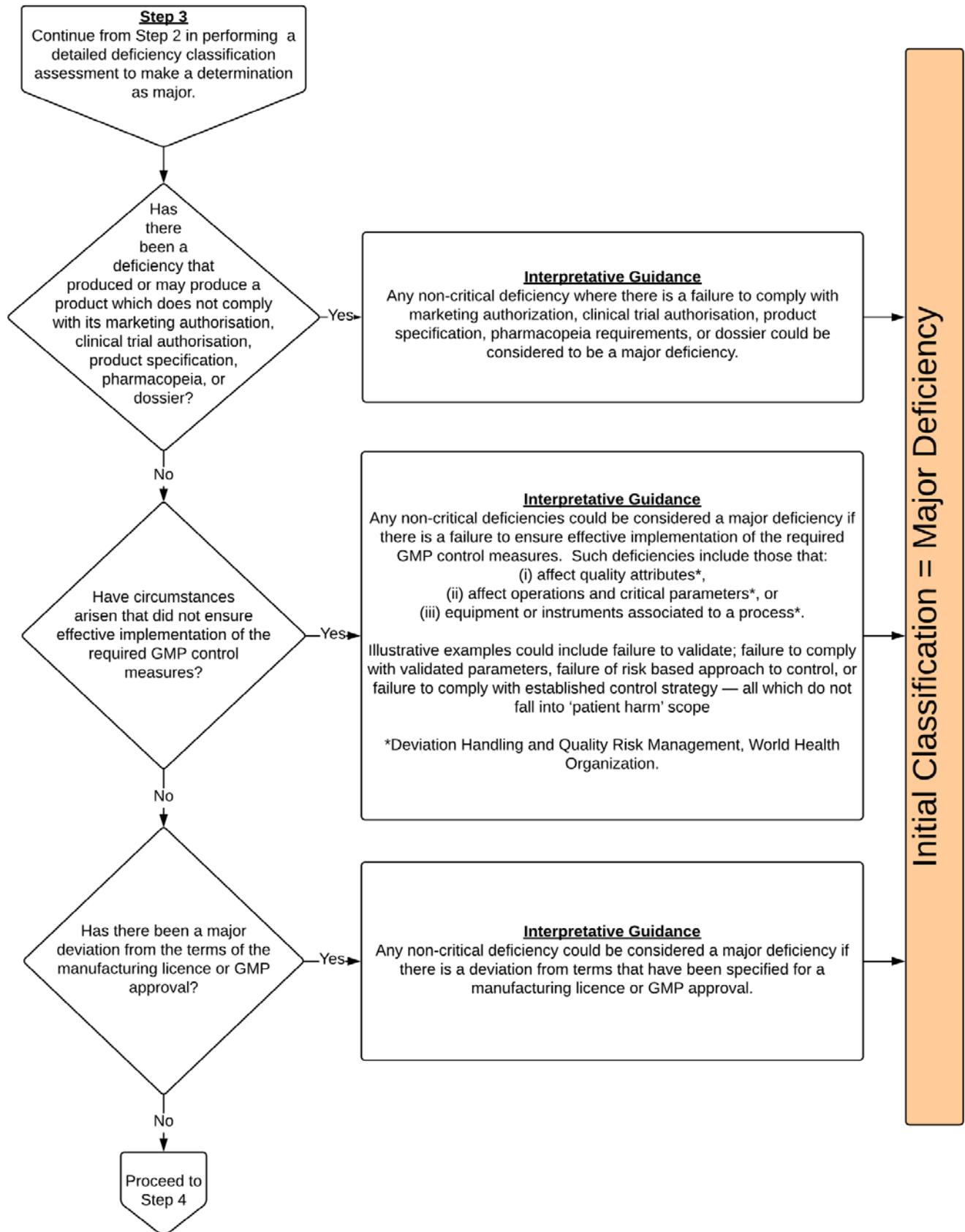
Appendix 1 Figure 2 – Classification Process – Detailed Assessment Step 1



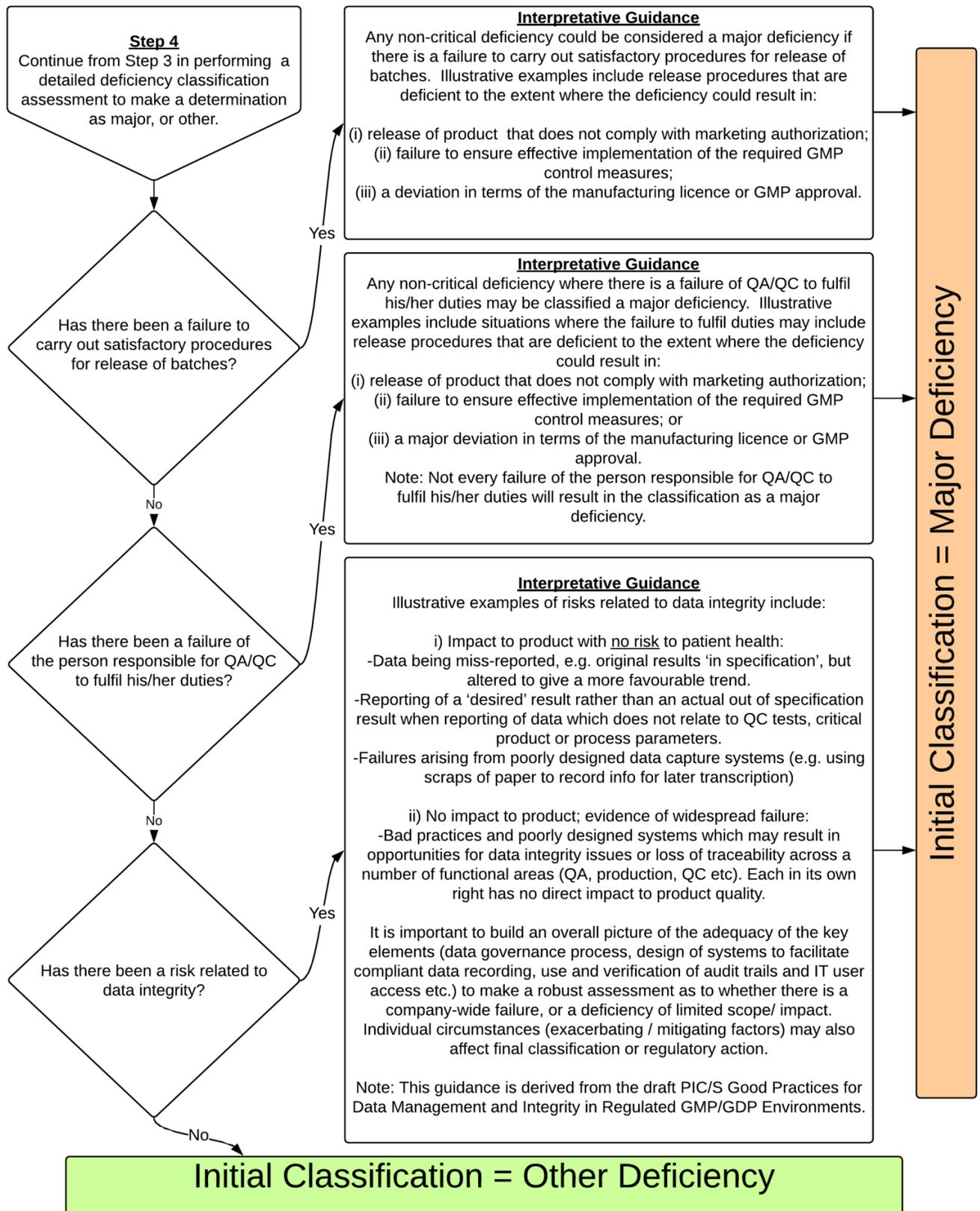
Appendix 1 - Figure 3 – Classification Process – Detailed Assessment Step 2



Appendix 1 - Figure 4 – Classification Process – Detailed Assessment Step 3



Appendix 1 - Figure 5 – Classification Process – Detailed Assessment Step 4



Note: For data integrity issues an "Other" classification may be considered when there is no impact to product or limited evidence of failure such as:
i) Bad practice or poorly designed system which result in opportunities for data integrity issues or loss of traceability in a discrete area, or
ii) Limited failure in an otherwise acceptable system.

APPENDIX 2: INTERPRETATIVE GUIDANCE ON RISK INCREASING OR REDUCING FACTORS

1. Risk Increasing Factors – Upgrading Initial Classification

A “Major” and “Other” deficiency may be upgraded by one level to either a “Critical” or “Major” deficiency respectively when conditions may exist to satisfy the intent of the definition for the upgraded risk classification. This is considered to be achieved when defined risk increasing factors are present.

Risk increasing factors include:

- Repeat or recurring deficiencies (Appendix 2 Step 3)
- Grouping or combination of deficiencies (Appendix 2 Step 4)
- Product risk (Appendix 2 Step 5)
- Failure of a manufacturer’s management to identify and take prudent measures to reduce the patient risk to an acceptable level for a product distributed and future production from a deficient practice or process.

2. Risk Reducing Factors – Downgrading Initial Classification

A “Critical” or “Major” deficiency may be downgraded by one level to either a “Major” or “Other” deficiency respectively when conditions may exist to satisfy the intent of the definition for the downgraded risk classification. This is considered to be achieved when defined risk reducing factors are present.

When considering risk reducing factors, it is important to ensure that these factors are both consistent and effective.

Risk reducing factors include:

- Minimising product risk (Appendix 2 Step 5)
- Minimising risk of patient harm
- Other risk reducing factors (Appendix 2 Step 6)
- Actions taken by the manufacturer eg CAPA plan to reduce the risk of the deficiency

The impact of product already distributed to market should be considered when downgrading a critical deficiency.

APPENDIX 2: INTERPRETATIVE GUIDANCE ON RISK INCREASING OR REDUCING FACTORS (Continued)

3. Repeat or Recurring Deficiencies – Upgrading Initial Classification

Repeat or recurring deficiencies are deficiencies that were also identified at a previous inspection where appropriate corrections or corrective actions have not been implemented

In certain cases, recurring deficiencies may be considered to be subject to a risk enhancing effect to permit upgrading the initial risk classification, particularly if it is apparent that there is wilful or unsatisfactory effort to resolve the deficiency. A risk increasing effect should only be considered when:

- There is a serious failure in the Quality System that fails to satisfactorily identify the potential root causes for the deficiency or fails to adequately address these causes without other risk reducing factors being present, or
- There are other factors for consideration such that the definition of the upgraded risk classification is achieved, for example, unreasonably protracted implementation of corrective actions.

Note: It is expected that the upgrading of risk for a recurring deficiency will require understanding of potential factors that may have led to the reoccurrence.

4. Grouping or Combining of Deficiencies - Upgrading Initial Classification

Different issues identified during an inspection may be grouped or combined into one deficiency, if each issue supports or relates to the core deficiency that is stated.

A risk increasing effect can be applied to upgrade an initial risk classification by one level when the definition of the upgraded risk classification has been achieved.

Examples of several “Other” deficiencies, none of which on its own may be “Major” but which may together represent a “Major” deficiency should be explained and reported as such.

APPENDIX 2: INTERPRETATIVE GUIDANCE ON RISK INCREASING OR REDUCING FACTORS (Continued)

5. Product Risk – Upgrading or Downgrading Initial Classification

Some manufacturing sites have product and processes that involve much higher risks than others.

Product Risk Classification definitions:

- High risk- products that are highly susceptible to contamination through the manufacturing process including shelf life, e.g. microbial or chemical.
- Low Risk- products that have a lower chance of contamination through the manufacturing process including shelf life.

Both risk increasing and risk reducing factors may be applied after considering product risks as follows:

- High risk products may have certain “Major” deficiency or “Other” deficiency classifications respectively upgraded to a “Critical” deficiency or “Major” deficiency. This can be applied when circumstances of a deficiency under consideration meets the interpretation of the definition for a “Critical” deficiency.
- Low risk products may have certain “Critical” deficiency or “Major” deficiency classifications downgraded to a “Major” deficiency or “Other” deficiency respectively. For low risk products, a “Critical” deficiency may be downgraded to a “Major” deficiency unless the definition of “Critical” deficiency is achieved.

6. Other Risk Reducing Factors

When other risk reducing factors are evident to mitigate the risk associated with a deficiency then the risk rating may be downgraded.

Other risk reducing factors can typically be considered only when a secondary system has been established that can mitigate risks associated with a deficiency. For example, a validated packaging system vision system that provides 100% verification of every packaged product may be considered as a risk reducing factor for a deficiency associated with printed primarily packaging materials stored in a disordered manner that could cause mix-up.

If there are a number of risk increasing and risk reducing factors, consider all risk factors at the same time and then determine an overall risk assessment to upgrade or downgrade initial risk.

APPENDIX 3: CLASSIFICATION EXAMPLES

Note: the list is an illustrative list to help position the tool and is not an exhaustive and binding list.

Examples are provided of deficiencies that are classified as “Critical”, “Major” and “Other”. In some examples, classification is also based on the type of manufacturer or product risk. These examples also assist the user in providing a quick reference for the classification of the deficiency or can verify the classification that has been determined using the management tool.

The classification may be in the context of the physical inspection performed, information provided at the time and its associated risk.

For complex deficiencies refer to Appendix 1 for more information on classification.

1. Critical Deficiency Examples:

Examples of deficiencies rated as “Critical” (in the absence of risk reducing factors) include the following where it can be reasonably expected that the definition in this Guidance will be met. A “Critical” deficiency is a serious situation that could result in regulatory action being considered.

- Lack of sterilisation validation (relevant to all sterile products).
- Lack of adequate control measures resulting in an actual, or significant risk of, cross contamination above the level of the health based exposure limit in subsequent products.
- Evidence of gross pest infestation (relevant to all manufacturers).
- Falsification or misrepresentation of analytical results or records (relevant to all manufacturers).
- Failure to ensure the quality and/or identity of starting materials (relevant to all manufacturers).
- No master batch documents (relevant to all manufacturers).
- Absence, falsification or misrepresentation of manufacturing and packaging records (relevant to all manufacturers).
- Water system for sterile products not validated (for manufacturers of sterile products).
- HVAC system for sterile products not validated (for manufacturers of sterile products).
- Grossly unsuitable premises so that there is a high or likely risk of contamination (relevant to all manufacturers).
- No evidence that mandated recall processes have been complied with (relevant to all manufacturers).

2. Major Deficiency Examples:

Examples of deficiencies rated as “Major” (in the absence of risk reducing factors) include the following:

- Lack of validation of critical processes (applicable to all medicines, but could be “Critical” for low dose/high potency products; particularly sterilization processes for sterile products)
- No or grossly inadequate air filtration to minimise airborne contaminants (applicable to all medicines manufacturers - could be “Critical” if possible contaminants are a safety concern and “Critical” for sterile medicines)
- Missing or ineffective control measures to provide adequate confidence that cross contamination will be controlled within the health based exposure limit in subsequent products. (would be “Critical” if resulting cross contamination has or is likely to exceed the health based exposure limit)
- Damage (holes, cracks, peeling paint) to walls/ceilings in manufacturing areas where product is exposed in non-sterile areas
- Design of manufacturing area that does not permit effective cleaning
- Insufficient manufacturing space that could lead to mix-ups
- No raw material sampling area for medicine manufacturers (could be classed as “Other” if adequate precautions are taken)
- Sanitary fittings not used on liquid/cream manufacturing equipment
- Stored equipment not protected from contamination
- Individuals in charge of QC/production not qualified by education, competency training and experience
- Inadequate initial and ongoing training and/or no training records
- Cleaning procedures not documented and/or no cleaning records
- Production equipment cleaning procedures not validated
- Reduced QC testing of raw materials without data to certify suppliers
- Incomplete testing of raw materials
- Test methods not validated
- Complex production processes for non-critical products not validated
- Unapproved/undocumented changes to master batch or equivalent documents
- Deviations from instructions not approved
- No or inadequate internal inspection program
- No proper release for supply procedure
- Product reworked without proper approval
- No system/procedures for handling complaints or returned goods
- Inadequate testing of packaging materials

- No ongoing stability program and/or stability data for all products not available
- Insufficient lighting in production or inspection areas
- Containers from which samples have been taken not identified
- The temperature of critical temperature controlled storage areas not monitored and alarmed
- Inadequate change control system
- Inadequate deviation system
- No investigation into alarms and temperature excursions for deviations from storage or transport requirements