

LINEAMIENTOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE CRITICIDAD SEGÚN ANÁLISIS DE RIESGO DE LOS HALLAZGOS DE AUDITORÍA DURANTE LAS VISITAS DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS

1. OBJETIVOS:

- Definir los lineamientos para la clasificación de criticidad según análisis de riesgos de los hallazgos encontrados en las inspecciones de Buenas Prácticas de los establecimientos competencia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, que aseguren la objetividad como unificación de criterios.
- Garantizar la transparencia durante el proceso de clasificación de las no conformidades por parte de los inspectores de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, al momento de evaluar la criticidad de estas.
- Informar a los usuarios sobre los criterios para la clasificación de las no conformidades encontradas durante las inspecciones de Buenas Prácticas, basado en el análisis de riesgo y su impacto directo sobre las conclusiones del concepto técnico del resultado de la visita de certificación de Buenas Prácticas.

2. ALCANCE:

Este Anexo Técnico aplica a los establecimientos que fabriquen, acondicionen, elaboren, preparen, y realicen control de calidad de los productos competencia del Invima, durante las visitas de certificación en Buenas Prácticas conforme a la normatividad sanitaria vigente, en el ámbito de aplicación del artículo 2 del Decreto 335 del 08 de marzo de 2022.

3. DEFINICIONES:

- ✓ **BPX:** se refiere a cualquier certificación en Buenas Prácticas, objeto de alcance de esta resolución.
- ✓ **NO CONFORMIDAD:** deficiencia, desvío o incumplimiento a uno o varios requisitos establecidos en la Normatividad Sanitaria vigente relacionada con las Buenas Prácticas.
- ✓ **NO CONFORMIDAD CRÍTICA:** una deficiencia que puede resultar en un daño inmediato y concreto para la salud del consumidor. Aplica a toda deficiencia que pueda afectar en forma directa la calidad del producto, e incluye hallazgos tales como fraude y falsificación de datos o de productos.
- ✓ **NO CONFORMIDAD MAYOR:** son actividades o procesos no clasificados como críticos que puedan derivar en un producto que no cumple con los requisitos de calidad, con las especificaciones de producto, con los requerimientos de farmacopeas, con lo declarado en el Dossier, con su autorización de comercialización o que no representa una efectiva implementación en las medidas de control de las Buenas Prácticas o que indican una falla en la ejecución de los procedimientos de liberación de lotes. Algunas deficiencias mayores pueden ser consideradas como críticas en ciertos contextos, por ejemplo, un conjunto de deficiencias mayores puede conducir a una deficiencia crítica si involucra a fallas graves del sistema de calidad, fabricación o control de calidad. También pueden ser consideradas desviaciones mayores las no conformidades repetidas o recurrentes, es decir, aquellas que ya se identificaron en una inspección previa, la empresa oportunamente presentó el plan de CAPA y las acciones correctivas no han resuelto la deficiencia o no se implementaron en tiempo y forma, no se identificó la causa raíz potencial de la deficiencia, cuando no se observan acciones para contener y solucionar la causa raíz o cuando la aplicación de las acciones correctivas resulta injustificadamente prolongada.
- ✓ **NO CONFORMIDAD MENOR (OBSERVACIONES):** corresponde a una no conformidad que no es crítica, ni mayor, pero que representa un incumplimiento de las Buenas Prácticas. Todas las deficiencias calificadas como menores pueden incrementarse a deficiencia mayor si involucran la calidad del producto que no implica un riesgo sanitario concreto y/o inminente. Así mismo, estas no conformidades menores, por separado no se clasifican como mayores, pero en conjunto pueden catalogarse como una deficiencia mayor.
- ✓ **RIESGOS RELACIONADOS CON ESTABLECIMIENTOS:**
 - **RIESGO INTRINSECO:** se refiere al riesgo inherente que está asociado con la complejidad y criticidad de los procesos y productos, los cuales permanecen bastante constantes independientemente del estado de cumplimiento del sitio.
 - **RIESGO RELACIONADO CON EL CUMPLIMIENTO BPM:** tiene en cuenta el número de deficiencias identificadas en la última inspección, la existencia de desviaciones previas relacionadas con este mismo hallazgo y/o el incumplimiento de los fundamentos y principios de las Buenas Prácticas.

- ✓ **RIESGOS RELACIONADOS CON PRODUCTOS**, tanto los productos como sus procesos de producción pueden clasificarse según su riesgo en:
 - **PRODUCTOS DE RIESGO ALTO:** cualquier producto que puede ocasionar un riesgo en la salud aún en bajos niveles. Se trata de productos que son altamente susceptibles a contaminación química o microbiológica durante el proceso de fabricación, incluyendo la estabilidad. Se entiende como producto de alto riesgo aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios:
 - Estrecha ventana terapéutica.
 - Alta toxicidad.
 - Productos estériles.
 - Productos biológicos /biotecnológicos.
 - Nosodes y Sarcodes (medicamentos homeopáticos).
 - Productos altamente sensibilizantes (Por ejemplo, antibióticos betalactámicos, sustancias endocrinas de tipo sexual (andrógenos y estrógenos) y sus precursores, antineoplásicos, inmunosupresores, entre otros.
 - Procesos complejos de fabricación: aquellos en los que aún pequeñas desviaciones en los parámetros de control pueden generar un producto no uniforme o fuera de especificación. Por ejemplo: la mezcla o granulación de formas farmacéuticas sólidas con concentración muy baja de activo.
 - **PRODUCTOS DE RIESGO MEDIO:** son productos susceptibles de contaminación durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Por ejemplo, productos no estériles en forma farmacéutica de semisólidos o líquidos.
 - **PRODUCTOS DE RIESGO BAJO:** son productos que tienen una baja probabilidad de contaminación durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Por ejemplo: los productos con activos generales no sensibilizantes, ni altamente activos, productos no estériles en forma farmacéutica de sólidos.

4. CONSIDERACIONES GENERALES

Las certificaciones en Buenas Prácticas aplicadas con base a la normatividad sanitaria vigente a los establecimientos que fabriquen, acondicionen, elaboren, preparen y realicen control de calidad de los productos competencia del Invima, deben garantizar que estos sean aptos para el uso al que están destinados, cumplen con los requisitos de certificación y autorización de comercialización y bajo ninguna circunstancia ponen en riesgo a los pacientes.

La gestión de riesgos es un proceso sistemático e integrado para la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos que representan inadecuada seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. En cuanto a la evaluación del riesgo, esta se basa en el conocimiento técnico - científico, la experiencia con el proceso, en la identificación, análisis y valoración del riesgo.

Al mismo tiempo el alcance y abordaje de la gestión de riesgos debe ser coherente y apropiado, sustentado en la evaluación de riesgos intrínsecos y relacionados con el cumplimiento normativo, los cuales no deben contravenir o anular el cumplimiento de las Buenas Prácticas, ni de los requisitos reglamentarios. Por tal motivo, las metodologías de análisis de riesgo deberán basarse en los siguientes principios de gestión de riesgo:

- **Integrada** - a los diferentes procesos.
- **Estructurada y exhaustiva** – sistemática y oportuna en la identificación y definición de riesgos de forma detallada y completa.
- **Adaptada** - al contexto específico y perfil de riesgo de la organización.
- **Inclusiva** - en el conocimiento y aplicación de medidas para la toma de decisiones.
- **Dinámica** - en la respuesta apropiada y oportuna de la organización a los cambios.
- **Informada** - con documentos oportunos, claros, actualizados y disponibles para consulta de las partes interesadas.
- **Competente** – a las capacidades, percepciones e intenciones de los individuos, que pueden facilitar o dificultar el logro de los objetivos.
- **Mejora Continua** – las organizaciones deberían desarrollar e implementar estrategias para mejorar la madurez de sus sistemas de gestión.

En este sentido, la verificación y clasificación de criticidad según análisis de riesgos de las no conformidades encontradas en las inspecciones de Buenas Prácticas de los establecimientos competencia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, se basarán en los lineamientos de estos principios rectores, considerados en documentos y guías de referencia internacional como en otras normas, que han sido acogidas por autoridades sanitarias.

Es importante aclarar, que las guías no reemplazan ni derogan las normas vigentes que rigen cada tipo de producto, solo son complementarias y especifican más claramente algunos requisitos de la normatividad.

5. DESARROLLO

5.1. DESCRIPCIÓN DE NO CONFORMIDADES ENCONTRADAS

Una no conformidad debe estar compuesta por el requisito regulatorio incumplido y la evidencia encontrada, la cual representa la descripción de la situación observada en el establecimiento, esta descripción debe ser autoexplicativa de tal manera que le permita al lector comprender claramente el incumplimiento normativo.

La evidencia descrita debe contemplar el cómo (en que parte de la inspección); quién (producto, sistema, lotes, áreas, etc.) y qué (descripción de lo encontrado).

5.2. ASIGNACIÓN DE RIESGO A UNA DEFICIENCIA

El riesgo asignado tiene relación con la naturaleza de la desviación y con la frecuencia en la que ocurre. Si el producto es de bajo riesgo, no se asignará una no conformidad crítica excepto en casos extremos como fraude, falsificación, contaminación cruzada o condiciones no sanitarias de fabricación.

Las no conformidades mayores o menores pueden ser elevadas a la categoría superior cuando:

- Se repiten las deficiencias detectadas en una inspección previa, se detectan numerosas no conformidades de la misma categoría de riesgo y combinadas (en un mismo sistema, actividad o proceso), o que ocasionan situaciones alejadas de las Buenas Prácticas.
- El sistema de calidad del fabricante no posee la suficiente capacidad para identificar y tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo para el paciente a un nivel aceptable, para los productos distribuidos y/o para evitar la repetición de no conformidades en el futuro.

Una no conformidad crítica o mayor puede ser categorizada a un nivel inferior (mayor o menor (observaciones) si:

- La empresa asegura en forma consistente y efectiva que se han tomado las medidas para reducir el riesgo para el paciente y producto a niveles aceptables o, que reducen el riesgo a través de acciones correctivas y preventivas tomadas por el fabricante (Plan de CAPAs).

Se evidencia un incumplimiento parcial, Ejemplo: si el hallazgo está categorizado como: “No cuentan con Registros de limpieza de áreas (C)”, sin embargo, si se evidencia que solo falta un registro, la categorización ya no sería Crítica sino Menor.

- Si en la validación de limpieza faltó un registro, pero se desarrolló de forma correcta, a pesar de ser un hallazgo categorizado como crítico, la evidencia demuestra que solamente la falta de un registro es un riesgo menor.
- Si durante la semana de visita, se presentan soportes de cumplimiento que garanticen que se ha minimizado el riesgo.

5.3. CLASIFICACIÓN DE CRITICIDAD DE HALLAZGOS EN AUDITORIAS BPX

El equipo auditor deberá clasificar la criticidad según análisis de riesgo de aquellos hallazgos que no se encuentran contemplados y categorizados según su criticidad en los instrumentos de verificación de cumplimiento de Buenas Prácticas, ni en las guías para cada una de las certificaciones en Buenas Prácticas de inspección, de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente.

La metodología de gestión de riesgos presentada y acogida mediante Figuras 1, 2, 3 y 4 del presente Anexo Técnico, será utilizada como una herramienta para asignar de manera objetiva con base a la naturaleza de las no conformidades, la categorización del riesgo del (los) producto (s) evaluado(s), evidencias encontradas, deficiencias identificadas en la última inspección (recurrencia), criterios técnico – científico, puntos críticos de control, conocimiento y complejidad de los procesos, historial de desempeño, entre otros indicadores generales de incumplimiento de riesgos intrínsecos, normativos y/o en las Buenas Prácticas, los cuales podrían aumentar o disminuir la clasificación de la criticidad según análisis de riesgo efectuado.

FLUJOGRAMA PARA LA CATEGORIZACIÓN CONSISTENTE Y OBJETIVA DE DEFICIENCIAS DE BPE DE ACUERDO CON LOS PRINCIPIOS DE GESTIÓN DE RIESGOS. PROCESO DE CLASIFICACIÓN: VISTA GENERAL. (Ver anexo 1. Flujograma)

5.4. EMISIÓN DE CONCEPTO TÉCNICO

Cuando el grupo auditor verifique que el establecimiento o la institución, en los términos y procedimientos establecidos para la visita en BPX, no cumple con las evidencias y soportes presentados para el cierre satisfactorio de uno o varios o con todos los requisitos de no conformidades detectadas en las certificaciones de Buenas Prácticas, emitirá los siguientes conceptos, con base al consolidado para la clasificación de criticidad de los incumplimientos de requisitos normativos, los establecidos mediante análisis de riesgos y/o de las Guías expedidas para cada una de las certificaciones en Buenas Prácticas, así:

- **CONCEPTO DE NO CUMPLE:**

Cuando en la inspección no sean subsanadas las no conformidades críticas y/o al menos el 50% de las no conformidades mayores se emitirá concepto “NO CUMPLE”.

En la Auditoria de Buenas Prácticas, deben quedar cerradas (cumplidas) el 100% las **NO CONFORMIDADES CRÍTICAS** levantadas durante la inspección.

- **CUMPLE CONDICIONADO:**

Cuando en la inspección sean subsanadas las no conformidades **CRÍTICAS**, y tan solo queden abiertas el 50% del total de no conformidades **MAYORES**, (en los casos de tener requisitos mayores impares, el usuario deberá cumplir con el número más bajo, ejemplo: si son 11 hallazgos mayores debe cumplir con 5 de estos); se emitirá concepto de “CUMPLE CONDICIONADO” y podrá iniciar con las actividades para los casos de certificación por primera vez o ampliaciones; o continuar desarrollando actividades en caso de renovaciones. El establecimiento contará con tres meses a partir de la fecha del acta de visita para solicitar ante el Invima, la verificación de los requerimientos pendientes consignados en el acta de visita.

En la Auditoria de Buenas Prácticas, pueden quedar abiertas todas **NO CONFORMIDADES MENORES** identificadas durante la inspección.

Es de aclarar, que cuando se refiere al total de No Conformidades, Críticas, Mayores o Menores, se refiere a la totalidad de hallazgos encontrados durante la auditoria, los cuales deben ser categorizados cada día.

- **CONCEPTO DE CUMPLE**

Cuando se subsanen el 100% de las no conformidades evidenciadas durante la auditoria ya sean críticas, mayores o menores.

- **CUMPLE PARA UNA PARTE DEL OBJETO O ALCANCE DE CERTIFICACIÓN:**

Cuando en la inspección el establecimiento cumple con las Buenas Prácticas solamente para una parte del objeto o alcance de la certificación, en consecuencia, el Invima emitirá concepto de “CUMPLE” para lo que aplique, siempre que los hallazgos de auditorías pendientes no impacten de manera transversal dicha certificación. Sin embargo, para la parte pendiente por cumplir, en caso de que fueran subsanadas las no conformidades críticas, y tan solo queden abiertas no conformidades mayores y menores, se emitirá concepto de “CUMPLE CONDICIONADO” y podrá iniciar con las actividades para los casos de certificación por primera vez o ampliaciones; o continuar desarrollando actividades en caso de renovaciones. El establecimiento contará con tres meses a partir de la fecha del acta de visita para solicitar ante el Invima, la verificación de los requerimientos pendientes consignados en el acta de visita.

6. REFERENCIAS

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT. (2019). Anexo I: Directriz para el Análisis de Riesgo y la Clasificación de Deficiencias de Buena Práctica de Fabricación. (Argentina). Disposición 7298/2019.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - ANVISA. (2018). Categorização de Não Conformidades, Classificação de Estabelecimentos Quanto ao Cumprimento das Boas Práticas e Determinação do Risco Regulatório. (Brasil). POP.11.03.
- European Medicines Agency. (2015). ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management. (Europa). EMA/CHMP/ICH/24235/2006.
- European Medicines Agency. (2015). ICH Guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System. (Europa). EMA/CHMP/ICH/214732/2007.
- European Medicines Agency. (2021). Management and Classification of Reports of Suspected Quality Defects in Medicinal Products and Risk-Based Decision-Making. (Europa). EMA/INS/428126/2021.

- Health Canada. (2020). Risk Classification Guide for Drug Good Manufacturing Practices Observations. (Canadá). GUI-0023.
- Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - PIC/S. (2012). A Recommended Model for Risk-Based Inspection Planning in the GMP Environment. (Suiza). PI 037-1.
- Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - PIC/S. (2019). Guidance on Classification of GMP Deficiencies. (Suiza). PI 040-1.
- Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - PIC/S. (2021). Assessment of Quality Risk Management Implementation. (Suiza). PI 038-2.
- Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - PIC/S. (2022). Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes. (Suiza). PE 009-16 (Annexes) - Annex 20 Quality Risk Management.
- Organización Internacional de Normalización - ISO. (2018). ISO 31000 – Principios para la Gestión de Riesgos.