

## CUARTO EJERCICIO: SUPUESTO PRÁCTICO

### ÁREA: Inspección y Control de Medicamentos

La empresa ESMACO S.A. ha desarrollado una vacuna frente a SARS-CoV-2 antígeno viral para uso humano teniendo la intención de solicitar autorización de comercialización del medicamento.

La empresa se encuentra autorizada acorde al *Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación*, como laboratorio titular de autorización de comercialización de medicamentos y como laboratorio farmacéutico fabricante e importador de medicamentos veterinarios. Su certificado de normas de correcta fabricación (NCF) incluye la fabricación de medicamentos estériles de preparación aséptica, en concreto, soluciones inyectables. La empresa también fabrica sustancias activas de origen biológico.

ESMACO S.A. tiene intención de fabricar en sus instalaciones la sustancia activa, así como las fases de llenado, acondicionamiento y liberación del medicamento.

En el Departamento de Inspección y Control de Medicamentos (DICM) se recibe con fecha 5 de mayo del 2021 la solicitud para autorizar la fabricación de la vacuna en sus instalaciones.

Se gira visita de inspección para la verificación del cumplimiento de NCF del proceso de fabricación de la vacuna frente a SARS-CoV-2 antígeno viral en fase de investigación.

El proceso productivo comienza con una fase “upstream” de expansión celular en medios de cultivo y de la producción de la proteína, luego sigue la fase de “downstream” con varias etapas de purificación finalizando con las fases de llenado y acondicionamiento.

Durante la inspección de verificación de cumplimiento de NCF se detectan, entre otras, las siguientes deficiencias:

1. Se observa que en la última validación de proceso aséptico no se han incluido todas las intervenciones manuales que son identificadas en el protocolo de validación. Adicionalmente, no todos los operadores que intervienen en el llenado están identificados en los registros de la validación del proceso aséptico.
2. La inspección visual de los medicamentos parenterales no se considera adecuada en varios aspectos:
  - a) No se ha establecido procedimiento de muestreo y control de calidad por partículas extrañas u otros defectos cosméticos de los viales, ni se han establecido límites de rechazo en las categorías de defectos (críticos, importantes, menores).

- b) No existe documentación relativa al programa de formación y cualificación de los operarios que realizan la inspección visual de los viales en cuanto a partículas u otros defectos. No existe una descripción del contenido de la cualificación.
3. No se considera adecuado el control de calidad realizado a los materiales de partida, viales y tapones a su recepción antes de ser liberados para su uso:
- a) Los viales listos para su uso son liberados para ser usados en base a una identificación visual y el certificado de análisis del proveedor.
  - b) Materias primas usadas para la preparación de soluciones buffer (Sucrosa, L-Arginina y L-Histidina) son analizadas en el laboratorio de control de calidad en apariencia e identificación, sin embargo, no existen datos disponibles para otros parámetros incluidos en las correspondientes monografías de la Farmacopea Europea.

Durante el desarrollo del ensayo clínico se gira visita de inspección de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) detectándose los siguientes incumplimientos en uno de los centros de investigación:

1. Existen discrepancias, inconsistencias y ausencias en la verificación de datos entre los distintos documentos:
  - a. Se registra de manera incompleta y no contemporánea el proceso de obtención de consentimiento.
  - b. Documentación fuente incompleta y/o ausente debido a deficiencias intrínsecas del sistema informático de gestión de la historia clínica electrónica.
2. El promotor ha gestionado de manera deficiente este ensayo ya que no ha ejercido la adecuada y efectiva supervisión de las actividades delegadas a la Organización de investigación por contrato (CRO) contratada. Las deficiencias encontradas por los inspectores denotan que la comunicación entre la CRO y el promotor es insuficiente en relación a la disseminación de los hallazgos de monitorización y las acciones preventivas y correctivas a la que haya lugar.
3. El equipo inspector ha detectado deficiencias en relación al proceso de obtención del consentimiento informado:
  - a. Hay dos sujetos que firmaron versiones de consentimientos obsoletas.
  - b. Hay errores en la cumplimentación de los consentimientos informados que no se han corregido siguiendo las guías de BPC.

### Preguntas

- 1) Describa los trámites administrativos a seguir por ESMACO S.A. con el DICM para poder fabricar en sus instalaciones la vacuna frente a SARS-CoV-2 antígeno viral en fase de investigación y posterior comercialización. **3 puntos**
- 2) Clasifique como críticas, importantes u otras las deficiencias detectadas durante la visita de inspección de verificación del cumplimiento de NCF, justificando la clasificación y su repercusión. Indique las posibles acciones correctoras que podrían ser implantadas por el fabricante. **4 puntos**

- 3) ¿Clasifique como críticas o muy graves, mayores o graves o menores o leves las deficiencias detectadas durante la visita de inspección de verificación del cumplimiento de BPC? Justificando la clasificación y su repercusión. Indique las posibles acciones correctoras que podrían ser implantadas por el centro de investigación. **4 puntos**
- 4) Una vez autorizada e incluida dicha vacuna en el programa nacional de vacunación, se recibe una comunicación en el DICM que refiere la presencia de partículas en suspensión en dos viales del lote X388, distribuido en España, Francia, Italia y Canadá. ¿Qué acciones deberá poner en marcha el DICM para asegurar que las dosis que reciben los ciudadanos son de calidad adecuada y cumplen especificaciones? **4 puntos**
- 5) Si fuese necesario aumentar la capacidad de producción de principio activo y se decidiese subcontratar dicha fabricación a una empresa situada en Reino Unido, describa las verificaciones que debe realizar el titular de autorización de comercialización de la vacuna. **2 puntos**
- 6) En el contexto de la crisis humanitaria a nivel mundial, se va a realizar una donación de medicamentos a Brasil que incluye los siguientes medicamentos críticos en la pandemia: propofol, midazolam y dosis de la vacuna frente a SARS-CoV-2. Describa los pasos a realizar con el DICM para realizar el envío de los medicamentos. **3 puntos**