La industria farmacéutica y la trazabilidad de los fármacos hemoderivados a nivel de fabricación

Miguel A. del Pozo
Quality Senior Manager

novo nordisk®

Agenda

1. La Trazabilidad en la industria farmacéutica
   1. ¿Qué es?
   2. Tipos de trazabilidad
   3. Razones para su uso
2. Trazabilidad de un producto:
   1. La trazabilidad hacia atrás – suministros de APIs y otra materia prima, material de llenado y de cartonaje.
   2. Trazabilidad interior – procesos de fabricación, llenado y empaquetado
   3. La trazabilidad hacia adelante: canal de distribución
      1. Retirada de Productos – Importancia de la trazabilidad
3. Futuro de la trazabilidad: implicaciones para la industria farmacéutica

¿Qué se entiende como trazabilidad de un producto?

Multitud de definiciones:

- Definición en estándares ISO: La habilidad para rastrear la historia, aplicación o localización de un elemento por medio de identificaciones registradas.
- Definición AECOC: Conjunto de procedimientos preestablecidos y autosuficientes que permiten conocer el histórico, la ubicación y la trayectoria de un producto o lote de productos a lo largo de la cadena de suministros en un momento dado”
- Identificación de envases empleada como base de un sistema de seguimiento y control de flujos de producto, puede servir en cada caso para evitar irregularidades.
- La herramienta más eficiente para controlar en tiempo real las transacciones de los medicamentos, verificar el origen de los mismo, registrar la historia de las localizaciones y traslado a lo largo de la cadena de producción y distribución.

novo nordisk®

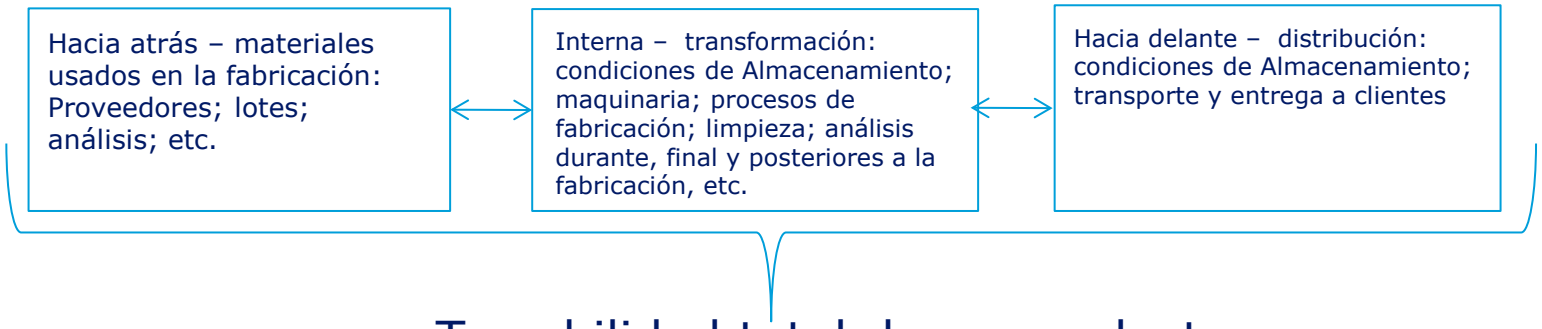
¿Qué se entiende como trazabilidad de un producto?

Resumen:

La trazabilidad puede definirse como **el rastro que deja un producto en sus sucesivos procesos de producción, transformación y distribución** hacia su destino final.

Tipos de trazabilidad

- **Trazabilidad hacia atrás** que permite conocer, a partir de un producto, los diferentes ingredientes y otros elementos que han intervenido en su elaboración (BOM o Bill Of Material), así como quiénes fueron los proveedores de los mismos.
- **Trazabilidad interna** que pretende conocer las operaciones de transformación que han tenido lugar dentro de una empresa, así como, los productos finales resultantes y los autocontroles que se llevan a cabo, ej.: temperaturas, maquinaria utilizada, manipulaciones, etc.
- **Trazabilidad hacia delante**, que permite conocer el destino de un producto, así como la información relativa a su comercialización y manipulación, ej.: datos almacenamiento, transporte, distribución, etc.



Porqué se utiliza la trazabilidad de productos

- **Garantizar la calidad y seguridad de los productos para los pacientes**:
  - Detección de anomalías durante su fabricación y distribución
  - Evitar la entrada en el canal de distribución de producto falsificado o robado o adulterado.
  - Rápida retirada de producto en caso de problemas de calidad.

- **Obligación legal**
- Inspecciones
- Auditorias
- Annual Product Review (APR), obligatorio demostrar la unión entre los distintos procesos de producción

novo nordisk®

Porqué se utiliza la trazabilidad de productos

La trazabilidad de lote es un requisito GMP

- EU GMP Guideline 1.8, GMP for Medicinal Products: VIII + X

  […] El requisito básico de GMP es:

  (viii) Los registros de fabricación, incluyendo la distribución, que permitan completar y trazar la historia de un lote, deben ser retenidos de manera comprensible y accesible;

  (x) Debe existir un sistema para retirar cualquier lote de producto, del canal de distribución o de venta;

- Eudralex vol. 4, EU GMP Part 1, Chapter 4, Documentation:

  Registros**:** Proveer evidencia de las distintas acciones para demostrar el cumplimiento con las instrucciones, ej.: actividades, eventos, y en el caso de lotes de facturación la historia de cada lote de producto, incluyendo la distribución.

  Los Registros de distribución de cada lote deben mantenerse con el fin de facilitar la retirada de cualquier producto, si fuera necesario

- Eudralex vol. 4, EU GMP Part 1, Chapter 5, Production:

  El canal de suministro y los registros de trazabilidad de cada ingrediente activo (incluyendo sustancias activas iniciales del producto) deben estar disponibles y ser mantenidas por el productor o importador de medicinas.

- Eudralex vol. 4, EU GMP Part 1, Chapter 8,

  …. Los registros del lote/distribución del producto deben estar disponibles para las personas responsables de retiradas y deben contener suficiente información sobre mayoristas, y suministros a clientes directos (con dirección, teléfono y/o números de fax, lotes y cantidades enviadas) incluyendo los productos exportados y las muestras médicas.

- Eudralex vol. 4, EU GMP Part 2, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

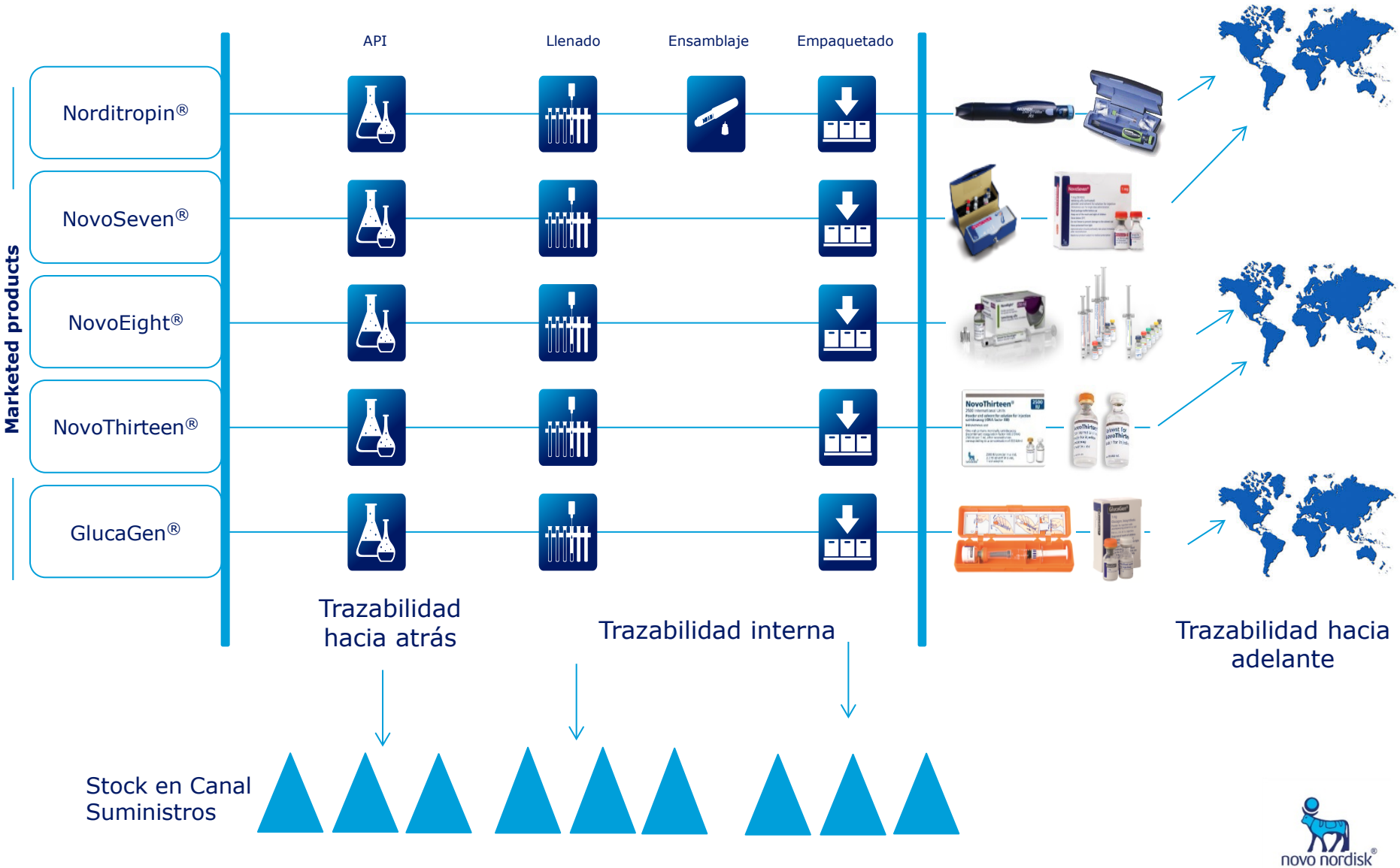
  17.2 Trazabilidad de APIs distribuidos y productos intermedios

  Los agentes, brokers, distribuidores, empaquetadores o etiquetadores deben mantener trazabilidad completa de APIs y los productos intermedios que distribuyen.

novo nordisk®

Trazabilidad

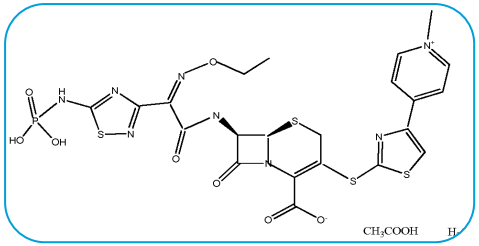
Procesos en Biopharma



novo nordisk®

Trazabilidad hacia atrás – Suministros

- **Componentes del producto:**
  - **API (Active Product Ingredient):** Ingrediente activo
  - **Otra materia prima:** excipientes; disolventes; etc.
  - **Material de llenado:** viales; membranas; agujas; capuchones; etc.
  - **Material de empaquetado:** envases; prospectos; etiquetas; etc.



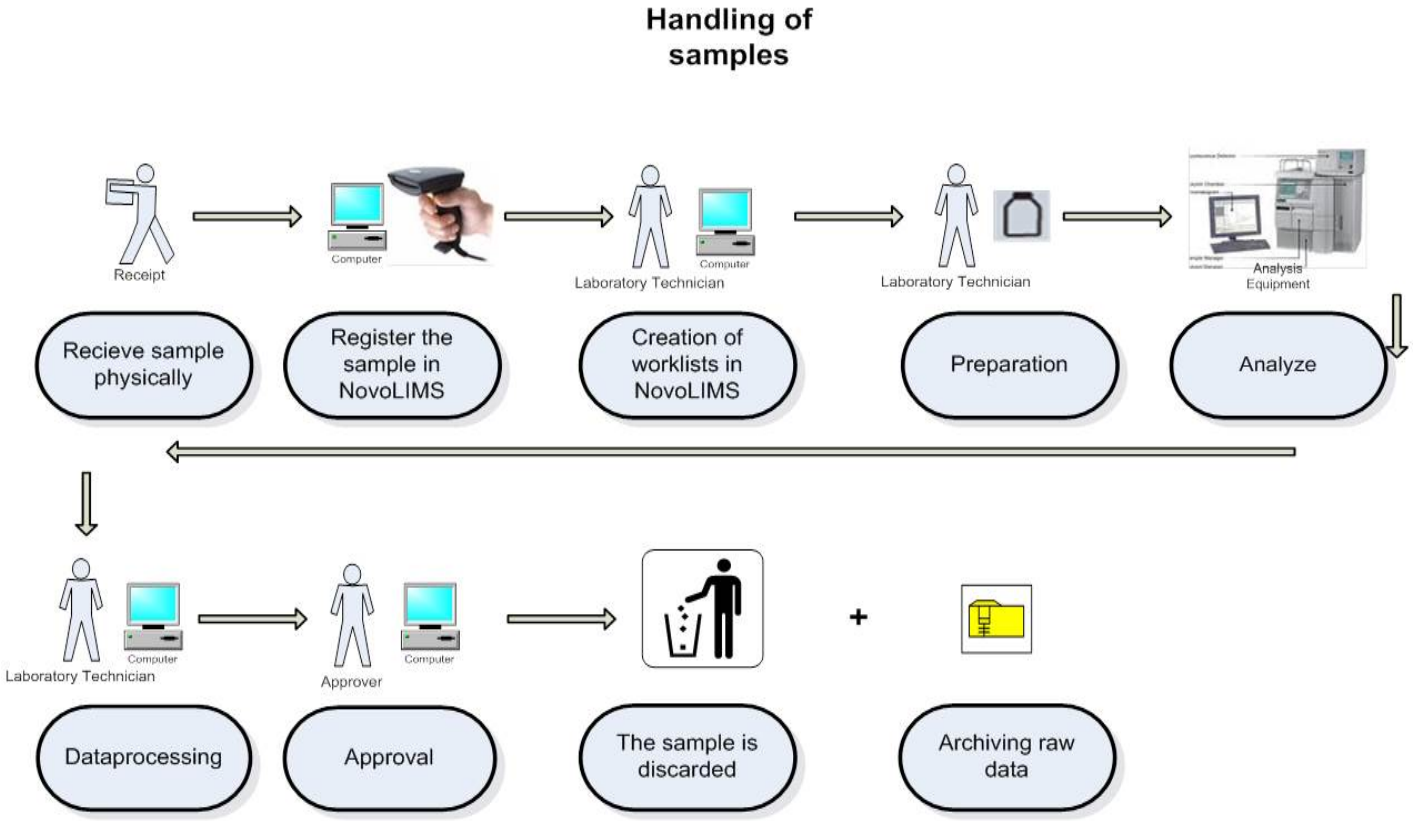
List of excipients for NovoEight

Powder:
- Sodium chloride
- L-histidine
- Sucrose
- Polysorbate 80
- L-methionine
- Calcium chloride dihydrate
- Sodium hydroxide
- Hydrochloric acid

Solvent:
- Sodium chloride
- Water for injections

Trazabilidad hacia atrás – Suministros

Flujo de análisis



En este punto se identifican los productos con un número, lote o edición – permite conocer proveedores; análisis practicados y conservación en instalaciones de NN

Trazabilidad hacia atrás - Suministros

- **Proceso fabricación del producto:**
  - **API (Active Product Ingredient) y otra materia prima**

The traceability of NN internal reference materials must be documented with respect to qualitative parameters such as content and/or potency/biological activity as applicable.

The traceability of qualitative properties (for example Identification) of active substances are confirmed by comparison to authentic reference substances (for example current NN internal reference for the active substance, amino acids used in
amino acid analysis or theoretical values in mass spectrometry). The choice of reference for the comparison should be described.

novo nordisk®

Trazabilidad interna

- **Proceso fabricación del producto:**
  - **API (Active Product Ingredient)**

Component(s) (Combination 5-number)	Component Info	Manufacturing Step	Manufactu-ring Site	ERP Codes (Item No.)
NovoEight® 500 IU				
5906400	NovoEight® 500 IU	Manufacturer – Drug Product	Novo Nordisk A/S - Bagsvaerd	5906400
5906400	NovoEight® 500 IU	Manufacturer – Drug Substance	Novo Nordisk A/S – Bagsvaerd	5906400 5905401
5906400	NovoEight® 500 IU	Batch Release Responsible	Novo Nordisk A/S – Bagsvaerd	5906400

Qué información hay detrás de la combinación de ese número y el número de lote?:

- Auditorias a las empresas que los suministran
- Identificación de Productos utilizados en su fabricación – API más otros productos utilizados.
- Procesos utilizados en la fabricación de API
- Controles y análisis
- Condiciones de mantenimiento

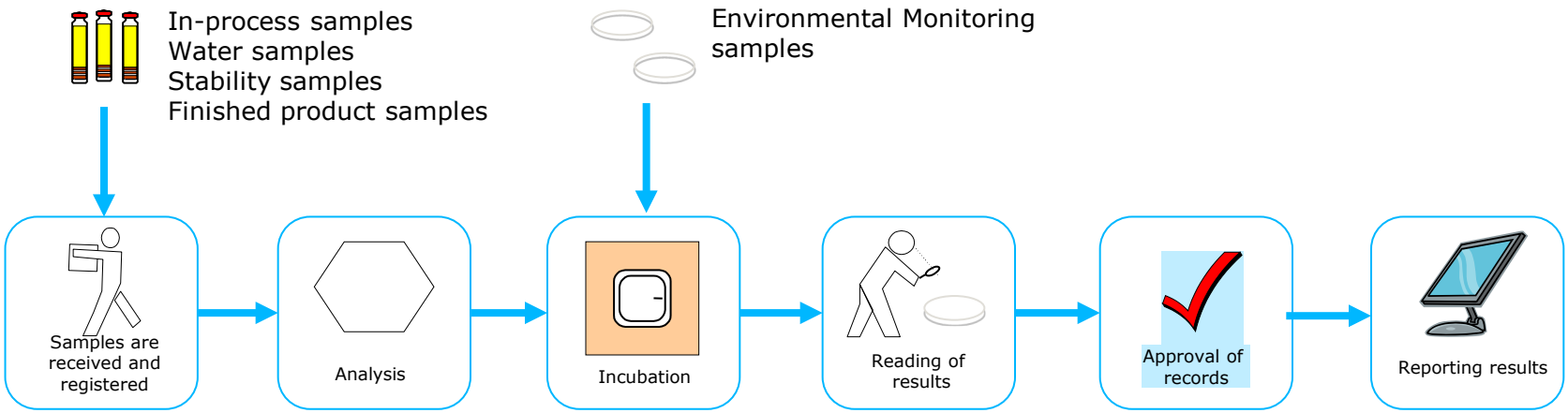
novo nordisk®

Trazabilidad interna

- **Proceso de formulación y llenado:**

Component(s) (Combination 5-number)	Component Info	Manufacturing Step	Manufactu-ring Site	ERP Codes (Item No.)
5906400	NovoEight® 500 IU	Formulation/Filling	Gentofte -	5905401
5906400	NovoEight® 500 IU	Formulation/Filling	Vetter Pharma GmbH	5903101
5906400	NovoEight® 500 IU	Batch Release	Gentofte – QA	5906400 5905401 5903101

Flujo en QC Microbiología



Trazabilidad interna

- **Procesos de fabricación y manipulación:** Códigos de instalaciones y maquinaria, análisis realizados, identificación de operarios, procesos identificados y registrados, ej: desinsectación, desinfección y limpieza de instalaciones y útiles, etc. Son revisados por personal distintos del que lo ha realizado, QA.

Trazabilidad interna

- **Proceso de ensamblaje**: Identificación de componentes complementarios.

Component info	Item number		Component info	Item number
NovoEight DP 250 IU vial	5905301		Prefilled NaCl syringe	5903101
NovoEight DP 500 IU vial	5905401		Vial adapter (CE)	5900055
NovoEight DP 1000 IU vial	5905501		Vial adapter (510K)	5900065
NovoEight DP 1500 IU vial	5905601		Plunger rod	2130251
NovoEight DP 2000 IU vial	5905701			
NovoEight DP 3000 IU vial	5905801			

NovoEight® - vial and solvent syringe (EU + IO)

250 IU:	5906300 = 5905301 + 5903101 + 5900055 + 2130251
500 IU:	5906400 = 5905401 + 5903101 + 5900055 + 2130251
1000 IU:	5906500 = 5905501 + 5903101 + 5900055 + 2130251
1500 IU:	5906600 = 5905601 + 5903101 + 5900055 + 2130251
2000 IU:	5906700 = 5905701 + 5903101 + 5900055 + 2130251
3000 IU:	5906800 = 5905801 + 5903101 + 5900055 + 2130251

novo nordisk®

Trazabilidad interna

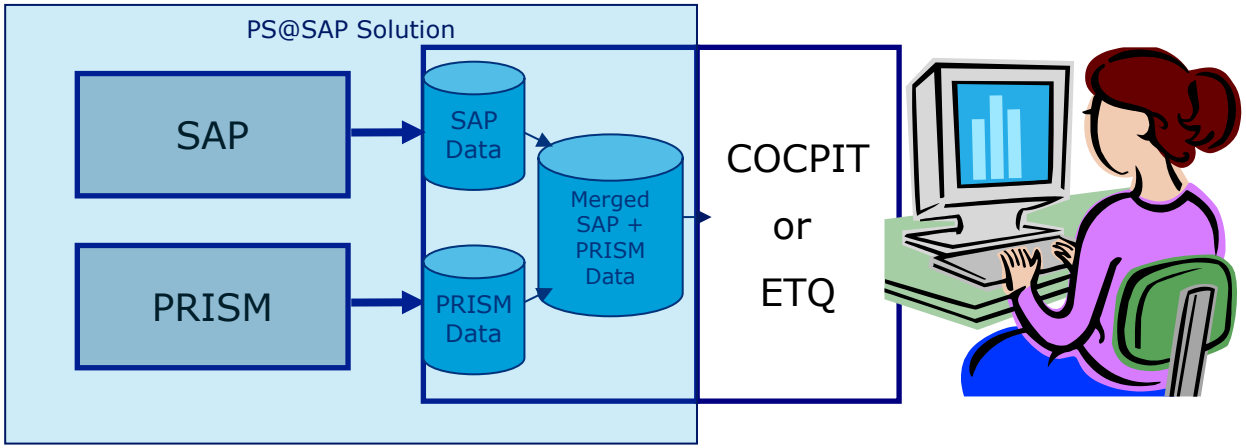
- **Proceso de empaquetado:** Etiquetas, envase y prospectos identificados con códigos y número de edición – siempre en vigor.

Component(s) (Combination 5-number)	Component Info	Manufacturing Step	Manufactu-ring Site	ERP Codes (Item No.)
5906400	NovoEight® 500 IU	Packaging	Kalundborg – DF	5906400 5905401 5903101 5900055
5906400	NovoEight® 500 IU	Packaging	Gentofte - HAC	5906400 5905401 5903101 5900055

Trazabilidad final del producto

Todos los productos finalizados se identifican con un número "7", el cuál puede contener 59, 5, 4 and 3 components

Item Level	1st level	2nd level	3rd level	4th level	5th level
Items	7-item	59-item	5-item	4-item (5new in SAP)	3-item



COCPIT / ETQ se usan para combinar datos recibidos del sistema SAP y PRISM

Los componentes de un producto terminado de 7-números serán trazables por el usuario de dos maneras, dependiendo de qué sistema envíe el dato.

Trazabilidad final del producto

¿Qué ocurre si se utilizan distintos lotes de APIs o materiales en un lote de producto finalizado?

Unit Instruction

novo nordisk

Traceability of BCO parts and PPM consumptions for multiple batches production in Filling STJ

▼ CS3 Manufacture for Market and Clinical Trials

▼ CS3.03 Produce Aseptic Product

▼ CS3.03.04 Fill Product

► CS3.03.04.04 Document and Review

Traceability of PPM consumption of multiple batches

	Cap					Glass bead					Cartrdige/Piston								
Filling Batch 1- NovoMix30	A	B	C	-	-	A	-	-	-	-	A	B	C	-	-	-	-	-	-
Filling Batch 2- NovoMix30	A	B	C	D	-	A	B	C	-	-	A	B	C	D	-	-	-	-	-
Filling Batch 3- NovoMix30	A	B	C	D	E	A	B	C	D	-	A	B	C	D	F	-	-	-	-
Filling Batch 4- NovoRapid	W	H	G	-	-	-	-	-	-	-	A	B	C	D	F	I	-	-	-
Filling Batch 5- NovoRapid	W	H	G	I	Q	-	-	-	-	-	A	B	C	D	F	I	E	-	-
Filling Batch 6- NovoMix30	Z	-	-	-	-	A	B	C	D	E	A	B	C	D	F	I	E	G	H

Table 2.2

novo nordisk

Trazabilidad hacia adelante – destino del producto

- **Trazabilidad del producto una vez fabricado**: Códigos que incluyen identificación del producto, lote y fecha de caducidad. Se realiza mediante la impresión en la caja y un código de barras que solo incluye nombre del producto.

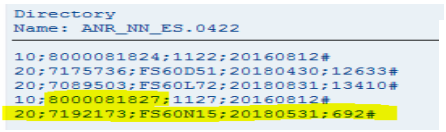
Trazabilidad hacia adelante – destino del producto

- **Trazabilidad del producto durante la recepción/ distribución:** Recepción y facturas que incluyen identificación del producto, lote y fecha caducidad.
  - Recepción (trazabilidad desde la fábrica de NN hasta el Almacén):

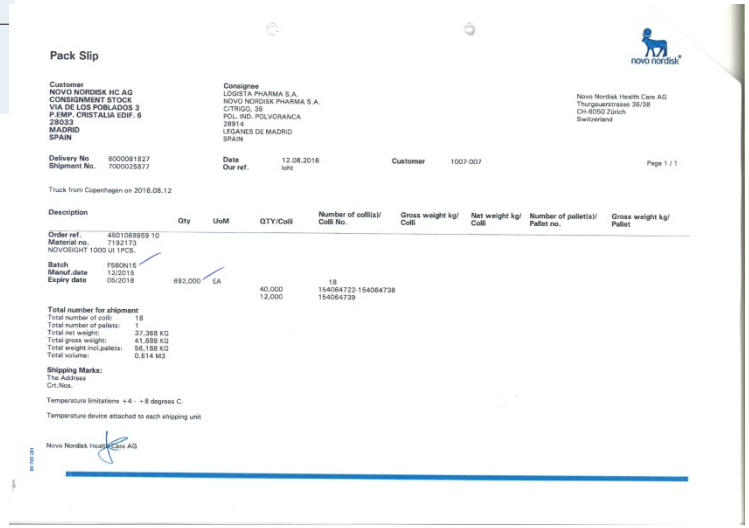
Interfase DK ->almacén NN

Documentación física

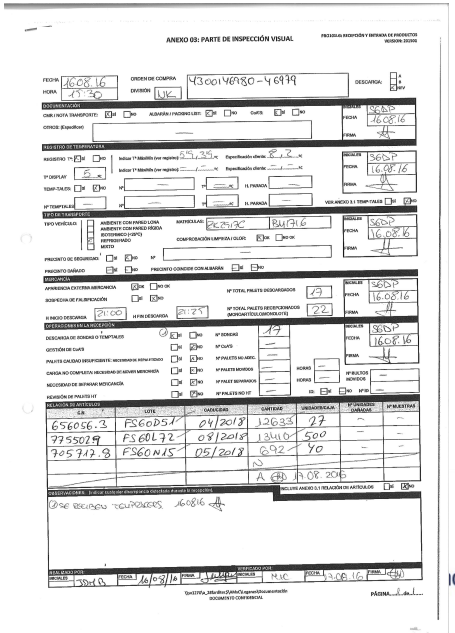
Recepción



N8 pack slip



N8 LO recepción



Trazabilidad hacia adelante – destino del producto

- **Trazabilidad del producto durante el envío al cliente:** Albaranes que incluyen datos del producto y gestión de incidencias.
  - Gestión del Stock: Sistema validado y registro de todas las variaciones
  - Envío al Cliente (trazabilidad desde NN España hasta el cliente), incluso en los casos de manipulación para organizar packs de envío al Cliente se conservan los productos y lotes que van en cada pack:

Documentación física

N8 albarán

Reflejo en sistemas Informáticos

SAP®

novo nordisk®

Retirada de Productos (Importancia de la trazabilidad)

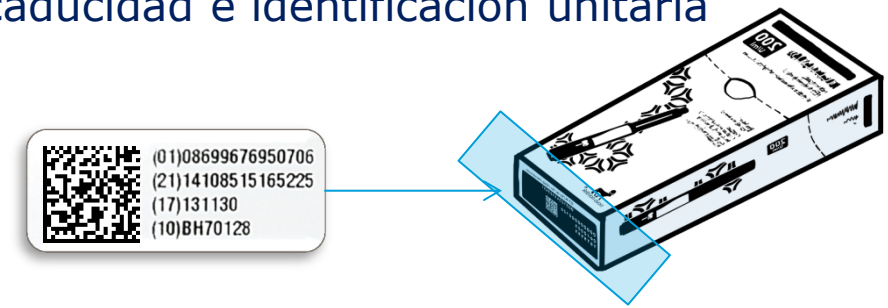
- Motivos de retirada:
  - Producto liberado desde fábrica, detección problema en análisis complementarios a posteriori de muestras aleatorias., ej: contaminación de agentes
  - Liberación errónea a su llegada a la afiliada, ej.: problema durante transporte
  - Etiquetado / prospectos erróneo.
  - Problemas detectados durante la evaluación de los efectos adversos comunicados.
  - Problemas detectados en las reclamaciones de clientes .
- Comunicación:
  - A las autoridades danesas – Novo Nordisk A/S es el titular del medicamento.
  - Autoridades danesas informan a la EMA.
  - Comunicación a los distintos servicios de Salud europeos, y a AEMPS, a través de la red de alertas establecida por la EMA. Autorización local para realizar la retirada en España.
  - Puede ser al contrario – AGEMED informa de la necesidad de retirar un producto – NN Pharma informa a la central en Dinamarca para informar a las autoridades danesas.

Retirada de Productos

- Obligaciones del titular del medicamento (obligaciones de trazabilidad):
  - Identificar los productos recibidos.
  - Identificar los productos que están en el stock, y los que han sido enviados fuera del control de NN (clientes, muestras, etc.). Máximo 24h.
  - Bloquear el stock
  - Informar a los clientes para la retirada del producto.
  - Informar a la AEMPS, tanto del producto recibido como de los envíos realizados.
  - Conciliar las unidades al final de la retirada. Proveer de esta información a la Agencia.

Futuro de la trazabilidad

- Identificador Único (Serialisation) es añadir al envase un código de barras (datamatrix) que pueda leerse por personas y por máquinas y que contenga un número de serie único. Por tanto cada producto en cada lote será identificado unitariamente. El código contendrá identificación del producto (CN), lote, fecha de caducidad e identificación unitaria



- No decidido todavía: Código Datamatrix, contenido número GTIN o NTIN
  - Opción A GTIN: 0108456789012345171902001OABC123992<GS>2128574abczz3456<GS>7128480289
  - Opción B NTIN: 0108470008480289171902001OABC123992<GS>2128574abczz3456<GS>7128480289
  - **En formato legible para las personas**, junto a Datamatrix siempre 3 líneas :

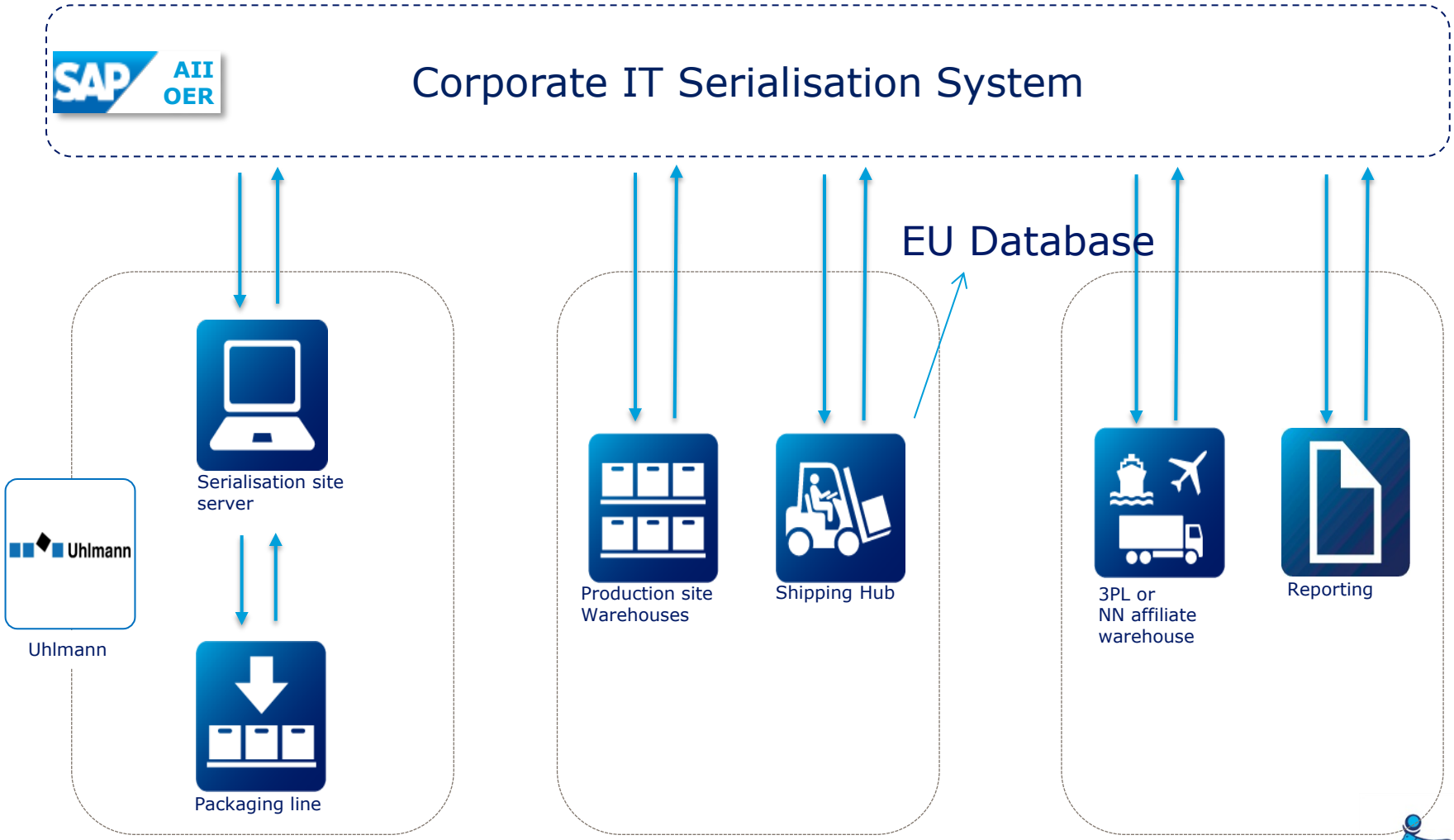
    28574abczz3456
    LOT ABC123992
    CAD FEB 2019

novo nordisk®

Futuro de la trazabilidad

- La ventaja de identificación unitaria es que la trazabilidad por lote es una herramienta válida para controlar la producción, donde el producto se mantiene unido, pero inútil para identificar las unidades cuando éstas se disgregan en la cadena de distribución

- Razón principal es una mayor transparencia en la gestión de productos puestos en el mercado para evitar operaciones fraudulentas y flujos irregulares del producto:
  - Productos falsificados
  - Productos adulterados
  - Productos robados

Futuro de la trazabilidad

Solución propuesta por NN