

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE A HARMONIZAÇÃO DAS EXIGÊNCIAS
TÉCNICAS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO

MANUAL TRIPARTITE HARMONIZADO DO ICH

GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE
Q9

Versão atual da *Fase 4*
datada de 9 de novembro de 2005

Este Manual foi desenvolvido pelo Grupo de Trabalho apropriado de Peritos do ICH e foi objeto de consulta pelas partes reguladoras, de acordo com o Processo do ICH. Na Fase 4 do Processo, recomenda-se que o texto final seja adotado pelos organismos reguladores da União Europeia, do Japão e dos EUA.

Q9
Histórico de Documentos

Primeira Codificação	Histórico	Data	Nova Codificação Novembro de 2005
Q9	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 2</i> e liberação para consulta pública.	22 de março de 2005	Q9
Q9	Aprovação pelo Comitê Diretor da correção <i>Pós Fase 2</i>	15 de junho de 2005	Q9

Versão atual da *Fase 4*

Q9	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 4</i> e recomendação para adoção aos três órgãos reguladores do ICH.	9 de novembro de 2005	Q9
----	---	-----------------------	----

GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE

Manual Tripartite Harmonizado do ICH

Tendo alcançado a *Fase 4* do Processo do ICH na reunião do Comitê Diretor do ICH em 9 de novembro de 2005, este manual é recomendado para adoção às três partes reguladoras do ICH.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. ESCOPO	1
3. PRINCÍPIOS DA GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE	2
4. PROCESSO GERAL DE GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE	2
4.1 Responsabilidades	3
4.2 Iniciando um Processo de Gestão do Risco à Qualidade.....	3
4.3 Avaliação de Riscos	3
4.4 Controle de Riscos	4
4.5 Comunicação de Riscos.....	5
4.6 Análise de Riscos	5
5. METODOLOGIA DE GESTÃO DE RISCOS	5
6. INTEGRAÇÃO DA GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE NAS OPERAÇÕES REGULADORAS E DA INDÚSTRIA	6
7. DEFINIÇÕES	7
8. REFERÊNCIAS	9
Anexo I: Métodos e Ferramentas de Gestão de Riscos	11
I.1 Métodos Básicos para Facilitação da Gestão de Riscos	11
I.2 Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (FMEA)	11
I.3 Análise do Nível Crítico, Efeitos e Modos de Falha (FMECA)	11
I.4 Análise da Árvore de Falha (FTA)	12
I.5 Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP)	12
I.6 Análise da Operabilidade de Perigos (HAZOP)	13
I.7 Análise Preliminar de Perigos (PHA)	13
I.8 Classificação e Filtragem de Riscos	13
I.9 Ferramentas Estatísticas de Suporte	14

Anexo II: Aplicações Potenciais para a Gestão do Risco à Qualidade .. 15

II.1	Gestão do Risco à Qualidade como Parte da Gestão Integrada de Qualidade.....	15
II.2	Gestão do Risco à Qualidade como Parte das Operações Regulatórias.....	16
II.3	Gestão do Risco à Qualidade como Parte do Desenvolvimento.....	16
II.4	Gestão do Risco à Qualidade para Instalações, Equipamentos e Serviços	17
II.5	Gestão do Risco à Qualidade como Parte da Gestão de Materiais	18
II.6	Gestão do Risco à Qualidade como Parte da Produção.....	19
II.7	Gestão do Risco à Qualidade como Parte do Controle Laboratorial e Estudos de Estabilidade 19	
II.8	Gestão do Risco à Qualidade como Parte da Embalagem e Rotulagem.....	19

GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE

1. INTRODUÇÃO

Os princípios de *gestão de riscos* são efetivamente utilizados em muitas áreas de negócios e governo, incluindo finanças, seguros, segurança no trabalho, saúde pública, farmacovigilância e pelas agências que regulam esses setores. Embora existam alguns exemplos do uso da *gestão do risco à qualidade* na indústria farmacêutica atualmente, eles são limitados e não representam todas as contribuições que a gestão de riscos oferece. Além disso, a importância dos *sistemas de qualidade* foi reconhecida na indústria farmacêutica e está se tornando evidente que a gestão do risco à qualidade é um componente valioso de um sistema de qualidade eficaz.

É comumente entendido que *risco* é definido como a combinação da probabilidade de ocorrência de *dano* e a *gravidade* desse dano. No entanto, é difícil alcançar um entendimento compartilhado da aplicação da gestão de riscos entre diversas *partes interessadas*, porque cada parte interessada pode perceber diferentes danos em potencial, colocar uma probabilidade diferente em cada dano ocorrido e atribuir diferentes gravidades a cada dano. Em relação aos produtos farmacêuticos, embora exista uma variedade de partes interessadas, incluindo pacientes e médicos, bem como governo e indústria, a proteção do paciente, gerenciando o risco à qualidade, deve ser considerada de primordial importância.

A fabricação e o uso de um medicamento, incluindo seus componentes, implicam necessariamente algum grau de risco. O risco à sua qualidade é apenas um componente do risco geral. É importante entender que a *qualidade* do produto deve ser mantida durante todo o *ciclo de vida do produto*, de modo que os atributos importantes à qualidade do medicamento permaneçam consistentes com os utilizados nos estudos clínicos. Uma abordagem eficaz de gestão do risco à qualidade pode garantir ainda mais a alta qualidade do medicamento ao paciente, fornecendo um meio proativo para identificar e controlar possíveis problemas de qualidade durante o desenvolvimento e a fabricação. Além disso, o uso da gestão do risco à qualidade pode melhorar a tomada de decisão caso surja um problema de qualidade. A gestão eficaz do risco à qualidade pode facilitar decisões melhores e mais informadas, pode fornecer aos reguladores maior garantia da capacidade de uma empresa de lidar com riscos potenciais e pode afetar de maneira benéfica a extensão e o nível da supervisão regulatória direta.

O objetivo deste documento é oferecer uma abordagem sistemática à gestão do risco à qualidade. Ele serve como base ou documento de recurso que independe de outros documentos de Qualidade do ICH, mas lhes dá suporte, e complementa as práticas, exigências, padrões e guias de qualidade existentes na indústria farmacêutica e no ambiente regulatório. Ele fornece especificamente orientações sobre os princípios e algumas das ferramentas de gestão do risco à qualidade que podem permitir decisões mais eficazes e consistentes com base em riscos, tanto pelos reguladores quanto pela indústria, em relação à qualidade de substâncias medicamentosas e medicamentos em todo o ciclo de vida do produto. Ele não se destina a criar quaisquer novas expectativas além das exigências regulatórias atuais.

Nem sempre é apropriado ou necessário usar um processo formal de gestão de riscos (usando ferramentas reconhecidas e/ ou procedimentos internos, por exemplo, procedimentos operacionais padrão). O uso de processos informais de gestão de riscos (usando ferramentas empíricas e/ ou procedimentos internos) também pode ser considerado aceitável. O uso adequado da gestão do risco à qualidade pode facilitar, mas não evita a obrigação da indústria de cumprir com as exigências regulatórias e não substitui as comunicações apropriadas entre a indústria e os reguladores.

2. ESCOPO

Este guia fornece princípios e exemplos de ferramentas para gestão do risco à qualidade que podem ser aplicadas a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica. Tais aspectos incluem desenvolvimento, fabricação, distribuição e os processos de inspeção e submissão/ análise ao longo do ciclo de vida de substâncias medicamentosas, medicamentos, produtos biológicos e biotecnológicos (incluindo o uso de matérias-primas, solventes, excipientes, materiais de embalagem e rotulagem em medicamentos, produtos biológicos e biotecnológicos).

3. PRINCÍPIOS DA GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE

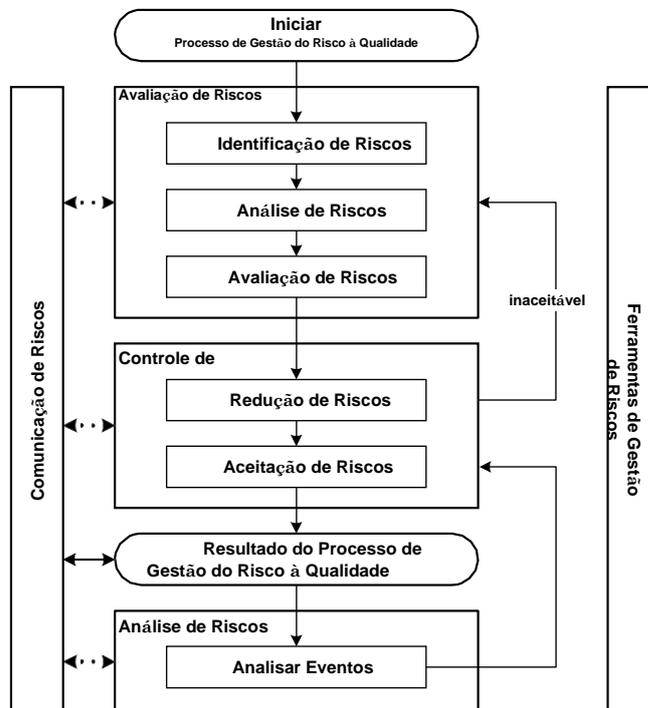
Dois dos maiores princípios da gestão do risco à qualidade são:

- A avaliação do risco à qualidade deve basear-se no conhecimento científico e, finalmente, vincular-se à proteção do paciente; e
- O nível de empenho, formalidade e documentação do processo de gestão do risco à qualidade deve ser proporcional ao nível do risco.

4. PROCESSO GERAL DE GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE

A gestão do risco à qualidade é um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e análise do risco à qualidade do medicamento em todo o ciclo de vida do produto. Um modelo para a gestão do risco à qualidade é descrito no diagrama (Figura 1). Outros modelos podem ser usados. A ênfase em cada componente da estrutura pode diferir de caso para caso, mas um processo forte incorporará a consideração de todos os elementos em um nível de detalhe proporcional ao risco específico.

Figura 1: Visão geral de um processo típico de gestão do risco à qualidade



Os nós de decisão não são mostrados no diagrama acima porque as decisões podem ocorrer em qualquer ponto do processo. Essas decisões podem ser retornar à etapa anterior e buscar mais informações, ajustar os modelos de risco ou até finalizar o processo de gestão de riscos com base nas informações que apoiam tal decisão. Obs.: “inaceitável” no fluxograma não se refere apenas a exigências estatutárias, legislativas ou regulatórias, mas também à necessidade de revisitar o processo de avaliação de riscos.

4.1 Responsabilidades

As atividades de gestão do risco à qualidade são geralmente, mas nem sempre, realizadas por equipes interdisciplinares. Quando as equipes são formadas, elas devem incluir especialistas das áreas apropriadas (por exemplo, unidade de qualidade, desenvolvimento de negócios, engenharia, assuntos regulatórios, operações de produção, vendas e marketing, jurídico, estatística e clínica), além de indivíduos com conhecimento sobre o processo de gestão do risco à qualidade.

Os *tomadores de decisão* devem

- assumir a responsabilidade de coordenar a gestão do risco à qualidade em várias funções e departamentos de sua organização; e
- garantir que um processo de gestão do risco à qualidade seja definido, implantado e revisado e que os recursos adequados estejam disponíveis.

4.2 Iniciando um Processo de Gestão do Risco à Qualidade

A gestão do risco à qualidade deve incluir processos sistemáticos projetados para coordenar, facilitar e melhorar a tomada de decisões baseadas na ciência com relação ao risco. As possíveis etapas usadas para iniciar e planejar um processo de gestão do risco à qualidade podem incluir o seguinte:

- Definir o problema e/ ou questão do risco, incluindo premissas pertinentes que identificam o potencial de risco;
- Reunir informações básicas e/ ou dados sobre os possíveis perigos, danos ou impactos à saúde humana relevantes para a avaliação de riscos;
- Identificar um líder e os recursos necessários;
- Especificar um cronograma, entregas e um nível apropriado de tomada de decisão para o processo de gestão de riscos.

4.3 Avaliação de Riscos

Avaliação de riscos consiste na identificação de perigos e na análise e avaliação dos riscos associados à exposição a esses perigos (conforme definido abaixo). As avaliações do risco à qualidade começam com uma descrição do problema ou questão do risco bem definida. Quando o risco em questão é bem definido, uma ferramenta apropriada de gestão de riscos (consulte os exemplos na seção 5) e os tipos de informações necessárias para abordar a questão do risco serão mais facilmente identificáveis. Como um auxílio para definir claramente o(s) risco(s) para fins de avaliação de risco, três perguntas fundamentais são frequentemente úteis:

1. O que pode dar errado?
2. Quais são as chances (probabilidade) de dar errado?
3. Quais são as consequências (gravidade)?

Identificação de riscos é um uso sistemático de informações para identificar perigos referentes à questão do risco ou descrição do problema. As informações podem incluir dados históricos, análise teórica, opiniões informadas e as preocupações das partes interessadas. A identificação de riscos aborda a questão “O que pode dar errado?”, incluindo a identificação das possíveis consequências. Isso fornece a base para outras etapas do processo de gestão do risco à qualidade.

Análise de riscos é a estimativa do risco associado aos perigos identificados. É o processo qualitativo ou quantitativo de vincular a probabilidade de ocorrência e gravidade dos danos. Em algumas ferramentas de gestão de riscos, a capacidade de detectar o dano (detectabilidade) também é um fator na estimativa do risco.

Avaliação de riscos compara o risco identificado e analisado com os critérios de risco fornecidos. As avaliações de riscos consideram a força da evidência para todas as três questões fundamentais.

Ao fazer uma avaliação de risco eficaz, a robustez do conjunto de dados é importante porque determina a qualidade do resultado. A revelação de premissas e fontes razoáveis de incerteza aumentará a confiança nesse resultado e/ ou ajudará a identificar suas limitações. A incerteza deve-se à combinação de conhecimento incompleto sobre um processo e sua variabilidade esperada ou inesperada. As fontes típicas de incerteza incluem lacunas nas lacunas de conhecimento na ciência farmacêutica e na compreensão de processos, fontes de danos (por exemplo, modos de falha de um processo, fontes de variabilidade) e probabilidade de detecção de problemas.

O resultado de uma avaliação de riscos é uma estimativa quantitativa do risco ou uma descrição qualitativa de uma gama de riscos. Quando o risco é expresso quantitativamente, é utilizada uma probabilidade numérica. Como alternativa, o risco pode ser expresso usando descritores qualitativos, como “alto”, “médio” ou “baixo”, que devem ser definidos com o máximo de detalhes possível. Às vezes, uma “pontuação de risco” é usada para definir melhor os descritores na classificação de riscos. Nas avaliações quantitativas de riscos, uma estimativa de riscos fornece a probabilidade de uma consequência específica, considerando um conjunto de circunstâncias geradoras de riscos. Assim, a estimativa quantitativa de riscos é útil para uma consequência específica de cada vez. Como alternativa, algumas ferramentas de gestão de riscos usam uma medida de risco relativo para combinar vários níveis de gravidade e probabilidade em uma estimativa geral do risco relativo. As etapas intermediárias em um processo de pontuação às vezes podem empregar estimativa quantitativa de riscos.

4.4 Controle de Riscos

Controle de riscos inclui a tomada de decisões para reduzir e/ ou aceitar riscos. O objetivo do controle de riscos é reduzir o risco para um nível aceitável. A quantidade de empenho usada para o controle de riscos deve ser proporcional à significância do risco. Os tomadores de decisão podem usar processos diferentes, incluindo análise de custo-benefício, para entender o nível ideal de controle de riscos.

O controle de riscos pode se concentrar nas seguintes perguntas:

- O risco está acima de um nível aceitável?
- O que pode ser feito para reduzir ou eliminar riscos?
- Qual é o equilíbrio apropriado entre benefícios, riscos e recursos?
- O controle dos riscos identificados resultou na introdução de novos riscos?

Redução de riscos concentra-se nos processos de mitigação ou prevenção de riscos à qualidade, quando excede um nível especificado (aceitável) (ver Fig. 1). A redução de riscos pode incluir ações tomadas para mitigar a gravidade e a probabilidade de dano. Os processos que melhoram a detectabilidade de perigos e riscos à qualidade também podem ser usados como parte de uma estratégia de controle de riscos. A implementação de medidas de redução de riscos pode introduzir novos riscos no sistema ou aumentar a importância de outros riscos existentes. Portanto, pode ser apropriado visitar a avaliação de riscos para identificar e avaliar qualquer possível alteração no risco após a implementação de um processo de redução de riscos.

Aceitação de riscos é uma decisão de aceitar o risco. A aceitação de riscos pode ser uma decisão formal de aceitar o risco residual ou pode ser uma decisão passiva na qual os riscos residuais não são especificados. Para alguns tipos de danos, mesmo as melhores práticas de gestão do risco à qualidade podem não eliminar completamente o risco. Nessas circunstâncias, pode-se concordar que uma estratégia apropriada de gestão do risco à qualidade tenha sido aplicada e que o risco à qualidade seja reduzido para um nível especificado (aceitável). Esse nível aceitável (especificado) dependerá de muitos parâmetros e deve ser decidido caso a caso.

4.5 Comunicação de Riscos

Comunicação de riscos é o compartilhamento de informações sobre risco e gestão de riscos entre os tomadores de decisão e outros. As partes podem se comunicar em qualquer estágio do processo de gestão de riscos (ver Fig. 1: setas tracejadas). O resultado do processo de gestão do risco à qualidade deve ser adequadamente comunicado e documentado (ver Fig. 1: setas sólidas). As comunicações podem incluir aquelas entre as partes interessadas; por exemplo, reguladores e indústria, indústria e o paciente, dentro de uma empresa, indústria ou autoridade reguladora etc. As informações incluídas podem estar relacionadas à existência, natureza, forma, probabilidade, gravidade, aceitabilidade, controle, tratamento, detectabilidade ou outros aspectos dos riscos à qualidade. A comunicação não precisa ser realizada para cada aceitação de risco. Entre a indústria e as autoridades reguladoras, a comunicação relativa às decisões de gestão do risco à qualidade pode ser efetuada por meio dos canais existentes, conforme especificado em regulamentos e orientações.

4.6 Análise de Riscos

A gestão de riscos deve ser uma parte contínua do processo de gestão da qualidade. Deve ser implementado um mecanismo para revisar ou monitorar eventos.

Os resultados do processo de gestão de riscos devem ser analisados para levar em conta novos conhecimentos e experiências. Depois que um processo de gestão do risco à qualidade é iniciado, esse processo deve continuar a ser utilizado para eventos que possam impactar a decisão original de gestão do risco à qualidade, sejam esses eventos planejados (por exemplo, resultados de análise de produtos, inspeções, auditorias, controle de alterações) ou não planejados (por exemplo, causa original das investigações de falha, recolhimento). A frequência de qualquer análise deve ser baseada no nível do risco. A análise de riscos pode incluir a reconsideração de decisões sobre aceitação do risco (seção 4.4).

5. METODOLOGIA DE GESTÃO DE RISCOS

A gestão do risco à qualidade apoia uma abordagem científica e prática para a tomada de decisões. Ela fornece métodos documentados, transparentes e reprodutíveis para realizar as etapas do processo de gestão do risco à qualidade com base no conhecimento atual sobre a avaliação da probabilidade, gravidade e, às vezes, detectabilidade do risco.

Tradicionalmente, os riscos à qualidade têm sido avaliados e gerenciados de várias maneiras

informais (procedimentos empíricos e/ ou internos) com base, por exemplo, na compilação de observações, tendências e outras informações. Essas abordagens continuam a fornecer informações úteis que podem apoiar tópicos como tratamento de reclamações, defeitos de qualidade, desvios e alocação de recursos.

Além disso, a indústria farmacêutica e os reguladores podem avaliar e gerenciar riscos usando ferramentas reconhecidas de gestão de riscos e/ ou procedimentos internos (por exemplo, procedimentos operacionais padrão). Segue abaixo uma lista não exaustiva de algumas dessas ferramentas (mais detalhes no Anexo 1 e no capítulo 8):

- Métodos básicos de facilitação da gestão de riscos (fluxogramas, fichas de controle etc.);
- Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (FMEA);
- Análise do Nível Crítico, Efeitos e Modos de Falha (FMECA);
- Análise da Árvore de Falha (FTA);
- Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP);
- Análise da Operabilidade de Perigos (HAZOP);
- Análise Preliminar de Perigos (PHA);
- Classificação e Filtragem de Riscos;
- Ferramentas Estatísticas de Suporte.

Pode ser apropriado adaptar essas ferramentas para uso em áreas específicas relacionadas à qualidade da substância medicamentosa e do medicamento. Os métodos de gestão do risco à qualidade e as ferramentas estatísticas de suporte podem ser usados em combinação (por exemplo, Avaliação Probabilística de Riscos). O uso combinado fornece flexibilidade, o que pode facilitar a aplicação dos princípios de gestão do risco à qualidade.

O grau de rigor e formalidade da gestão do risco à qualidade deve refletir o conhecimento disponível e ser proporcional à complexidade e/ ou criticidade da questão a ser tratada.

6. INTEGRAÇÃO DA GESTÃO DO RISCO À QUALIDADE NAS OPERAÇÕES REGULADORAS E DA INDÚSTRIA

A gestão do risco à qualidade é um processo que apoia decisões práticas e baseadas na ciência quando integradas aos sistemas de qualidade (ver Anexo II). Conforme descrito na introdução, o uso adequado da gestão do risco à qualidade não evita a obrigação da indústria de cumprir com as exigências regulatórias. No entanto, a gestão eficaz do risco à qualidade pode facilitar decisões melhores e mais informadas, pode fornecer aos reguladores maior garantia da capacidade de uma empresa de lidar com riscos em potencial e afetar a extensão e o nível da supervisão regulatória direta. Além disso, a gestão do risco à qualidade pode facilitar o melhor uso dos recursos por todas as partes.

O treinamento do pessoal de autoridades reguladoras e da indústria em processos de gestão do risco à qualidade proporciona maior entendimento dos processos de tomada de decisão e constrói confiança nos resultados da gestão do risco à qualidade.

A gestão do risco à qualidade deve ser integrada às operações existentes e documentada adequadamente. O Anexo II fornece exemplos de situações nas quais o uso do processo de gestão do risco à qualidade pode fornecer informações que podem ser usadas em diversas operações farmacêuticas. Esses exemplos são fornecidos apenas para fins ilustrativos e não devem ser considerados uma lista definitiva ou exaustiva. Esses exemplos não pretendem criar quaisquer novas expectativas além das exigências estabelecidas nos regulamentos atuais.

Exemplos de operações regulatórias e da indústria (ver Anexo II):

- Gestão da qualidade.

Exemplos de operações e atividades da indústria (ver Anexo II):

- Desenvolvimento;
- Instalações, equipamentos e serviços;
- Gestão de materiais;
- Produção;
- Controle laboratorial e testes de estabilidade;
- Embalagem e rotulagem.

Exemplos de operações regulatórias (ver Anexo II):

- Atividades de inspeção e avaliação.

Embora as decisões regulatórias continuem sendo tomadas em âmbito regional, um entendimento e aplicação comuns dos princípios de gestão do risco à qualidade podem facilitar a confiança mútua e promover decisões mais consistentes entre os reguladores com base nas mesmas informações. Essa colaboração pode ser importante no desenvolvimento de políticas e diretrizes que integram e apoiam práticas de gestão do risco à qualidade.

7. DEFINIÇÕES

Tomador(es) de Decisão:

Pessoa(s) com competência e autoridade para tomar decisões apropriadas e oportunas sobre gestão do risco à qualidade.

Detectabilidade:

A capacidade de descobrir ou determinar a existência, presença ou fato de um perigo.

Dano:

Danos à saúde, incluindo os danos que podem ocorrer devido à perda de qualidade ou disponibilidade do produto.

Perigo:

A fonte potencial de dano (Guia 51 da ISO/IEC).

Ciclo de Vida do Produto:

Todas as fases da vida do produto, desde o desenvolvimento inicial, durante a comercialização até a descontinuação do produto.

Qualidade:

O grau em que um conjunto de propriedades inerentes de um produto, sistema ou processo cumpre as exigências (ver a definição do guia Q6A do ICH especificamente para "qualidade" da substância medicamentosa e do medicamento).

Gestão do Risco à Qualidade:

Um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e análise dos riscos à qualidade do medicamento durante todo o ciclo de vida do produto.

Sistema de Qualidade:

A soma de todos os aspectos de um sistema que implementa a política de qualidade e garante que os objetivos da qualidade sejam alcançados.

Exigências:

As necessidades ou expectativas explícitas ou implícitas dos pacientes ou de seus alternativos (por exemplo, profissionais de saúde, reguladores e legisladores). Neste documento, "exigências" refere-se não apenas a exigências estatutárias, legislativas ou regulatórias, mas também a essas necessidades e expectativas.

Risco:

A combinação da probabilidade de ocorrência de dano e a gravidade desse dano (Guia 51 da ISO/IEC).

Aceitação de Riscos:

A decisão de aceitar o risco (Guia 73 da ISO).

Análise de Riscos:

A estimativa do risco associado aos perigos identificados.

Avaliação de Riscos:

Um processo sistemático de organização de informações para apoiar uma decisão de risco a ser tomada dentro de um processo de gestão de riscos. Ela consiste na identificação de perigos e na análise e avaliação dos riscos associados à exposição a esses perigos.

Comunicação de Riscos:

O compartilhamento de informações sobre risco e gestão de riscos entre o tomador de decisão e outras partes interessadas.

Controle de Riscos:

Ações que implementam decisões sobre gestão de riscos (Guia 73 da ISO).

Avaliação de Riscos:

A comparação do risco estimado com os critérios de risco fornecidos, usando uma escala quantitativa ou qualitativa para determinar a significância do risco.

Identificação de Riscos:

O uso sistemático de informações para identificar fontes potenciais de danos (perigos) referentes à questão do risco ou descrição do problema.

Gestão de Riscos:

A aplicação sistemática de políticas, procedimentos e práticas de gestão de qualidade às tarefas de avaliação, controle, comunicação e análise de riscos.

Redução de Riscos:

Ações tomadas para diminuir a probabilidade de ocorrência de dano e a gravidade desse dano.

Análise de Riscos:

Análise ou monitoramento de resultados do processo de gestão de riscos, considerando (se apropriado) novos conhecimentos e experiências sobre o risco.

Gravidade:

Uma medida das possíveis consequências de um perigo.

Parte Interessada:

Qualquer indivíduo, grupo ou organização que possa afetar, ser afetado ou perceber que é afetado por um risco. Os tomadores de decisão também podem ser partes interessadas. Para os fins deste guia, as principais partes interessadas são o paciente, o profissional de saúde, a autoridade reguladora e a indústria.

Tendência:

Um termo estatístico referente à direção ou taxa de alteração de uma variável ou variáveis.

8. REFERÊNCIAS

ICH Q8 Pharmaceutical Development.

ISO/IEC Guide 73:2002 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards.

ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards.

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA).

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA).

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003,

D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 *Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals*.

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP).

ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices.

ISO 7870:1993 - Control Charts.

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts.

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts.

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts.

What is Total Quality Control?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

Anexo I: Métodos e Ferramentas de Gestão de Riscos

O objetivo deste anexo é fornecer uma visão geral e referências de algumas das principais ferramentas que podem ser usadas na gestão do risco à qualidade pela indústria e pelos reguladores. As referências são incluídas como um auxílio para obter mais conhecimento e detalhes sobre a ferramenta específica. Isto não é uma lista exaustiva. É importante observar que nenhuma ferramenta ou conjunto de ferramentas é aplicável a todas as situações em que um procedimento de gestão do risco à qualidade é usado.

I.1 Métodos Básicos para Facilitação da Gestão de Riscos

Algumas das técnicas simples comumente usadas para estruturar a gestão de riscos, organizando dados e facilitando a tomada de decisões são:

- Fluxogramas;
- Fichas de Controle;
- Mapeamento do Processo;
- Diagramas de Causa e Efeito (também chamado de diagrama de Ishikawa ou diagrama de espinha de peixe).

I.2 Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (FMEA)

A FMEA (ver IEC 60812) fornece uma avaliação dos possíveis modos de falha de processos e seus prováveis efeitos nos resultados e/ou desempenho do produto. Uma vez estabelecidos os modos de falha, a redução de riscos pode ser usada para eliminar, conter, reduzir ou controlar as falhas em potencial. A FMEA depende do entendimento de produtos e processos. A FMEA divide metodicamente a análise de processos complexos em etapas gerenciáveis. É uma ferramenta poderosa para resumir os modos importantes de falha, os fatores que causam essas falhas e os prováveis efeitos dessas falhas.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A FMEA pode ser utilizada para priorizar riscos e monitorar a eficácia das atividades de controle de riscos.

A FMEA pode ser aplicada a equipamentos e instalações e pode ser usada para analisar uma operação de fabricação e seu efeito sobre o produto ou processo. Ela identifica elementos/operações dentro do sistema que o tornam vulnerável. Os resultados da FMEA podem ser usados como base para planejamento ou análise adicional ou, ainda, para orientar a implantação de recursos.

I.3 Análise do Nível Crítico, Efeitos e Modos de Falha (FMECA)

A FMEA pode ser estendida para incorporar uma investigação do grau de gravidade das consequências, suas respectivas probabilidades de ocorrência e detectabilidade, tornando-se assim uma Análise do Nível Crítico, Efeitos e Modos de Falha (FMECA; ver IEC 60812). Para que essa análise seja realizada, as especificações do produto ou processo devem ser estabelecidas. A FMECA pode identificar lugares onde ações preventivas adicionais podem ser apropriadas para minimizar riscos.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A aplicação da FMECA na indústria farmacêutica deve ser utilizada principalmente para falhas e riscos associados aos processos de fabricação; no entanto, não se limita a essa aplicação. O resultado de uma FMECA é uma “pontuação” de risco relativo para cada modo de falha, que é usado para classificar os modos com base no risco relativo.

I.4 Análise da Árvore de Falha (FTA)

A ferramenta FTA (ver IEC 61025) é uma abordagem que pressupõe a falha da funcionalidade de um produto ou processo. Essa ferramenta avalia falhas do sistema (ou subsistema) uma por vez, mas pode combinar várias causas de falha, identificando cadeias causais. Os resultados são representados pictoricamente na forma de uma árvore de modos de falha. Em cada nível da árvore, as combinações de modos de falha são descritas com operadores lógicos (E, OU etc.). A FTA conta com o entendimento do processo por parte dos especialistas para identificar fatores causais.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A FTA pode ser utilizada para estabelecer o caminho para a causa original da falha. A FTA pode ser utilizada para investigar reclamações ou desvios, a fim de entender completamente sua causa original e garantir que as melhorias pretendidas resolverão completamente a questão e não levarão a outros problemas (ou seja, resolver uma questão, porém causar um problema diferente). A Análise de Árvore de Falha é uma ferramenta eficaz para avaliar como vários fatores afetam um determinado problema. O resultado de uma FTA inclui uma representação visual dos modos de falha. É útil tanto na avaliação de riscos quanto no desenvolvimento de programas de monitoramento.

I.5 Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP)

A HACCP é uma ferramenta sistemática, proativa e preventiva para garantir a qualidade, confiabilidade e segurança do produto (consulte o Relatório Técnico da OMS Série 908, Anexo 7, 2003). É uma abordagem estruturada que aplica princípios técnicos e científicos para analisar, avaliar, prevenir e controlar os riscos ou consequência(s) adversa(s) do(s) perigo(s) devido ao planejamento, desenvolvimento, produção e uso de produtos.

A HACCP consiste nas sete etapas a seguir:

- (1) realizar uma análise de riscos e identificar medidas preventivas para cada etapa do processo;
- (2) determinar os pontos críticos de controle;
- (3) estabelecer limites críticos;
- (4) estabelecer um sistema para monitorar os pontos críticos de controle;
- (5) estabelecer a ação corretiva a ser tomada quando o monitoramento indicar que os pontos críticos de controle não estão em um estado de controle;
- (6) estabelecer um sistema para verificar se o sistema HACCP está funcionando efetivamente;
- (7) estabelecer um sistema de manutenção de documentos.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A HACCP pode ser utilizada para identificar e gerenciar riscos associados a perigos físicos, químicos e biológicos (incluindo contaminação microbiológica). A HACCP é mais útil quando o entendimento de produtos e processos é suficientemente abrangente para apoiar a identificação de pontos críticos de controle. O resultado de uma análise HACCP são informações de gestão de riscos que facilitam o monitoramento de pontos críticos, não apenas no processo de fabricação, mas também em outras fases do ciclo de vida.

I.6 Análise da Operabilidade de Perigos (HAZOP)

A HAZOP (ver IEC 61882) baseia-se em uma teoria que pressupõe que os eventos de risco são causados por desvios das intenções de planejamento ou operação. É uma técnica sistemática de discussão de ideias para identificar perigos usando as chamadas "palavras-guia". "Palavras-guia" (por exemplo, Não, Mais, Diferente de, Parte de etc.) são aplicadas a parâmetros relevantes (por exemplo, contaminação, temperatura) para ajudar a identificar desvios em potencial do uso normal ou das intenções de planejamento. Geralmente, usa uma equipe de pessoas com experiência que abrange o planejamento do processo ou produto e sua aplicação.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A HAZOP pode ser aplicada a processos de fabricação, incluindo produção e formulação terceirizadas, bem como fornecedores a montante, equipamentos e instalações para substâncias medicamentosas e medicamentos. Também foi utilizada principalmente na indústria farmacêutica para avaliar os riscos à segurança do processo. Como é o caso da HACCP, o resultado de uma análise HAZOP é uma lista de operações críticas para a gestão de riscos. Isso facilita o monitoramento regular de pontos críticos no processo de fabricação.

I.7 Análise Preliminar de Perigos (PHA)

A PHA é uma ferramenta de análise baseada na aplicação de experiência ou conhecimento prévio de um perigo ou falha para identificar perigos futuros, situações e eventos perigosos que possam causar danos, bem como estimar sua probabilidade de ocorrência para uma determinada atividade, instalação, produto ou sistema. A ferramenta consiste: 1) na identificação das possibilidades de ocorrência do evento de risco, 2) na avaliação qualitativa da extensão de uma possível lesão ou dano à saúde que poderia resultar e 3) em uma classificação relativa do perigo usando uma combinação de gravidade e probabilidade de ocorrência, e 4) na identificação de possíveis medidas corretivas.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A PHA pode ser útil na análise de sistemas existentes ou na priorização de perigos onde as circunstâncias impedem que uma técnica mais extensa seja utilizada. Ela pode ser utilizada para o planejamento de produtos, processos e instalações, bem como para avaliar os tipos de perigos para o tipo geral de produto, depois a classe do produto e, finalmente, o produto específico. A PHA é mais comumente utilizada no início do desenvolvimento de um projeto, quando há pouca informação sobre detalhes do planejamento ou procedimentos operacionais; assim, muitas vezes será um precursor para novos estudos. Normalmente, os perigos identificados na PHA são avaliados ainda com outras ferramentas de gestão de riscos, como as descritas nesta seção.

I.8 Classificação e Filtragem de Riscos

A classificação e filtragem de riscos é uma ferramenta para comparar e classificar riscos. A classificação de risco de sistemas complexos normalmente requer avaliação de múltiplos fatores quantitativos e qualitativos para cada risco. A ferramenta envolve dividir uma questão básica de risco em quantos componentes forem necessários para capturar os fatores envolvidos no risco. Esses fatores são combinados em uma única pontuação de risco relativo que pode então ser utilizada para classificar os riscos. Os "filtros", na forma de fatores de ponderação ou pontos de corte para pontuações de risco, podem ser utilizados para dimensionar ou ajustar a classificação de riscos aos objetivos de gestão ou política.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A classificação e a filtragem de riscos podem ser utilizadas para priorizar os locais de fabricação para inspeção/ auditoria por parte dos reguladores ou pela indústria. Os métodos de classificação de riscos são particularmente úteis em situações nas quais o portfólio de riscos e as consequências subjacentes a serem gerenciadas são diversos e difíceis de comparar usando uma única ferramenta. A classificação de riscos é útil quando a gestão precisa avaliar os riscos avaliados quantitativamente e qualitativamente dentro da mesma estrutura organizacional.

I.9 Ferramentas Estatísticas de Suporte

As ferramentas estatísticas podem apoiar e facilitar a gestão do risco à qualidade. Elas podem permitir uma avaliação eficaz dos dados, ajudar a determinar a importância do(s) conjunto(s) de dados e facilitar uma tomada de decisão mais confiável. É fornecida uma lista de algumas das principais ferramentas estatísticas comumente utilizadas na indústria farmacêutica:

- Gráficos de Controle, por exemplo:
 - Gráficos de Controle de Aceitação (ver ISO 7966);
 - Gráficos de Controle com Média Aritmética e Limites de Aviso (ver ISO 7873);
 - Gráficos de Soma Cumulativa (ver ISO 7871);
 - Gráficos de Controle de Shewhart (ver ISO 8258);
 - Média Móvel Ponderada.
- Planejamento de Experimentos (DOE);
- Histogramas;
- Gráficos de Pareto;
- Análise de Capacidade de Processo.

Anexo II: Aplicações Potenciais para a Gestão do Risco à Qualidade

Este anexo destina-se a identificar usos potenciais dos princípios e ferramentas de gestão do risco à qualidade pela indústria e pelos reguladores. No entanto, a seleção de ferramentas específicas de gestão de riscos depende completamente de fatos e circunstâncias específicos.

Esses exemplos são fornecidos para fins ilustrativos e sugerem apenas usos potenciais de gestão do risco à qualidade. Este anexo não se destina a criar quaisquer novas expectativas além das exigências regulatórias atuais.

II.1 Gestão do Risco à Qualidade como Parte da Gestão Integrada de Qualidade

Documentação

Analisar interpretações atuais e aplicação das expectativas regulatórias;

Determinar a conveniência e/ ou desenvolver o conteúdo de POPs, guias etc.

Treinamento e educação

Determinar a adequação das sessões de treinamento inicial e/ ou em andamento, com base na educação, experiência e hábitos de trabalho da equipe, bem como em uma avaliação periódica do treinamento anterior (por exemplo, sua eficácia);

Identificar o treinamento, a experiência, as qualificações e as habilidades físicas que permitem ao pessoal realizar uma operação de maneira confiável e sem impacto adverso na qualidade do produto.

Defeitos de qualidade

Fornecer a base para identificar, avaliar e comunicar o impacto potencial na qualidade causado por um defeito suspeito na qualidade, reclamação, tendência, desvio, investigação, resultado fora da especificação etc.;

Facilitar as comunicações de risco e determinar as ações apropriadas para solucionar defeitos significativos do produto, em conjunto com as autoridades reguladoras (por exemplo, recolhimento).

Auditoria/ Inspeção

Definir a frequência e o escopo das auditorias, tanto internas como externas, levando em consideração fatores como:

- Exigências legais existentes;
- Situação geral de conformidade e histórico da empresa ou instalação;
- Robustez das atividades de gestão do risco à qualidade de uma empresa;
- Complexidade do local;
- Complexidade do processo de fabricação;
- Complexidade do produto e sua importância terapêutica;
- Número e importância de defeitos de qualidade (por exemplo, recolhimento);
- Resultados de auditorias /inspeções anteriores;
- Grandes mudanças de construção, equipamentos, processos, pessoal-chave;
- Experiência na fabricação de um produto (por exemplo, frequência, volume, número de lotes);

- Resultados dos testes dos laboratórios oficiais de controle.

Revisão periódica

Selecionar, avaliar e interpretar os resultados das tendências dos dados dentro da análise da qualidade do produto;

Interpretar dados de monitoramento (por exemplo, para apoiar uma avaliação de adequação da revalidação ou alterações na amostragem).

Gerenciamento de mudanças/ controle de mudanças

Gerenciar as mudanças baseadas no conhecimento e nas informações acumuladas no desenvolvimento farmacêutico e durante a fabricação;

Avaliar o impacto das mudanças sobre a disponibilidade do produto final;

Avaliar o impacto na qualidade do produto causado por alterações nas instalações, equipamentos, material, processo de fabricação ou transferências técnicas;

Determinar as ações apropriadas que precedem a implementação de uma mudança, por exemplo, testes adicionais, (re)qualificação, (re)validação ou comunicação com os reguladores.

Melhoria contínua

Facilitar a melhoria contínua dos processos ao longo do ciclo de vida do produto.

II.2 Gestão do Risco à Qualidade como Parte de Operações Regulatórias

Atividades de inspeção e avaliação

Auxiliar na alocação de recursos, incluindo, por exemplo, planejamento e frequência da inspeção e intensidade da inspeção e avaliação (ver seção "Auditoria" no Anexo II.1);

Avaliar a importância de, por exemplo, defeitos de qualidade, recolhimentos em potencial e constatações da inspeção;

Determinar a adequação e o tipo de acompanhamento regulatório pós-inspeção;

Avaliar informações enviadas pela indústria, incluindo informações sobre desenvolvimento farmacêutico;

Avaliar o impacto das variações ou mudanças propostas;

Identificar riscos que devem ser comunicados entre inspetores e avaliadores para facilitar um melhor entendimento sobre como os riscos podem ser ou são controlados (por exemplo, liberação paramétrica, Tecnologia Analítica de Processos (PAT)).

II.3 Gestão do Risco à Qualidade como Parte do Desenvolvimento

Projetar um produto de qualidade e seu processo de fabricação para fornecer consistentemente o desempenho pretendido do produto (ver guia Q8 do ICH);

Aprimorar o conhecimento do desempenho do produto em uma ampla gama de atributos do material (por exemplo, distribuição de tamanho de partícula, teor de umidade, propriedades de fluxo), opções de processamento e parâmetros de processo;

Avaliar os atributos críticos de matérias-primas, solventes, materiais de base de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs), IFAs, excipientes ou materiais de embalagem;

Estabelecer especificações apropriadas, identificar parâmetros críticos do processo e estabelecer controles de fabricação (por exemplo, usando informações de estudos de desenvolvimento farmacêutico sobre a importância clínica dos atributos de qualidade e a capacidade de controlá-los durante o processamento);

Diminuir a variabilidade dos atributos de qualidade:

- reduzir defeitos de produtos e materiais;
- reduzir defeitos de fabricação.

Avaliar a necessidade de estudos adicionais (por exemplo, bioequivalência, estabilidade) relacionados à expansão e transferência de tecnologia;

Para fazer uso do conceito de “espaço de planejamento” (ver guia Q8 do ICH).

II.4 Gestão do Risco à Qualidade para Instalações, Equipamentos e Serviços

Planejamento de instalações/ equipamentos

Para determinar as zonas apropriadas ao projetar edifícios e instalações, por exemplo,

- fluxo de material e pessoal;
- minimizar a contaminação;
- medidas de controle de pragas;
- prevenção de confusões;
- equipamento aberto versus fechado;
- salas limpas versus tecnologias isoladoras;
- instalações/ equipamentos dedicados ou segregados.

Determinar materiais apropriados de contato do produto para equipamentos e recipientes (por exemplo, seleção do nível de aço inoxidável, gaxetas, lubrificantes);

Determinar serviços apropriados (por exemplo, vapor, gases, fonte de energia, ar comprimido, aquecimento, ventilação e ar condicionado (HVAC), água);

Determinar a manutenção preventiva apropriada para o equipamento associado (por exemplo, inventário das peças de reposição necessárias).

Aspectos de higiene nas instalações

Proteger o produto contra perigos ambientais, incluindo perigos químicos, microbiológicos e físicos (por exemplo, determinar roupas e vestimentas apropriadas, preocupações com a higiene);

Proteger o meio ambiente (por exemplo, pessoal, potencial de contaminação cruzada) de perigos relacionados ao produto que está sendo fabricado.

Qualificação de instalações/ equipamentos/ serviços

Determinar o escopo e extensão da qualificação de instalações, edifícios e equipamentos de produção e/ ou instrumentos de laboratório (incluindo métodos adequados de calibração).

Limpeza de equipamentos e controle ambiental

Diferenciar empenho e decisões com base no uso pretendido (por exemplo, produção multiuso versus uso único, lote versus produção contínua);

Determinar limites aceitáveis (especificados) de validação de limpeza.

Calibração/ manutenção preventiva

Definir cronogramas adequados de calibração e manutenção.

Sistemas de informática e equipamentos controlados por computador

Selecionar o projeto do hardware e software do computador (por exemplo, modular, estruturado, tolerância a falhas);

Determinar a extensão da validação, por exemplo,

- identificação de parâmetros críticos de desempenho;
- seleção das exigências e projeto;
- revisão de código;
- a extensão dos testes e métodos de teste;
- confiabilidade de registros e assinaturas eletrônicas.

II.5 Gestão do Risco à Qualidade como Parte da Gestão de Materiais

Apreciação e avaliação de fornecedores e fabricantes contratados

Fornecer uma avaliação abrangente de fornecedores e fabricantes contratados (por exemplo, auditoria, acordos de qualidade de fornecedores).

Materiais de base

Avaliar diferenças e possíveis riscos de qualidade associados à variabilidade nos materiais de base (por exemplo, idade, via de síntese).

Uso de materiais

Determinar se é apropriado usar material em quarentena (por exemplo, para processamento interno adicional);

Determinar a adequação do reprocessamento, retrabalho, uso de mercadorias devolvidas.

Condições de armazenamento, logística e distribuição

Avaliar a adequação das disposições para garantir a manutenção de condições apropriadas de armazenamento e transporte (por exemplo, temperatura, umidade, design do recipiente);

Determinar o efeito na qualidade do produto de discrepâncias nas condições de armazenamento ou transporte (por exemplo, gerenciamento da cadeia de frio) em conjunto com outras diretrizes do ICH;

Manter a infraestrutura (por exemplo, capacidade de garantir condições adequadas de remessa, armazenamento intermediário, manuseio de materiais perigosos e substâncias controladas, liberação alfandegária);

Fornecer informações para garantir a disponibilidade de produtos farmacêuticos (por exemplo, classificar riscos para a cadeia de suprimentos).

II.6 Gestão do Risco à Qualidade como Parte da Produção

Validação

Identificar o escopo e a extensão das atividades de verificação, qualificação e validação (por exemplo, métodos analíticos, processos, equipamentos e métodos de limpeza);

Determinar a extensão das atividades de acompanhamento (por exemplo, amostragem, monitoramento e revalidação);

Distinguir entre etapas críticas e não críticas do processo para facilitar o planejamento de um estudo de validação.

Amostragem e teste em processo

Avaliar a frequência e extensão dos testes de controle em processo (por exemplo, para justificar testes reduzidos sob condições de controle comprovado);

Avaliar e justificar o uso de tecnologias analíticas de processo (PAT) em conjunto com a liberação paramétrica e em tempo real.

Planejamento de produção

Para determinar o planejamento apropriado de produção (por exemplo, sequências de processos de produção dedicados, de campanha e concorrentes).

II.7 Gestão do Risco à Qualidade como Parte do Controle Laboratorial e Estudos de Estabilidade

Resultados fora da especificação

Identificar possíveis causas originais e ações corretivas durante a investigação de resultados fora de especificação.

Período de reteste/ data de validade

Avaliar a adequação do armazenamento e teste de intermediários, excipientes e materiais de base.

II.8 Gestão do Risco à Qualidade como Parte da Embalagem e Rotulagem

Design de embalagens

Projetar a embalagem secundária para a proteção do produto embalado primário (por exemplo, para garantir a autenticidade do produto, a legibilidade do rótulo).

Seleção do sistema de fechamento de recipiente

Determinar os parâmetros críticos do sistema de fechamento de recipiente.

Controles de rótulo

Planejar procedimentos de controle de rótulo com base no potencial de confusões envolvendo rótulos de produtos diferentes, incluindo versões diferentes do mesmo rótulo.