

GUIA DE GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE

Guia nº 62/2023 – versão 1



Guia de Gerenciamento de Riscos da Qualidade

VIGENTE A PARTIR DE 19/07/2023

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Copyright©2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

CONTEXTUALIZAÇÃO

O Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* – ICH) é uma iniciativa que reúne autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos do desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos.

O guia ICH Q9(R1) – *Quality Risk Management* destina-se a fornecer orientação sobre os princípios e exemplos de ferramentas para gerenciamento de riscos da qualidade que podem ser aplicados a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica e passou por ajustes limitados e específicos para determinados capítulos e anexos da versão inicial do ICH Q9.

Nesse contexto, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, traz em seus dispositivos a necessidade da aplicação do gerenciamento de riscos da qualidade na indústria farmacêutica. Diante disso, este guia traz o entendimento e as orientações da Anvisa para o cumprimento do requisito técnico normativo vigente.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	6
2.	ESCOPO	7
3.	PRINCÍPIOS DO GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE	8
4.	PROCESSO GERAL DO GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE.....	8
4.1	Responsabilidades	9
4.2	Iniciando um Processo de Gerenciamento de Riscos da Qualidade.....	10
4.3	Avaliação do Risco.....	10
4.4	Controle do Risco.....	11
4.5	Comunicação do Risco	12
4.6	Revisão do Risco	12
5.	METODOLOGIA DE GERENCIAMENTO DE RISCOS	13
5.1	Formalidade no Gerenciamento de Riscos da Qualidade.....	14
5.2	Tomada de Decisão Baseada em Riscos	15
5.3	Gerenciando e Minimizando a Subjetividade	17
6.	INTEGRAÇÃO DO GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE NAS OPERAÇÕES INDUSTRIAIS E REGULATÓRIAS	17
6.1	O Papel do Gerenciamento de Riscos da Qualidade na Abordagem de Riscos de Disponibilidade de Produtos Decorrentes de Problemas de Qualidade/ Fabricação	18
7.	DEFINIÇÕES	20
8.	REFERÊNCIAS.....	23
ANEXO I: MÉTODOS E FERRAMENTAS DE GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE		25
I.1	Métodos Básicos de Facilitação da Gerenciamento de Riscos.....	26
I.2	Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (<i>Failure Mode Effects Analysis - FMEA</i>).....	26
I.3	Análise do Modo de Falha, Efeitos e Criticidade (<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA</i>).....	27
I.4	Análise da Árvore de Falhas (<i>Fault Tree Analysis - FTA</i>)	27
I.5	Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (<i>Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP</i>)	28
I.6	Análise de Perigos e Operabilidade (<i>Hazard Operability Analysis - HAZOP</i>)	28
I.7	Análise Preliminar de Perigos (<i>Preliminary Hazard Analysis - PHA</i>)	29
I.8	Classificação e Filtragem de Riscos	29
I.9	Ferramentas Estatísticas de Apoio	30

ANEXO II: APLICAÇÕES POTENCIAIS PARA GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE	31
II.1 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte da Documentação da Gestão da Qualidade Integrada	31
II.2 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte das Atividades de Inspeção e Avaliação de Operações Regulatórias.....	32
II.3 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte do Desenvolvimento	33
II.4 Gerenciamento de Riscos da Qualidade para Instalações, Equipamentos e Utilidades ..	33
II.5 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte da Gestão de Materiais	34
II.6 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte da Produção	35
II.7 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte dos Estudos Laboratoriais de Controle e de Estabilidade	36
II.8 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte da Embalagem e Rotulagem	36
II.9 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte do Controle da Cadeia de Suprimentos.....	36

1. INTRODUÇÃO

Os princípios de *gerenciamento de riscos* são utilizados com eficácia em muitas áreas de negócios e governamentais, incluindo finanças, seguros, segurança ocupacional, saúde pública, farmacovigilância e por agências que regulam esses setores. No setor farmacêutico, os princípios e a estrutura do Guia Q9 do ICH, juntamente com o material de treinamento oficial do ICH que corrobora este guia, são fundamentais para aprimorar a aplicação eficaz do gerenciamento de riscos da qualidade pela indústria e pelos reguladores. A importância dos *sistemas de qualidade* foi reconhecida na indústria farmacêutica e é evidente que a gerenciamento de riscos da qualidade é um componente valioso de um sistema da qualidade eficaz.

Entende-se, de um modo geral, que o *risco* é definido como a combinação da probabilidade de ocorrência de um *dano* e a *severidade* desse dano. No entanto, é difícil alcançar um entendimento comum da aplicação do gerenciamento de riscos entre as diversas *partes interessadas* porque cada parte interessada pode perceber diferentes danos potenciais, atribuir uma probabilidade diferente a cada dano ocorrido e atribuir diferentes severidades a cada dano. Além disso, a subjetividade pode impactar diretamente na eficácia das atividades de gerenciamento de riscos e nas decisões tomadas. Portanto, é importante que a subjetividade seja gerenciada e minimizada. Em relação aos produtos farmacêuticos, embora haja uma variedade de partes interessadas, incluindo pacientes e médicos, bem como governo e indústria, a proteção do paciente é de primordial importância ao gerenciar riscos à qualidade e disponibilidade do produto, quando os riscos de disponibilidade surgem de problemas de qualidade/ fabricação.

A fabricação e o uso de um medicamento (fármaco), incluindo seus componentes, necessariamente envolvem algum grau de risco. O risco à sua qualidade é apenas um componente do risco geral. É importante entender que a *qualidade* do produto é assegurada com base na tomada de decisões apropriadas com base em riscos ao longo *do ciclo de vida do produto*, de modo que os atributos importantes para a qualidade do medicamento sejam mantidos e o produto permaneça seguro e eficaz.

Uma abordagem eficaz do gerenciamento de riscos da qualidade pode garantir ainda mais a qualidade do medicamento para o paciente, fornecendo um meio proativo para identificar e controlar possíveis problemas de qualidade durante o desenvolvimento, fabricação e distribuição. Isso inclui uma aplicação apropriada da análise de causa raiz, que pode identificar e abordar a(s) causa(s) raiz(es) e outros fatores causais (por exemplo, relacionados a humanos) de tais problemas. Uma abordagem proativa para o gerenciamento de riscos da qualidade é benéfica, pois facilita o design robusto do produto e a melhoria contínua, e é de importância estratégica para alcançar um sistema da qualidade farmacêutica eficaz (Consulte o guia Q10 do ICH para orientação em relação a um sistema da qualidade farmacêutica eficaz.) Além disso, o uso do gerenciamento de riscos da qualidade pode melhorar a tomada de decisões se surgir um problema de qualidade.

Na fase de desenvolvimento e como parte da validação, o gerenciamento de riscos da qualidade faz parte da construção de conhecimento e compreensão dos cenários de risco, para que se possa decidir adequadamente sobre o controle de riscos a ser usado durante a

fase de fabricação comercial. Nesse contexto, o conhecimento é usado para tomar decisões informadas com base em riscos, desencadear reavaliações e estimular melhorias contínuas. A gestão eficaz e proativa de riscos à qualidade pode permitir decisões melhores, mais informadas e oportunas durante todo o ciclo de vida. Isso pode fornecer aos reguladores maior garantia da capacidade de uma empresa de lidar com riscos potenciais e evitar problemas, e pode afetar beneficentemente a extensão e o nível de supervisão regulatória direta.

A aplicação da digitalização e tecnologias emergentes na fabricação e controle de medicamentos pode levar à redução de riscos, quando tais tecnologias são adequadas para o uso pretendido. No entanto, eles também podem introduzir outros riscos que precisam ser controlados. A aplicação do gerenciamento de riscos da qualidade ao projeto, validação e transferência de tecnologia de processos avançados de produção e métodos analíticos, métodos avançados de análise de dados e sistemas computadorizados é importante.

O objetivo deste documento é oferecer uma abordagem sistemática para o gerenciamento de riscos da qualidade que leve a decisões melhores, mais informadas e oportunas. Ele serve como um documento base ou de recurso que é independente de, mas corrobora, outros documentos da Qualidade do ICH e complementa as práticas, requisitos, padrões e diretrizes de qualidade existentes na indústria farmacêutica e no ambiente regulatório. Ele fornece especificamente orientações sobre os princípios e algumas das ferramentas de gerenciamento de riscos da qualidade que podem permitir decisões baseadas em riscos mais eficazes e consistentes, tanto por reguladores quanto pela indústria, em relação à qualidade de fármacos e medicamentos em todo o ciclo de vida do produto. Não se destina a criar quaisquer novas expectativas além dos requisitos regulatórios atuais.

Uma compreensão da formalidade no gerenciamento de riscos da qualidade pode levar ao uso dos recursos de forma mais eficiente, onde as questões de menor risco são tratadas por meios menos formais, liberando recursos para gerenciar questões de maior risco e problemas mais complexos que podem exigir maiores níveis de rigor e esforço. A compreensão da formalidade também pode apoiar a tomada de decisão baseada em riscos, em que o nível de formalidade aplicado pode refletir o grau de importância da decisão, bem como o nível de incerteza e complexidade que pode estar presente.

O uso apropriado do gerenciamento de riscos da qualidade pode facilitar, mas não elimina a obrigação da indústria de cumprir os requisitos regulatórios e não substitui as comunicações apropriadas entre a indústria e os reguladores. O gerenciamento de riscos da qualidade não deve ser usado de maneira que sejam tomadas decisões que justifiquem uma prática que, de outra forma, de acordo com os regulamentos e/ ou orientações, seria considerada inaceitável.

2. ESCOPO

Este guia fornece princípios e exemplos de ferramentas para gerenciamento de riscos da qualidade que podem ser aplicados a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica. Esses aspectos incluem desenvolvimento, fabricação, distribuição e processos de inspeção e submissão/ análise ao longo do ciclo de vida de fármacos, medicamentos, produtos biológicos

e biotecnológicos (incluindo o uso de matérias-primas, solventes, excipientes, embalagens e materiais de rotulagem em medicamentos, produtos biológicos e biotecnológicos).

3. PRINCÍPIOS DO GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE

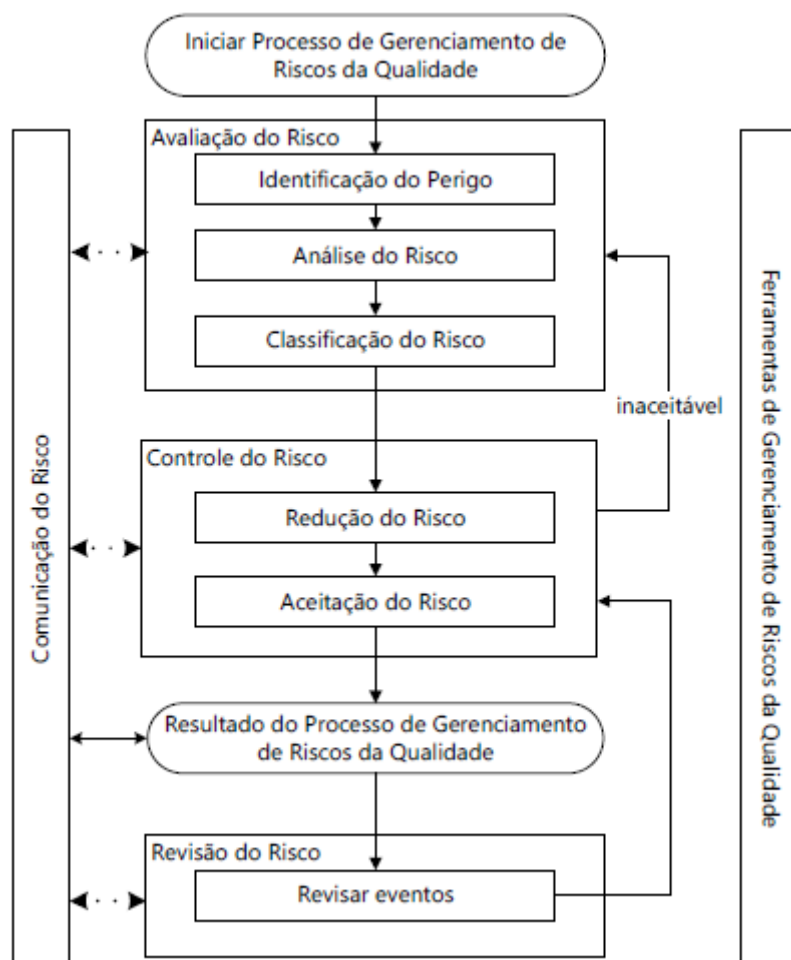
Dois princípios básicos de gerenciamento de riscos da qualidade são:

- A avaliação do risco à qualidade deve ser baseada no conhecimento científico e, em última instância, vinculada à proteção do paciente. (Observação: o risco à qualidade inclui situações em que a disponibilidade do produto pode ser afetada, levando a possíveis danos ao paciente.)
- O nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gerenciamento de riscos da qualidade deve ser compatível com o nível do risco.

4. PROCESSO GERAL DO GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE

O gerenciamento de riscos da qualidade é um processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e análise dos riscos à qualidade do medicamento ao longo do ciclo de vida do produto. Um modelo para gerenciamento de riscos da 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 robusto incorporará a consideração de todos os elementos em um nível de detalhe compatível com o risco específico.

Figura 1: Visão geral de um processo típico de gerenciamento de riscos da 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 riscos ou até mesmo encerrar o processo de gerenciamento de riscos com base em informações que corroborem tal decisão. Observação: “inaceitável” no fluxograma não se refere apenas a requisitos legais, legislativos ou regulamentares, mas também à necessidade de revisitar o processo de avaliação de riscos.

4.1 Responsabilidades

As atividades de gerenciamento de riscos da 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 da qualidade, desenvolvimento de produto, desenvolvimento de negócios, engenharia, assuntos regulatórios, operações de produção, vendas e marketing, cadeia de suprimentos, áreas jurídica, estatística e clínica), além de indivíduos que estejam bem informados sobre o processo de gerenciamento de riscos da qualidade.

Os *tomadores de decisão* devem:

- assumir a responsabilidade pela coordenação do gerenciamento de riscos da qualidade em várias funções e departamentos de sua organização;
- assegurar que um processo de gerenciamento de riscos da qualidade seja definido, implementado e revisado e que haja disponibilidade de recursos e conhecimentos adequados; e
- garantir que a subjetividade nas atividades de gerenciamento de riscos da qualidade seja gerenciada e minimizada, para facilitar a tomada de decisões cientificamente robustas com base em riscos.

4.2 Iniciando um Processo de Gerenciamento de Riscos da Qualidade

O gerenciamento de riscos da qualidade deve incluir processos sistemáticos projetados para coordenar, facilitar e melhorar a tomada de decisões com base científica em relação aos riscos. Possíveis etapas usadas para iniciar e planejar um processo de gerenciamento de riscos da qualidade podem incluir o seguinte:

- Definir o problema e/ ou questão de risco, incluindo suposições pertinentes identificando o potencial de risco;
- Reunir informações básicas e/ ou dados sobre o perigo, dano ou impacto em potencial na saúde humana relevante para a avaliação do risco;
- Identificar um líder e os recursos necessários;
- Especificar um cronograma, entregas e nível adequado de tomada de decisão para o processo de gerenciamento de riscos.

4.3 Avaliação do Risco

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

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

A **identificação de perigos** é um uso sistemático de informações para identificar perigos referentes à questão do risco ou descrição do problema. As informações podem incluir dados históricos, análises teóricas, opiniões informadas e as preocupações das partes interessadas. A identificação de perigos aborda a questão “O que pode dar errado?”, incluindo

a identificação das possíveis consequências. Isso fornece a base para mais etapas no processo de gerenciamento de riscos da qualidade.

A **análise do risco** é a estimativa do risco associado aos perigos identificados. É o processo qualitativo ou quantitativo de vincular a probabilidade de ocorrência e a gravidade dos danos. Em algumas ferramentas de gerenciamento de riscos, a capacidade de detectar o dano (detectabilidade) também influencia a estimativa do risco.

A **classificação do risco** compara o risco identificado e analisado a determinados critérios de riscos. As classificações 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. Revelar suposições e fontes razoáveis de incerteza aumentará a confiança nesse resultado e/ ou ajudará a identificar suas limitações.

A incerteza é devida a uma combinação de conhecimento incompleto sobre um processo e sua variabilidade esperada ou inesperada. Fontes típicas de incerteza incluem lacunas no conhecimento, lacunas na ciência farmacêutica e na compreensão do processo, 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 do risco é uma estimativa quantitativa do risco ou uma descrição qualitativa de uma gama de riscos. Quando o risco é expresso quantitativamente, uma probabilidade numérica é usada. Como uma 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 do risco" é usada para definir melhor os descritores na classificação do risco. Nas avaliações quantitativas do risco, uma estimativa de riscos fornece a probabilidade de uma consequência específica, dado um conjunto de circunstâncias geradoras de riscos. Assim, a estimativa quantitativa do risco é útil para uma determinada consequência de cada vez. Como alternativa, algumas ferramentas de gerenciamento de riscos usam uma medida de risco relativo para combinar vários níveis de gravidade e probabilidade em uma estimativa geral de risco relativo. As etapas intermediárias dentro de um processo de pontuação podem, às vezes, empregar estimativa quantitativa do risco.

4.4 Controle do Risco

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

O controle do risco pode se concentrar nas seguintes questões:

1. O risco está acima de um nível aceitável?

2. O que pode ser feito para reduzir ou eliminar os riscos?
3. Qual é o equilíbrio adequado entre benefícios, riscos e recursos?
4. Novos riscos são introduzidos como resultado dos riscos identificados sendo controlados?

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

A **aceitação do risco** é uma decisão de aceitar o risco. Para alguns tipos de danos, mesmo as melhores práticas de gerenciamento de riscos da qualidade podem não eliminar totalmente o risco. Nessas circunstâncias, pode-se concordar que uma estratégia apropriada de gerenciamento de riscos da qualidade foi aplicada e que o risco à qualidade foi reduzido a um nível especificado (aceitável). Esse nível aceitável (especificado) dependerá de muitos parâmetros e deve ser decidido caso a caso.

4.5 Comunicação do Risco

A **comunicação do risco** é o compartilhamento de informações sobre risco e o gerenciamento de riscos entre os tomadores de decisão e outros. As partes podem comunicar-se em qualquer estágio do processo de gerenciamento de riscos (ver Fig. 1: setas tracejadas). O resultado do processo de gerenciamento de riscos da qualidade deve ser devidamente comunicado e documentado (ver Fig. 1: setas sólidas). As comunicações podem incluir aquelas entre as partes interessadas; por exemplo, reguladores e indústria, indústria e 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 de riscos à qualidade. A comunicação não precisa ser realizada para cada aceitação do risco. Entre a indústria e as autoridades reguladoras, a comunicação sobre as decisões de gerenciamento de riscos da qualidade pode ser realizada por meio dos canais existentes, conforme especificado nos regulamentos e orientações.

4.6 Revisão do Risco

O gerenciamento de riscos deve ser uma parte contínua do processo de gestão da qualidade. Um mecanismo para revisar ou monitorar eventos deve ser implementado.

Os resultados do processo de gerenciamento de riscos devem ser revistos para levar em consideração novos conhecimentos e experiências. Uma vez iniciado um processo de gerenciamento de riscos da qualidade, esse processo deve continuar a ser utilizado para eventos que possam impactar a decisão original de gerenciamento de riscos da qualidade, sejam esses eventos planejados (por exemplo, resultados de revisão de produtos, inspeções, auditorias, controle de mudanças) ou não planejados (por exemplo, causa raiz de investigações de falha, recolhimento). A frequência de qualquer revisão deve ser baseada no nível do risco. A revisão do risco pode incluir a reconsideração das decisões de aceitação do risco (seção 4.4).

5. METODOLOGIA DE GERENCIAMENTO DE RISCOS

O gerenciamento de riscos da qualidade oferece suporte a uma abordagem científica e prática para a tomada de decisões. Ela fornece métodos documentados, transparentes e reproduzíveis para realizar as etapas do processo de gerenciamento de riscos da qualidade com base no conhecimento atual sobre a avaliação da probabilidade, gravidade e, às vezes, detectabilidade dos perigos e seus riscos associados. Embora a detectabilidade possa não ser um fator discreto em alguns métodos de gerenciamento de riscos da qualidade, os controles de detecção são importantes, pois podem reduzir a probabilidade de ocorrência de danos.

Tradicionalmente, os riscos à qualidade têm sido avaliados e gerenciados de várias maneiras (procedimentos empíricos e/ ou internos) com base, por exemplo, na compilação de observações, tendências e outras informações. Tais abordagens continuam a fornecer informações úteis que podem dar suporte a 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 gerenciamento de riscos e/ ou procedimentos internos (por exemplo, procedimentos operacionais padrão). Abaixo está uma lista não exaustiva de algumas dessas ferramentas (mais detalhes no Anexo 1 e seção 8):

- Métodos básicos de facilitação do gerenciamento de riscos (fluxogramas, planilhas de verificação etc.);
- Análise dos Efeitos do Modo de Falha (*Failure Mode Effects Analysis* - FMEA);
- Análise do Modo de Falha, Efeitos e Criticidade (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* - FMECA);
- Análise de Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis* - FTA);
- Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (*Hazard Analysis and Critical Control Points* - HACCP);
- Análise de Perigos e Operabilidade (*Hazard Operability Analysis* - HAZOP);
- Análise Preliminar de Perigos (*Preliminary Hazard Analysis* - PHA);
- Classificação e filtragem de riscos;
- Ferramentas estatísticas de apoio.

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

O grau de rigor e formalidade do gerenciamento de riscos da qualidade deve refletir o conhecimento disponível e ser compatível com o nível de incerteza, importância e complexidade do assunto a ser tratado.

5.1 Formalidade no Gerenciamento de Riscos da Qualidade

A formalidade no gerenciamento de riscos da qualidade não é um conceito binário (ou seja, formal/ informal); vários graus de formalidade podem ser aplicados durante as atividades de gerenciamento de riscos da qualidade, inclusive ao tomar decisões baseadas em riscos. Dessa forma, a formalidade pode ser considerada um *continuum* (ou espectro), variando de baixa a alta.

Ao determinar quanta formalidade aplicar a uma determinada atividade de gerenciamento de riscos da qualidade, certos fatores podem ser considerados. Estes podem incluir, por exemplo, os seguintes:

- **Incerteza:** O termo “incerteza” no gerenciamento de riscos da qualidade significa falta de conhecimento sobre perigos, danos e, conseqüentemente, seus riscos associados. O nível de incerteza associado à área sob avaliação de riscos informa quanta formalidade pode ser necessária para gerenciar riscos potenciais. Abordagens sistemáticas para adquirir, analisar, armazenar e disseminar informações científicas são essenciais para gerar conhecimento, que por sua vez informa todas as atividades de gerenciamento de riscos da qualidade. A incerteza pode ser reduzida por meio de uma gestão eficaz do conhecimento, que permite que informações acumuladas e novas (tanto internas quanto externas) sejam usadas para corroborar decisões baseadas em riscos ao longo do ciclo de vida do produto.
- **Importância:** quanto mais importante for uma decisão baseada em riscos em relação à qualidade do produto, maior o nível de formalidade que deve ser aplicado e maior a necessidade de reduzir o nível de incerteza a ela associado.
- **Complexidade:** Quanto mais complexo for um processo ou área de assunto para uma atividade de gerenciamento de riscos da qualidade, maior o nível de formalidade que deve ser aplicado para garantir a qualidade do produto.

Níveis mais altos de incerteza, importância ou complexidade podem exigir abordagens de gerenciamento de riscos da qualidade mais formais para gerenciar riscos potenciais e para apoiar a tomada de decisão eficaz baseada em riscos.

A abordagem geral para determinar quanta formalidade aplicar durante as atividades de gerenciamento de riscos da qualidade deve ser descrita dentro do sistema de qualidade. As

restrições de recursos não devem ser usadas para justificar o uso de níveis mais baixos de formalidade no processo de gerenciamento de riscos da qualidade. As pontuações, classificações e avaliações de riscos devem ser baseadas no uso apropriado de evidências, ciência e conhecimento. Independentemente de quanta formalidade que seja aplicada, a gestão robusta de riscos é o objetivo do processo.

Os seguintes itens podem ser características de níveis mais altos de formalidade:

- Todas as partes do processo de gerenciamento de riscos da qualidade (avaliação do risco, controle do risco, revisão do risco e comunicação do risco) são explicitamente executadas, e relatórios independentes de gerenciamento de riscos da qualidade ou documentos relacionados que abordam todos os aspectos do processo podem ser gerados e são documentados (por exemplo, dentro do sistema da qualidade).
- As ferramentas de gerenciamento de riscos da qualidade, incluindo as apresentadas no anexo 1, são usadas em algumas ou todas as partes do processo.
- Uma equipe multifuncional é montada para a atividade de gerenciamento de riscos da qualidade.
- O uso de um facilitador, com experiência e conhecimento do processo de gerenciamento de riscos da qualidade, pode ser essencial para um processo de maior formalidade.

Os seguintes itens podem ser características de níveis mais baixos de formalidade:

- Uma ou mais partes do processo de gerenciamento de riscos da qualidade não são realizadas como atividades autônomas, mas são abordadas dentro de outros elementos do sistema de qualidade que podem ter avaliação de riscos e atividades de controle de riscos incorporadas a eles.
- As ferramentas de gerenciamento de riscos da qualidade podem não ser usadas em algumas ou todas as partes do processo.
- Uma equipe multifuncional pode não ser necessária.
- Relatórios independentes de gerenciamento de riscos da qualidade podem não ser gerados. O resultado do processo de gerenciamento de riscos da qualidade geralmente é documentado nas partes relevantes do sistema da qualidade.

Observação: Conforme indicado acima, graus de formalidade entre os níveis alto e baixo também existem e podem ser usados.

5.2 Tomada de Decisão Baseada em Riscos

A tomada de decisão baseada em riscos é inerente a todas as atividades de gerenciamento de riscos da qualidade; ela fornece uma base essencial para os tomadores de decisão em uma organização. A tomada de decisão eficaz baseada em riscos começa com a

determinação do nível de esforço, formalidade e documentação que deve ser aplicada durante o processo de gerenciamento de riscos da qualidade. As decisões tomadas a partir das atividades de gerenciamento de riscos da qualidade incluem aquelas em relação à quais perigos existem, os riscos associados a esses perigos, os controles de risco necessários, a aceitabilidade do risco residual após os controles de riscos e também a comunicação e revisão das atividades de gerenciamento de riscos da qualidade e dos resultados.

Como toda tomada de decisão depende do uso do conhecimento, consulte o Guia Q10 do ICH para orientação em relação à gestão do conhecimento. É importante também garantir a integridade dos dados que são usados para a tomada de decisões com base em riscos.

Abordagens para a tomada de decisão baseada em riscos:

Existem diferentes processos que podem ser usados para tomar decisões baseadas em riscos; estes estão diretamente relacionados ao nível de formalidade que é aplicado durante o processo de gerenciamento de riscos da qualidade. (Consulte a Seção 5.1. acima para orientação sobre o que constitui formalidade no gerenciamento de riscos da qualidade.)

Níveis mais altos de formalidade no gerenciamento de riscos da qualidade podem exigir níveis mais altos de estrutura em relação à tomada de decisão baseada em riscos. Pode haver vários graus de estrutura em relação às abordagens para a tomada de decisões com base em riscos. Esses graus de estrutura podem ser considerados como um *continuum* (ou espectro). Abaixo estão as descrições de processos altamente estruturados *versus* processos menos estruturados e para processos baseados em regras ao tomar decisões baseadas em riscos:

- Alguns processos de tomada de decisão baseada em riscos são altamente estruturados e podem envolver uma análise formal das opções disponíveis existentes antes de tomar uma decisão. Eles envolvem uma consideração aprofundada dos fatores relevantes associados às opções disponíveis. Tais processos podem ser utilizados quando há alto grau de importância associada à decisão e quando o nível de incerteza e/ ou complexidade é alto.
- Outros processos de tomada de decisão baseada em riscos são menos estruturados; aqui, abordagens mais simples são usadas para chegar a decisões e, principalmente, fazem uso do conhecimento existente para apoiar uma avaliação de perigos, riscos e quaisquer controles de riscos necessários. Tais processos podem ainda ser utilizados quando há alto grau de importância associado à decisão, mas o grau de incerteza e/ ou complexidade é menor.
- As decisões também podem ser tomadas usando abordagens baseadas em regras (ou padronizadas), que não requerem uma nova avaliação do risco para tomar tais decisões. É aqui que existem POPs, políticas ou requisitos bem compreendidos em vigor que determinam quais decisões devem ser tomadas. Aqui, podem existir regras (ou limites) que regem tais decisões; estas podem ser baseadas em uma compreensão previamente obtida dos riscos relevantes e geralmente levam a ações predeterminadas e/ ou resultados esperados.

As abordagens acima para a tomada de decisões com base em riscos são benéficas porque abordam a incerteza por meio do uso do conhecimento, facilitando decisões informadas pelos reguladores e pela indústria farmacêutica em diversas áreas. Elas também ajudam a reconhecer onde a incerteza permanece, de modo que os controles apropriados de riscos (incluindo detecção aprimorada) possam ser identificados para melhorar a compreensão dessas variáveis e reduzir ainda mais o nível de incerteza.

5.3 Gerenciando e Minimizando a Subjetividade

A subjetividade pode afetar todas as etapas de um processo de gerenciamento de riscos da qualidade, principalmente a identificação de perigos e a estimativa da probabilidade de ocorrência e gravidade do dano. Também pode afetar a estimativa de redução de riscos e a eficácia das decisões tomadas a partir das atividades de gerenciamento de riscos da qualidade.

A subjetividade pode ser introduzida no gerenciamento de riscos da qualidade por meio de diferenças em como os riscos são avaliados e em como os perigos, danos e riscos são percebidos por diferentes partes interessadas (por exemplo, o viés). A subjetividade também pode ser introduzida quando as questões sobre riscos são definidas inadequadamente e quando as ferramentas têm escalas de pontuação de risco mal projetadas.

Embora a subjetividade não possa ser completamente eliminada das atividades de gerenciamento de riscos da qualidade, ela pode ser controlada abordando vieses e suposições, pelo uso adequado de ferramentas de gerenciamento de riscos da qualidade e maximizando o uso de dados e fontes de conhecimento relevantes (consulte o Guia Q10 do ICH, Seção 1.6.1).

Todos os participantes envolvidos com atividades de gerenciamento de riscos da qualidade devem reconhecer, antecipar e abordar o potencial de subjetividade.

6. INTEGRAÇÃO DO GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE NAS OPERAÇÕES INDUSTRIAIS E REGULATÓRIAS

O gerenciamento de riscos da qualidade é um processo que suporta decisões práticas e baseadas na ciência quando integradas em sistemas da qualidade (ver Anexo II). Conforme descrito na introdução, o uso adequado do gerenciamento de riscos da qualidade não exclui a obrigação da indústria de cumprir os requisitos regulatórios. No entanto, a gestão eficaz de riscos 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 a extensão e o nível de supervisão regulatória direta. Além disso, o gerenciamento de riscos da qualidade pode facilitar o melhor uso dos recursos por todas as partes.

O treinamento do pessoal de ambos indústria e regulador em processos de gerenciamento de riscos da qualidade fornece maior compreensão dos processos de tomada de decisão e aumenta a confiança nos resultados do gerenciamento de riscos da qualidade.

O gerenciamento de riscos da qualidade deve ser integrado às operações existentes e documentada adequadamente. O Anexo II fornece exemplos de situações em que o uso do processo de gerenciamento de riscos da qualidade pode fornecer informações que podem ser usadas em uma variedade de 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 dos requisitos estabelecidos nos regulamentos atuais.

Exemplos de operações industriais e regulatórias (ver anexo II):

- Gestão da Qualidade.

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

- Desenvolvimento;
- Instalações, equipamentos e utilidades;
- Gerenciamento de materiais;
- Produção;
- Controle laboratorial e testes de estabilidade;
- Embalagem e rotulagem;
- Controle da cadeia de fornecimento.

Exemplos de operações regulatórias (ver anexo II):

- Atividades de inspeção e avaliação.

Embora as decisões regulatórias continuem a ser tomadas regionalmente, um entendimento comum e a aplicação dos princípios de gerenciamento de riscos da 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 integrem e apoiem práticas de gerenciamento de riscos da qualidade.

6.1 O Papel do Gerenciamento de Riscos da Qualidade na Abordagem de Riscos de Disponibilidade de Produtos Decorrentes de Problemas de Qualidade/ Fabricação

Problemas de qualidade/ fabricação, incluindo a não conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), são uma causa significativa de problemas de disponibilidade de produtos (por exemplo, desabastecimento de produtos). Os interesses dos pacientes são atendidos por atividades de prevenção e mitigação do desabastecimento de medicamentos com base no risco, que ajudam a gerenciar proativamente as complexidades da cadeia de suprimento e garantir a disponibilidade dos medicamentos necessários.

Embora a diversidade da fabricação e da cadeia de suprimento possa ser facilitadora da disponibilidade do produto, cadeias de suprimento cada vez mais complexas levam a interdependências que podem introduzir riscos sistêmicos de qualidade/ fabricação, afetando a robustez da cadeia de suprimento. A aplicação do gerenciamento de riscos da qualidade permite a identificação proativa e a implementação de medidas preventivas que dão suporte à disponibilidade do produto.

Um sistema da qualidade farmacêutica eficaz impulsiona tanto a robustez da cadeia de suprimento quanto a conformidade sustentável com as BPF. O sistema da qualidade farmacêutica, incluindo responsabilidades de gestão, também usa gerenciamento de riscos da qualidade e gestão de conhecimento para fornecer um sistema de alerta precoce que apoie a supervisão eficaz e a resposta à evolução dos riscos à qualidade/ fabricação da empresa farmacêutica ou de seus parceiros externos. Quando são realizadas atividades de prevenção e mitigação do desabastecimento de medicamentos com base no risco, o nível de formalidade aplicado a essas atividades pode variar (consulte a Seção 5.1.) e deve ser compatível com o nível do risco associado à perda de disponibilidade do(s) produto(s).

Os fatores de qualidade/ fabricação que podem afetar a confiança do suprimento e, portanto, a disponibilidade do produto, incluem os seguintes itens, entre outros:

a) Variabilidade do Processo de Fabricação e Estado de Controle:

Processos que exibem variabilidade excessiva (por exemplo, desvio de processo, não uniformidade) têm lacunas de capacidade que podem resultar em resultados imprevisíveis (por exemplo, qualidade, pontualidade e rendimento) e, conseqüentemente, podem afetar negativamente a disponibilidade do produto. O gerenciamento de riscos da qualidade pode ajudar a projetar sistemas de monitoramento capazes de detectar desvios de um estado de controle e deficiências nos processos de fabricação, para que possam ser investigados para identificar as causas raízes.

b) Instalações e Equipamentos de Fabricação:

Uma infraestrutura de instalação robusta pode facilitar o suprimento confiável; isso inclui equipamentos adequados e instalações bem projetadas para fabricação (incluindo embalagem e testagem). A robustez pode ser afetada por vários fatores, como uma instalação antiga, manutenção insuficiente ou um projeto operacional vulnerável a erros humanos. Os riscos de suprimento podem ser reduzidos abordando esses fatores, bem como por meio do uso de tecnologias modernas, como digitalização, automação, tecnologia de isolamento, entre outras.

c) Supervisão de Atividades Terceirizadas e Fornecedores:

A governança do sistema da qualidade inclui garantir a aceitabilidade dos parceiros da cadeia de suprimento ao longo do ciclo de vida do produto. A aprovação e supervisão de atividades terceirizadas e fornecedores de materiais são informadas por avaliações de riscos, gestão de conhecimento eficaz e uma estratégia de monitoramento eficaz para o desempenho dos parceiros da cadeia de suprimento. Uma parceria de fabricação bem-sucedida é fortalecida por mecanismos apropriados de comunicação e colaboração (consulte a Seção 2.7 do Guia Q10 do ICH). Quando é identificada variabilidade substancial na qualidade e segurança dos materiais fornecidos ou nos serviços prestados, justifica-se o reforço das atividades de revisão e monitoramento. Em alguns casos, pode ser necessário identificar uma nova entidade da cadeia de suprimento (por exemplo, uma opção alternativa pré-qualificada) para desempenhar uma função.

Observe que a orientação no Anexo II.2, em relação à aplicação do gerenciamento de riscos da qualidade como parte das operações regulatórias, pode ser útil para considerar no contexto dos riscos de disponibilidade do produto.

7. DEFINIÇÕES

Tomador(es) de decisão:

Pessoa(s) com competência e autoridade para tomar decisões apropriadas e oportunas sobre gerenciamento de riscos da qualidade.

Detectabilidade:

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 ISO/IEC 51:2014).

Identificação de Perigo:

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

Ciclo de Vida do Produto:

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

Qualidade:

O grau em que um conjunto de propriedades inerentes de um produto, sistema ou processo atende aos requisitos (consulte a definição do Guia Q6A do ICH especificamente para “qualidade” do fármaco e medicamentos).

Gerenciamento de riscos da qualidade:

Um processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do medicamento em todo o ciclo de vida útil do produto.

Sistema da Qualidade:

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

Requisitos:

As necessidades ou expectativas explícitas ou implícitas dos pacientes ou seus representantes (por exemplo, profissionais de saúde, reguladores e legisladores). Neste documento, “requisitos” referem-se não apenas a requisitos legais, legislativos ou regulatórios, mas também a tais necessidades e expectativas.

Risco:

A combinação da probabilidade de ocorrência do dano e a gravidade desse dano (Guia ISO/IEC 51:2014).

Aceitação do Risco:

Uma decisão informada de assumir um risco específico. (Guia ISO 73:2009).

Análise do Risco:

A estimativa do risco associado aos perigos identificados.

Avaliação do Risco:

Um processo sistemático de organização de informações para apoiar uma decisão sobre o risco a ser tomada dentro de um processo de gerenciamento de riscos. Consiste na identificação dos perigos e na análise e classificação dos riscos associados à exposição a esses perigos.

Tomada de Decisão Baseada em Riscos:

Uma abordagem ou um processo de tomada de decisões que considera o conhecimento sobre os riscos relevantes para a decisão e se os riscos estão em um nível aceitável.

Comunicação do Risco:

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

Controle do Risco:

Ações que implementam as decisões sobre gerenciamento de riscos (Guia ISO 73:2009).

Classificação do Risco:

A comparação do risco estimado com determinados critérios de riscos usando uma escala quantitativa ou qualitativa para determinar a significância do risco.

Gerenciamento de Riscos:

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

Redução do Risco:

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

Redução do Risco:

Revisão ou monitoramento dos resultados do processo de gerenciamento 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 pode afetar, ser afetado ou perceber-se 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 que se refere à direção ou taxa de mudança de uma(s) variável(is).

8. REFERÊNCIAS

1. Guia Q8 do ICH – Desenvolvimento Farmacêutico (*Pharmaceutical Development*).
2. Guia Q10 do ICH – Sistema da Qualidade Farmacêutica (*Pharmaceutical Quality System*).
3. Guia Q11 do ICH – Desenvolvimento e Fabricação de Fármacos (Entidades Químicas e Biotecnológicas/ Biológicas) (*Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/ Biological Entities)*).
4. Guia Q12 do ICH – Considerações Técnicas e Regulatórias para o Gerenciamento do Ciclo de Vida de Produtos Farmacêuticos (*Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*).
5. Guia ISO/IEC 73:2009 – Gerenciamento de Riscos – Vocabulário – Diretrizes para uso em Normas (*Risk Management – Vocabulary – Guidelines for use in Standards*).
6. Guia ISO/IEC 51:2014 – Aspectos de Segurança – Diretriz para sua inclusão em normas (*Safety Aspects – Guideline for their inclusion in standards*).
7. IEC 61025 – Análise de Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis – FTA*).
8. IEC 60812:2018 – Análise dos Efeitos do Modo de Falha (*Failure modes and effects analysis – FMEA and FMECA*).
9. IEC 61882:2016 – Estudos de perigos e operabilidade (estudos HAZOP) – Guia de aplicação (*Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide*).
10. ISO 14971:2019 – Dispositivos médicos – Aplicação do gerenciamento de riscos a dispositivos médicos (*Medical devices – Application of risk management to medical devices*).

11. ISO 7870-1:2019 – Cartas de Controle, Diretrizes Gerais (*Control Charts, General guidelines*).
12. ISO 7870-4:2021 – Cartas de Adição Acumulativa (*Cumulative Sum Charts*).
13. ISO 7870-3:2020 – Cartas de Controle de Aceitação (*Acceptance Control Charts*).
14. ISO 7870-2:2013 – Cartas de Controle Shewhart (*Shewhart Control Charts*).
15. Série de Relatórios Técnicos da OMS Nº 908, 2003, Anexo 7 Aplicação da metodologia de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP) a produtos farmacêuticos (*WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals*).
16. O que é Controle de Qualidade Total?; O Modo Japonês, Kaoru Ishikawa (Traduzido por David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339 (*What is Total Quality Control?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339*).
17. Análise dos Efeitos do Modo de Falha, FMEA da Teoria à Execução, 2ª Edição 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983 (*Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983*).
18. Mapeamento de Processos pelo Centro Americano de Produtividade e Qualidade, 2002, ISBN 1928593739 (*Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739*).
19. Associação de Medicamentos Parenterais. Boletim Técnico nº 54 Implementação do gerenciamento de riscos da qualidade para operações de fabricação farmacêutica e biotecnológica. 2012. (*Parenteral Drug Association. Technical Report No. 54 Implementation of quality risk management for pharmaceutical and biotechnology manufacturing operations. 2012*)
20. Associação de Medicamentos Parenterais. Pontos a considerar para instalações antigas. 2017 (*Parenteral Drug Association. Points to consider for aging facilities. 2017*).
21. Associação de Medicamentos Parenterais. Relatório Técnico No. 68. Abordagem baseada em riscos para prevenção e gestão do desabastecimento de medicamentos. 2014 (*Parenteral Drug Association. Technical Report No. 68. Risk-based approach for prevention and management of drug shortages. 2014*).
22. Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica. Relatório sobre a pesquisa de desabastecimento de medicamentos do ISPE. 2013 (*International Society for Pharmaceutical Engineering. Report on the ISPE Drug shortages survey. 2013*).
23. Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica. Plano de prevenção de desabastecimento de medicamentos. 2014 (*International Society for Pharmaceutical Engineering. Drug shortages prevention plan. 2014*).
24. Tabersky D, Woelfle M, Ruess J, Brem S, Brombacher S. Tendências regulatórias recentes na fabricação farmacêutica e seu impacto na indústria. CHIMIA, 2018;72(3):146-150

(Tabersky D, Woelfle M, Ruess J, Brem S, Brombacher S. Recent regulatory trends in pharmaceutical manufacturing and their impact on the industry. *CHIMIA*, 2018;72(3):146-150).

25. O'Donnell K, Tobin D, Butler S, Haddad G, Kelleher D. Compreendendo o conceito de formalidade no gerenciamento de riscos da qualidade. *J. Valid. Technol*, junho de 2020; 26(3) (O'Donnell K, Tobin D, Butler S, Haddad G, Kelleher D. *Understanding the concept of formality in quality risk management. J. Valid. Technol*, 2020 Jun; 26(3)).

ANEXO I: MÉTODOS E FERRAMENTAS DE GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE

O objetivo deste anexo é fornecer uma visão geral e referências para algumas das principais ferramentas que podem ser usadas no gerenciamento de riscos da qualidade pela indústria e reguladores. As referências estão incluídas como uma ajuda para obter mais

conhecimento e detalhes sobre a ferramenta específica. Não se trata de uma lista exaustiva. É importante observar que nenhuma ferramenta ou conjunto de ferramentas é aplicável a todas as situações em que um procedimento de gerenciamento de riscos da qualidade é usado.

Nem sempre é apropriado e nem sempre necessário usar métodos e ferramentas de gerenciamento de riscos da qualidade altamente formais. O uso de métodos e ferramentas de gerenciamento de riscos da qualidade menos formais também pode ser considerado aceitável. Consulte a Seção 5.1. para orientação sobre o que constitui formalidade no gerenciamento de riscos da qualidade.

I.1 Métodos Básicos de Facilitação da Gerenciamento de Riscos

Algumas das técnicas simples e comumente utilizadas para estruturar o gerenciamento de riscos, organizando dados e facilitando a tomada de decisões, são:

- Fluxogramas;
- Listas de Verificação;
- Mapeamento do Processo;
- Diagramas de Causa e Efeito (também chamados de diagrama de Ishikawa ou diagrama de espinha de peixe).

I.2 Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (*Failure Mode Effects Analysis - FMEA*)

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

Áreas Potenciais de Uso(s)

A FMEA pode ser usada 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 no produto ou processo. Identifica elementos/ operações dentro do sistema que o tornam vulnerável. Os resultados da FMEA podem ser usados como base para o projeto ou análise adicional ou para orientar o emprego de recursos.

I.3 Análise do Modo de Falha, Efeitos e Criticidade (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA*)

A FMEA pode ser estendida para incorporar uma investigação do grau de severidade das consequências, suas respectivas probabilidades de ocorrência e sua detectabilidade, tornando-se assim uma Análise do Modo de Falha, Efeitos e Criticidade (FMECA; consulte IEC 60812). Para que tal análise seja realizada, as especificações do produto ou processo devem ser estabelecidas. A FMECA pode identificar locais onde ações preventivas adicionais podem ser apropriadas para minimizar os 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 usada para classificar os modos com base no risco relativo.

I.4 Análise da Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis - FTA*)

A ferramenta FTA (consulte IEC 61025) é uma abordagem que supõe a existência de falha na funcionalidade de um produto ou processo. Essa ferramenta avalia as falhas do sistema (ou subsistema) uma de cada 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 (AND, OR etc.). A FTA conta com a compreensão do processo por parte dos especialistas para identificar fatores causais.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A FTA pode ser usada para estabelecer o caminho para a causa raiz da falha. A FTA pode ser usada para investigar reclamações ou desvios, a fim de entender plenamente sua causa raiz e garantir que as melhorias pretendidas resolvam totalmente o problema e não levem a outros problemas (ou seja, resolvam um problema, mas causem outro problema diferente). A Análise da Árvore de Falhas 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 para avaliação de riscos quanto para o desenvolvimento de programas de monitoramento.

I.5 Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (*Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP*)

A HACCP é uma ferramenta sistemática, proativa e preventiva para garantir a qualidade, confiabilidade e segurança do produto (ver *WHO Technical Report Series* (Série de Relatórios Técnicos da OMS) nº 908, 2003 Anexo 7). É uma abordagem estruturada que aplica princípios técnicos e científicos para analisar, avaliar, prevenir e controlar o risco ou consequência(s) adversa(s) de perigo(s) devido ao projeto, desenvolvimento, produção e uso de produtos.

A HACCP consiste nas seguintes sete etapas:

- (1) realizar uma análise de perigos 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 estado de controle;
- (6) estabelecer um sistema para verificar se o sistema da HACCP está funcionando de forma eficaz;
- (7) estabelecer um sistema de manutenção de registros.

Áreas Potenciais de Uso(s)

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

I.6 Análise de Perigos e Operabilidade (*Hazard Operability Analysis - HAZOP*)

A HAZOP (consulte IEC 61882) é baseada em uma teoria que supõe que os eventos de riscos são causados por desvios do projeto ou das intenções operacionais. É uma técnica sistemática de *brainstorming* 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

possíveis desvios do uso normal ou intenções do projeto. Frequentemente, utiliza uma equipe de pessoas com experiência que abrange o projeto 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 de insumos, equipamentos e instalações para fármacos e medicamentos. Também tem sido usada principalmente na indústria farmacêutica para avaliar os perigos da segurança do processo. Como é o caso da HACCP, o resultado de uma análise HAZOP é uma lista de operações críticas para o gerenciamento de riscos. Isso facilita o monitoramento regular de pontos críticos no processo de fabricação.

I.7 Análise Preliminar de Perigos (*Preliminary Hazard Analysis* - 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 perigosas e eventos que possam causar danos, bem como para estimar sua probabilidade de ocorrência para uma determinada atividade, instalação, produto ou sistema. A ferramenta consiste em: 1) a identificação das possibilidades de ocorrência do evento de risco, 2) a avaliação qualitativa da extensão da possível lesão ou dano à saúde que poderia resultar, 3) uma classificação relativa do perigo usando uma combinação de gravidade e probabilidade de ocorrência, e 4) a identificação de possíveis medidas corretivas.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A PHA pode ser útil ao analisar sistemas existentes ou priorizar perigos em que as circunstâncias impedem o uso de uma técnica mais extensa. Ela pode ser usada para projetos de produtos, processos e instalações, bem como para avaliar os tipos de perigos para o tipo geral de produto, depois para a classe do produto e, finalmente, para o produto específico. A PHA é mais comumente usada no início do desenvolvimento de um projeto quando há pouca informação sobre detalhes do projeto ou procedimentos operacionais; assim, muitas vezes será um precursor para estudos posteriores. Normalmente, os perigos identificados na PHA são avaliados posteriormente com outras ferramentas de gerenciamento de riscos, como as mencionadas 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 riscos de sistemas complexos geralmente requer a avaliação de vários fatores quantitativos e qualitativos diversos para cada risco. A ferramenta envolve a divisão de uma questão básica de riscos em tantos componentes quantos forem necessários para capturar os fatores envolvidos no risco. Esses fatores são combinados em uma única

pontuação de risco relativo que pode ser usada para classificar os riscos. “Filtros”, na forma de fatores de ponderação ou limites para pontuações de risco, podem ser usados para dimensionar ou ajustar a classificação de riscos aos objetivos de gestão ou política.

Áreas Potenciais de Uso(s)

A classificação e filtragem de riscos podem ser usadas para priorizar locais de fabricação para inspeção/ auditoria por reguladores ou 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 tanto os riscos avaliados quantitativamente quanto os avaliados qualitativamente dentro da mesma estrutura organizacional.

I.9 Ferramentas Estatísticas de Apoio

As ferramentas estatísticas podem apoiar e facilitar o gerenciamento de riscos da qualidade. Elas podem permitir uma avaliação de dados eficaz, ajudar a determinar a importância do(s) conjunto(s) de dados e facilitar uma tomada de decisão mais confiável. Segue abaixo uma lista de algumas das principais ferramentas estatísticas comumente usadas na indústria farmacêutica:

- Cartas de Controle, por exemplo:
 - Cartas de Controle de Aceitação (ver ISO 7870-3:2020);
 - Cartas de Adição Acumulativa (ver ISO 7870-4:2021);
 - Cartas de Controle Shewhart (ver ISO 7870-2:2013);
 - Média Móvel Ponderada.
- Projeto de Experimentos (*Design of Experiments* - DOE);
- Histogramas;
- Cartas de Pareto;
- Análise da Capabilidade do Processo.

ANEXO II: APLICAÇÕES POTENCIAIS PARA GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE

Este anexo destina-se a identificar usos potenciais de princípios e ferramentas de gerenciamento de riscos da qualidade por parte da indústria e de reguladores. No entanto, a seleção de ferramentas específicas de gerenciamento de riscos depende completamente de fatos e circunstâncias específicas.

Esses exemplos são fornecidos para fins ilustrativos e apenas sugerem usos potenciais do gerenciamento de riscos da qualidade. Este anexo não pretende criar quaisquer novas expectativas além dos requisitos regulatórios atuais.

II.1 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte da Documentação da Gestão da Qualidade Integrada

Revisar as interpretações e aplicações atuais das expectativas regulatórias;

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

Treinamento e formação

Determinar a adequação de ações de treinamento inicial e/ ou contínuo com base na formação, experiência e hábitos de trabalho dos funcionários, bem como na avaliação periódica de treinamentos anteriores (por exemplo, a sua eficácia);

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

Defeitos de qualidade

Fornecer a base para identificar, avaliar e comunicar o potencial impacto na qualidade de uma suspeita de defeito de qualidade, reclamação, tendência, desvio, investigação, resultado fora da especificação etc.;

Facilitar as comunicações de riscos e determinar a ação apropriada para lidar com defeitos significativos do produto, em conjunto com as autoridades reguladoras (por exemplo, recolhimento).

Auditoria/ Inspeção

Definir a frequência e o âmbito das auditorias, tanto internas como externas, tendo em conta fatores como:

- Requisitos legais existentes;
- Status geral de conformidade e histórico da empresa ou instalação;
- Robustez das atividades de gerenciamento de riscos da qualidade de uma empresa;
- Complexidade da planta;

- Complexidade do processo de fabricação;
- Complexidade do produto e sua importância terapêutica;
- Número e significância dos defeitos de qualidade (por exemplo, recolhimento);
- Resultados de auditorias/ inspeções anteriores;
- Grandes alterações de prédio, equipamentos, processos, pessoal chave;
- Experiência com fabricação de um produto (por exemplo, frequência, volume, número de lotes);
- Resultados de testes de laboratórios oficiais de controle.

Revisão periódica

Selecionar, avaliar e interpretar resultados de tendências de dados dentro da revisão da qualidade do produto;

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

Gestão de mudanças/ controle de mudanças

Gerenciar mudanças com base no conhecimento e informações acumuladas no desenvolvimento farmacêutico e durante a fabricação;

Avaliar o impacto das alterações na disponibilidade do produto final;

Avaliar o impacto na qualidade do produto de mudanças nas instalações, equipamentos, materiais, 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 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte das Atividades de Inspeção

e Avaliação de Operações Regulatórias

Auxiliar na alocação de recursos, incluindo, por exemplo, planejamento e frequência das inspeções e intensidade das inspeções e avaliações (ver seção “Auditoria” no Anexo II.1);

Avaliar a importância, por exemplo, de defeitos da qualidade, possíveis recolhimentos e achados de inspeção;

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

Avaliar as informações submetidas pela indústria, incluindo informações de desenvolvimento farmacêutico;

Avaliar o impacto das variações ou alterações propostas;

Identificar riscos que devem ser comunicados entre inspetores e avaliadores para facilitar a melhor compreensão de como os riscos podem ser ou são controlados (por exemplo, liberação paramétrica, Tecnologia Analítica de Processo (PAT, em inglês)).

II.3 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte do Desenvolvimento

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

Aprimorar o conhecimento sobre o desempenho do produto em uma ampla gama de atributos de materiais (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 partida de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs), Ingredientes Farmacêuticos Ativos, excipientes ou materiais de embalagem;

Estabelecer especificações apropriadas, identificar parâmetros críticos de processo e estabelecer controles de fabricação (por exemplo, usando informações de estudos de desenvolvimento farmacêutico sobre o significado clínico 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 ao aumento de escala e transferência de tecnologia;

Fazer uso do conceito de “espaço de projeto” (ver Guia Q8 do ICH).

II.4 Gerenciamento de Riscos da Qualidade para Instalações, Equipamentos e

Utilidades

Projeto de instalações/ equipamentos

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 misturas;
- equipamentos abertos *versus* fechados;
- salas limpas *versus* tecnologias de isolamento;
- instalações/ equipamentos dedicados ou segregados.

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

Determinar utilidades apropriadas (por exemplo, vapor, gases, fonte de energia, ar comprimido, aquecimento, ventilação e ar-condicionado (HVAC, em inglês), água);

Determinar a manutenção preventiva apropriada para equipamentos associados (por exemplo, inventário de peças sobressalentes necessárias).

Aspectos de higiene nas instalações

Proteger o produto de perigos ambientais, incluindo perigos químicos, microbiológicos e físicos (por exemplo, determinar roupas e vestuário de proteção apropriados, questões de 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/ utilidades

Determinar o escopo e a 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 esforços e decisões com base no uso pretendido (por exemplo, multiuso *versus* uso único, lote *versus* produção contínua);

Determinar os limites aceitáveis (especificados) de validação de limpeza.

Calibração/ manutenção preventiva

Definir cronogramas apropriados de calibração e manutenção.

Sistemas computadorizados e equipamentos controlados por computador

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

Determinar a extensão da validação, por exemplo:

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

II.5 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte da Gestão de Materiais

Análise e avaliação de fornecedores e fabricantes terceirizados

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

Materiais de partida

Avaliar as diferenças e possíveis riscos à qualidade associados à variabilidade nos materiais de partida (por exemplo, validade, rota de síntese).

Uso de materiais

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

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

Condições de armazenamento, logística e distribuição

Avaliar a adequação dos arranjos para garantir a manutenção de condições apropriadas de armazenamento e transporte (por exemplo, temperatura, umidade, projeto do contêiner);

Determinar o efeito sobre a qualidade do produto de discrepâncias nas condições de armazenamento ou transporte (por exemplo, gestão da cadeia de frio) em conjunto com outros guias do ICH;

Manter a infraestrutura (por exemplo, capacidade de garantir condições adequadas de envio, armazenamento provisório, manuseio de materiais perigosos e substâncias controladas, desembaraço alfandegário);

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

II.6 Gerenciamento de Riscos da 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 projeto de um estudo de validação.

Amostragem e testagem em processo

Avaliar a frequência e a 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 inglês) em conjunto com liberação paramétrica e em tempo real.

Planejamento de produção

Determinar o planejamento de produção apropriado (por exemplo, sequências de processos de produção dedicados, em campanha e simultâneos).

II.7 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte dos Estudos Laboratoriais de Controle e de Estabilidade

Resultados fora da especificação

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

Período de reteste/ data de validade

Avaliar a adequação do armazenamento e testagem de produtos intermediários, excipientes e materiais de partida.

II.8 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte da Embalagem e Rotulagem

Projeto de embalagens

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

Seleção do sistema de fechamento do contêiner

Determinar os parâmetros críticos do sistema de fechamento de contêineres.

Controles de rótulos

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

II.9 Gerenciamento de Riscos da Qualidade como Parte do Controle da Cadeia de Suprimentos

Com relação aos riscos de disponibilidade do produto relacionados a questões de qualidade/ fabricação, a supervisão da cadeia de suprimento durante o ciclo de vida do produto inclui a manutenção do conhecimento atual dos perigos de qualidade/ fabricação e a priorização de esforços para gerenciar tais riscos. Compreender os perigos para a qualidade/ fabricação é fundamental para manter a previsibilidade do fornecimento. Quando os riscos são bem compreendidos e controlados, pode-se obter maior confiança quanto à disponibilidade do produto.

Variação do processo de fabricação e estado de controle

Diminuir a variabilidade no processo de fabricação (por exemplo, desvio do processo, não uniformidade) e lacunas de capacidade associadas que podem resultar em resultados imprevisíveis, impactar negativamente a qualidade e, conseqüentemente, pontualidade, rendimento e disponibilidade do produto;

Projetar sistemas de monitoramento capazes de detectar desvios de um estado de controle e deficiências nos processos de fabricação, para que possam ser investigados adequadamente, de forma a determinar as causas raízes e quaisquer mitigações de risco necessárias.

Instalações e equipamentos de fabricação

Assegurar que a infraestrutura e os equipamentos das instalações sejam adequados e projetados para fabricação robusta (isso inclui embalagem e testes) (consulte o Anexo II.4);

Estabelecer programas de manutenção de instalações e equipamentos que assegurem o desempenho confiável das instalações e equipamentos;

Garantir que o projeto operacional do equipamento não seja vulnerável a erro humano;

Obter ganhos de qualidade e eficiência por meio da utilização de digitalização, automação, tecnologia de isolamento e outras inovações.

Supervisão e relacionamento com fornecedores

Aprimorar as atividades de revisão e monitoramento (consulte a Seção 2.7 do Guia Q10 do ICH) quando for identificada variabilidade substancial na qualidade e segurança dos materiais fornecidos ou nos serviços prestados;

Gerenciar os riscos externos de disponibilidade de produtos relacionados à qualidade/fabricação (por exemplo, de fornecedores de matérias-primas, organizações contratadas, prestadores de serviços etc.).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br