

Conferência Internacional “Desafios e modernas soluções na fabricação de medicamentos injetáveis”

Abordagem de integridade de dados orientada pela
qualidade nas inspeções da UE e dos EUA

Danilo Cóstola

Goiânia, 19 de novembro de 2018

Curriculum

Danilo Cóstola

Atualmente sou responsável pelas operações de Compliance da PQE no Brasil, especialista em Sistemas de Qualidade, tendo atuado em mais de 200 auditorias em 5 continentes, dentro de 16 anos de vivência em Indústrias Farmacêuticas.

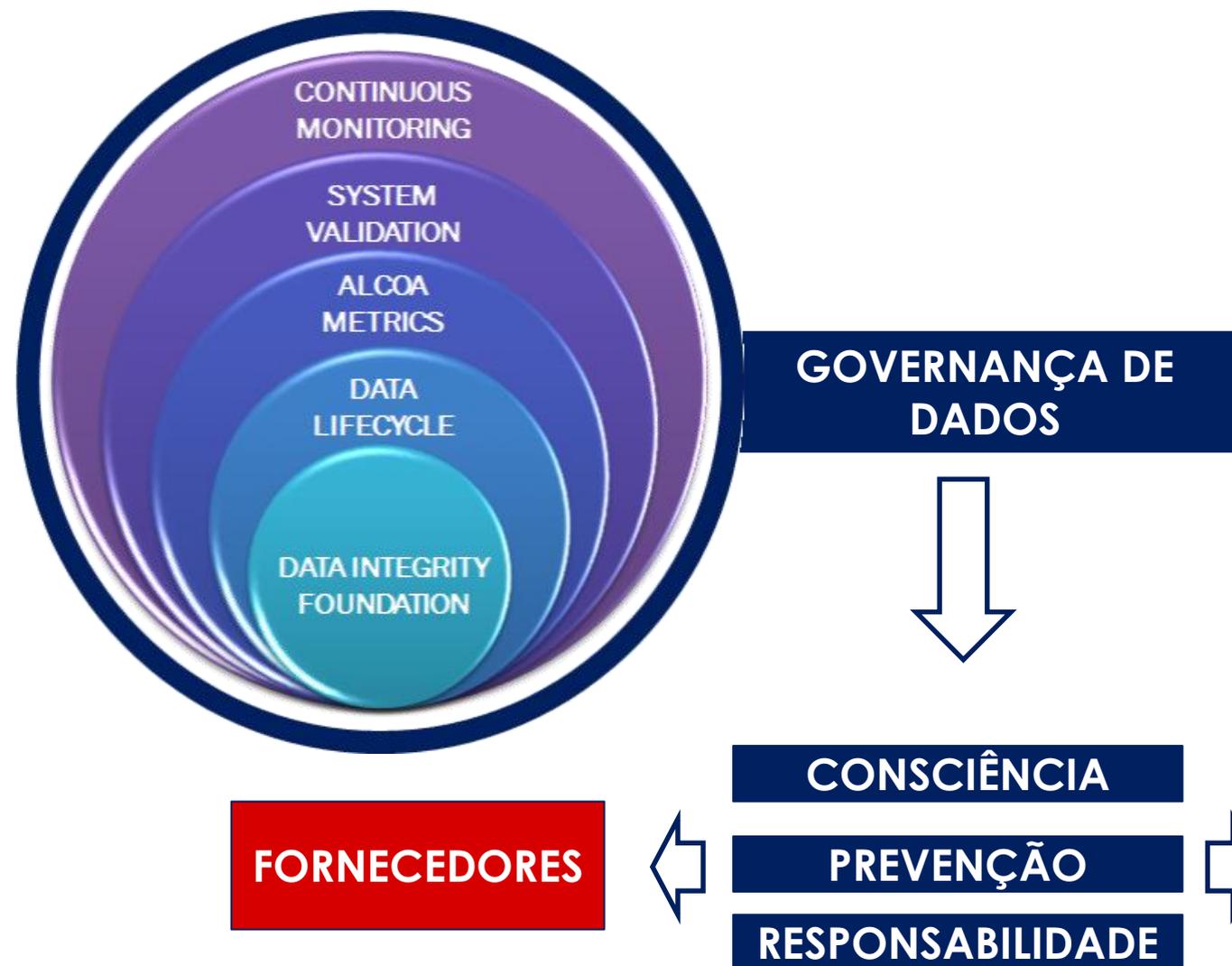
Ministrei cursos de treinamento interno em empresas, aulas na FCF-USP, Faculdades Oswaldo Cruz e Instituto Racine sobre Tratamento de Água para Uso Farmacêutico, Qualificação de Fornecedores e Auditorias.

Sou graduado em Farmácia Industrial pela Uni FMU. Atualmente, atuo como Consultor em projetos de Compliance, Data Integrity e CSV da PQE em todo o mundo e como Professor convidado do Instituto Racine.



GOVERNANÇA DE INTEGRIDADE DE DADOS

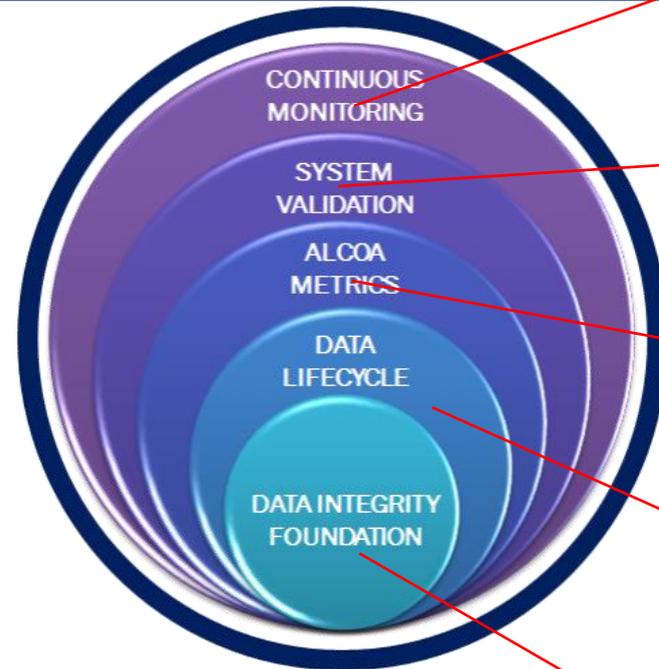
Caminhos da Governança de dados



A alta Administração é responsável pela implementação do Sistema de Governança de Dados, que permite demonstrar os esforços para impedir violações de integridade de dados por parte dos operários e fornecedores

Caminhos da Governança de dados

GOVERNANÇA DE DADOS



Estabelecer medida de controle para detectar violações potenciais/ efetivas de integridade

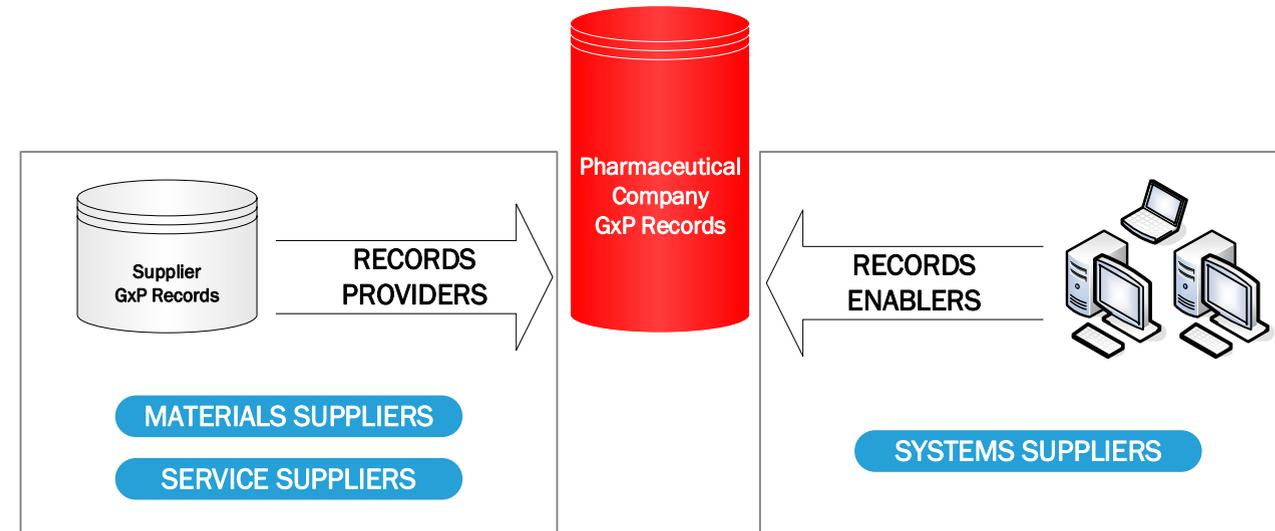
Confiar na tecnologia validada sempre que possível

Avaliar processos que afetam os dados do GxP para identificar pontos fracos

Descrever processos que afetam os dados do GxP para identificar pontos fracos

Definir próprias regras e abordagens para garantir a integridade dos dados (ou seja, para evitar violações)

REGISTROS GxP PROVEDORES E FACILITADORES



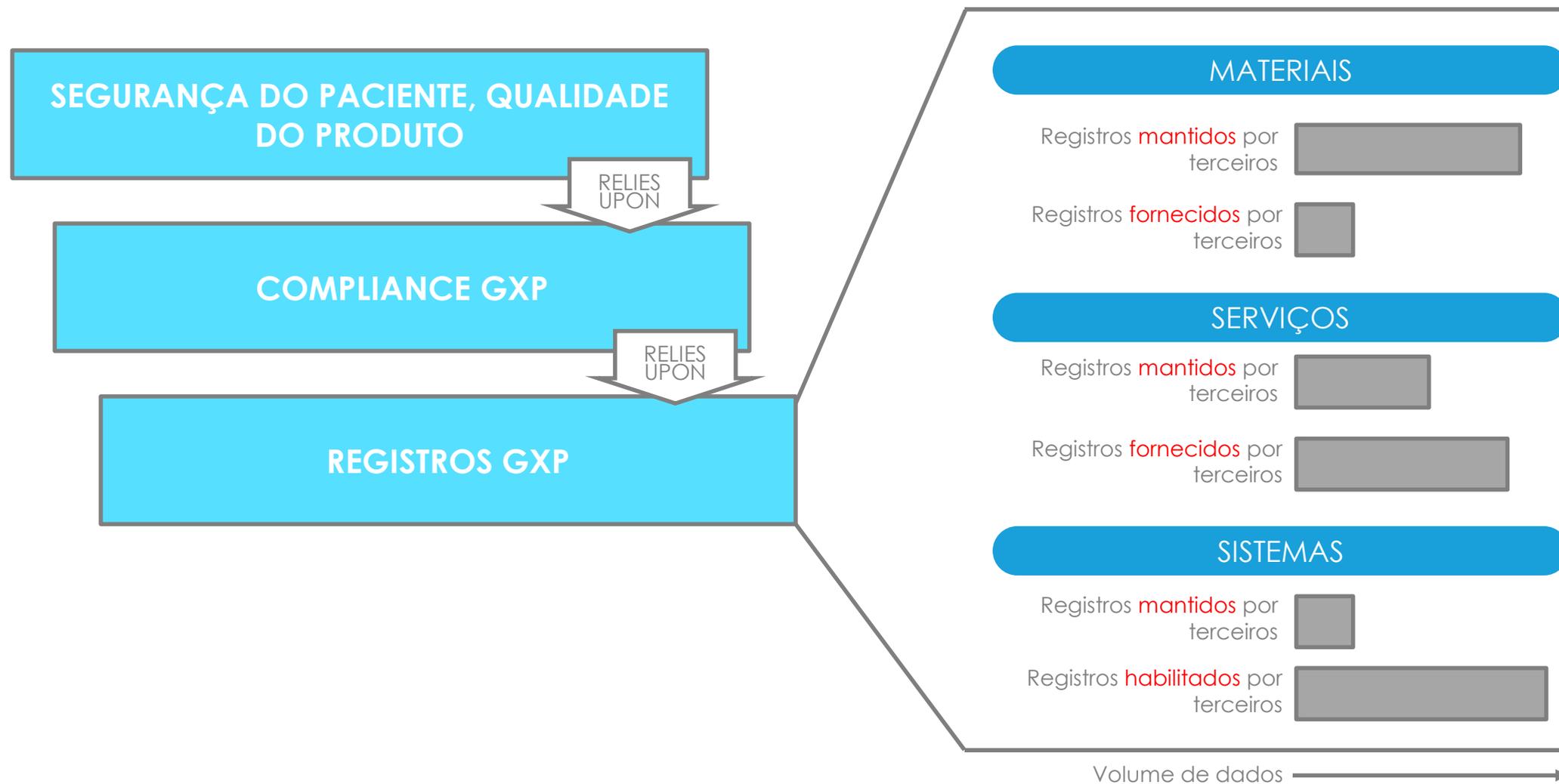
Dados são transmitidos pelo fornecedor parcial ou exhaustivamente para garantir a qualidade do produto ou para execução do Serviço:

- Fornecedores que fornecem um CoA relacionado a um produto
- Fornecedores que fornecem resultados de testes analíticos
- Fornecedor que fornece o banco de dados clínico

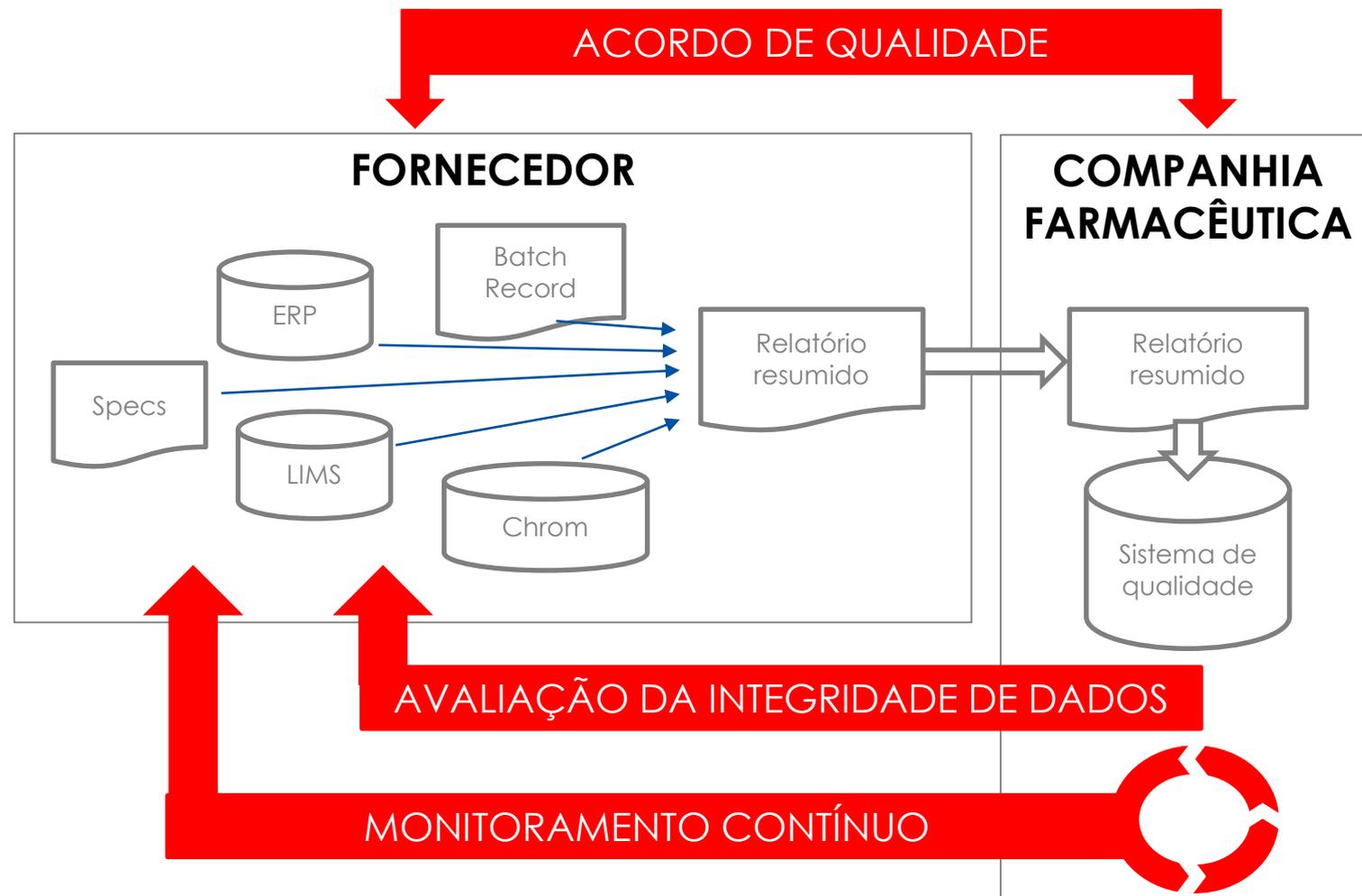
Os registros GxP são criados pelos usuários regulamentados por meio dos sistemas fornecidos pelo fornecedor:

- Implementação tradicional do sistema onpremise
- Uso do sistema SaaS na nuvem / offsite

REGISTROS GXP CORRELACIONADOS PELO FORNECEDOR



COMO ATENDER À EXPECTATIVA REGULATÓRIA



Medida fundamental para garantir a confiabilidade ao longo do tempo dos relatórios de resumo

PRINCIPAIS PASSOS PARA CULTURAS DE QUALIDADE

EDUCAÇÃO

Tornar as pessoas capazes de detectar problemas de qualidade

COMUNICAÇÃO

Tornar as pessoas conscientes da responsabilidade sobre questões de qualidade

MONITORAMENTO

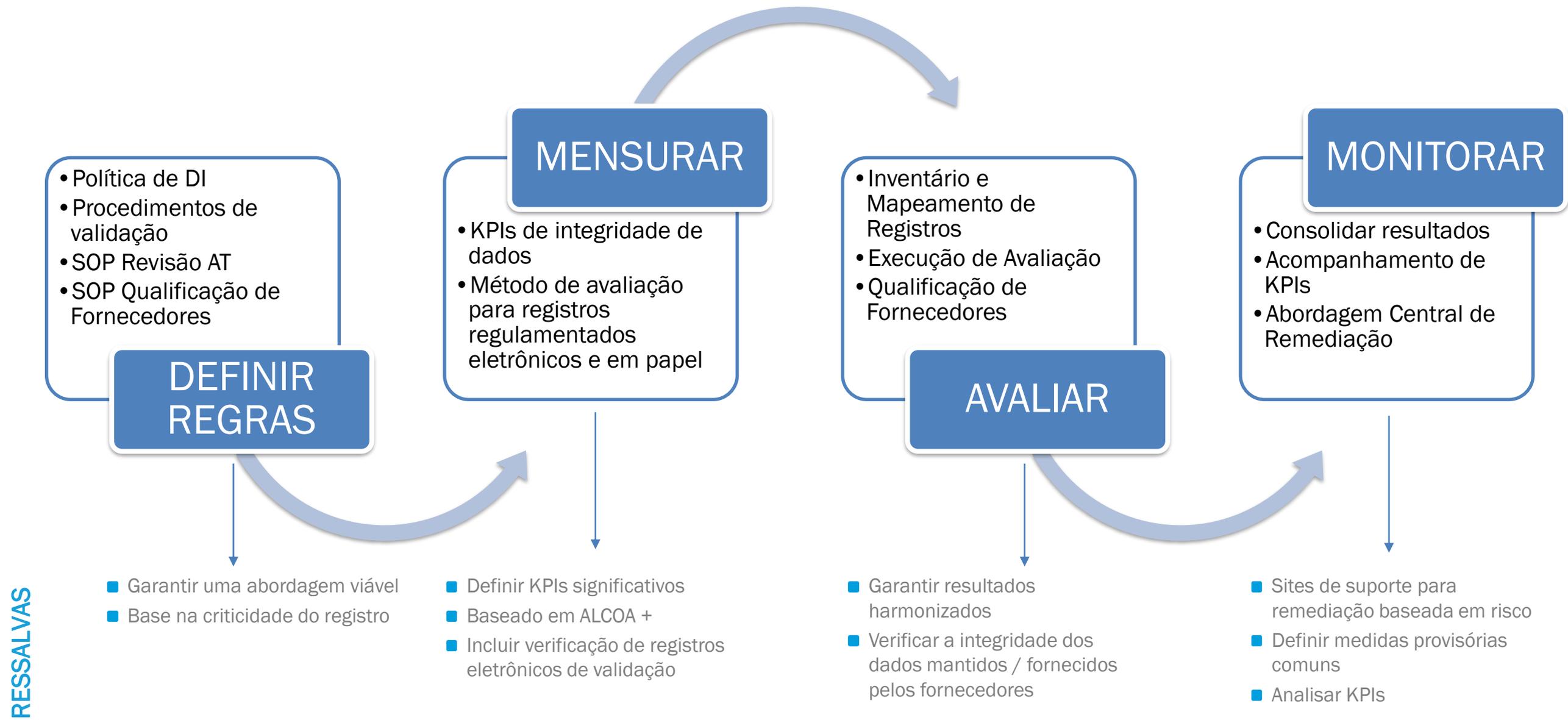
Inspecionar rotineiramente as operações para corrigir processos e hábitos para não desencadear ações disciplinares



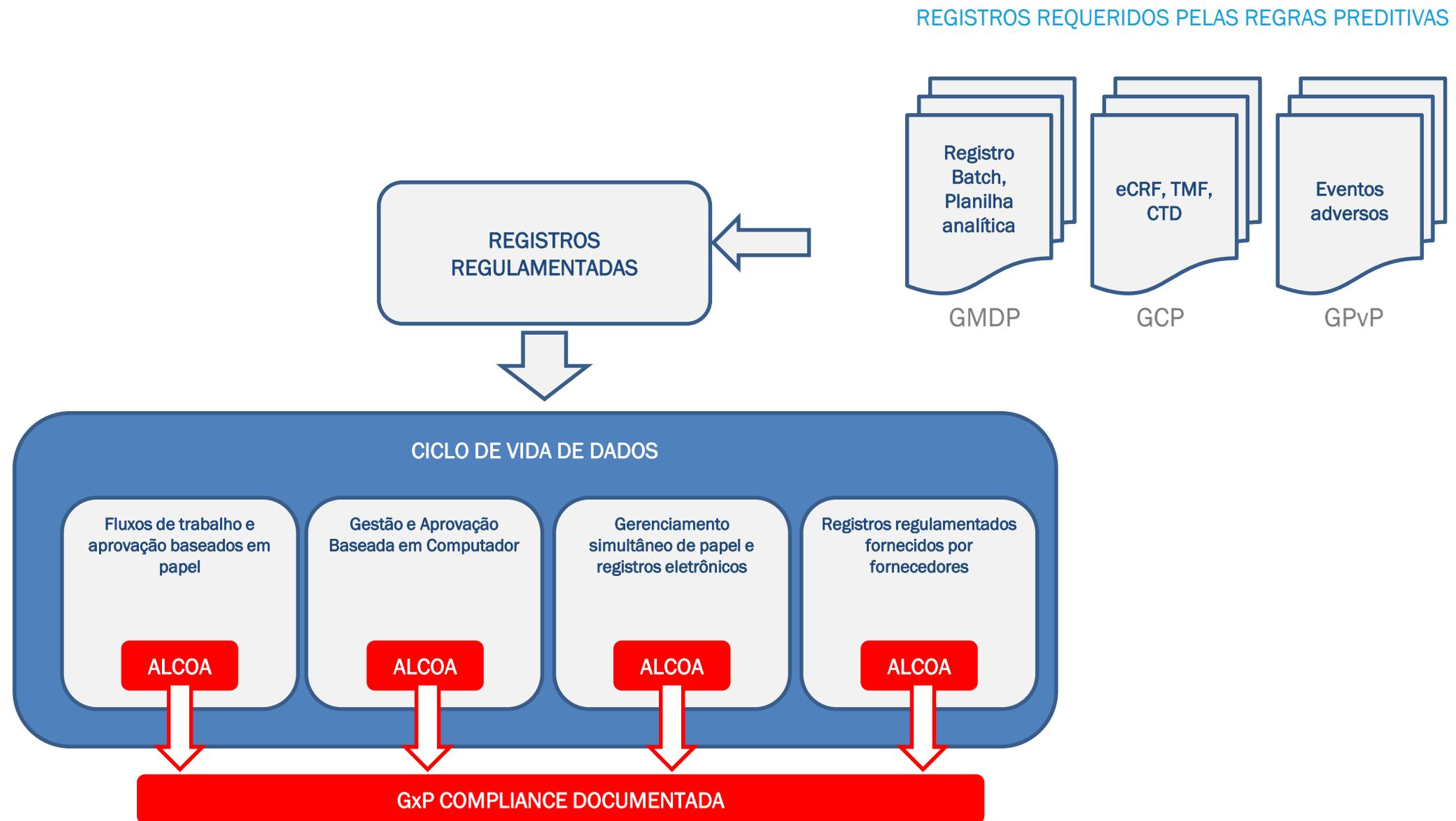


CAMINHO DE INTEGRIDADE DE DADOS

Etapas para implementar a integridade na rede



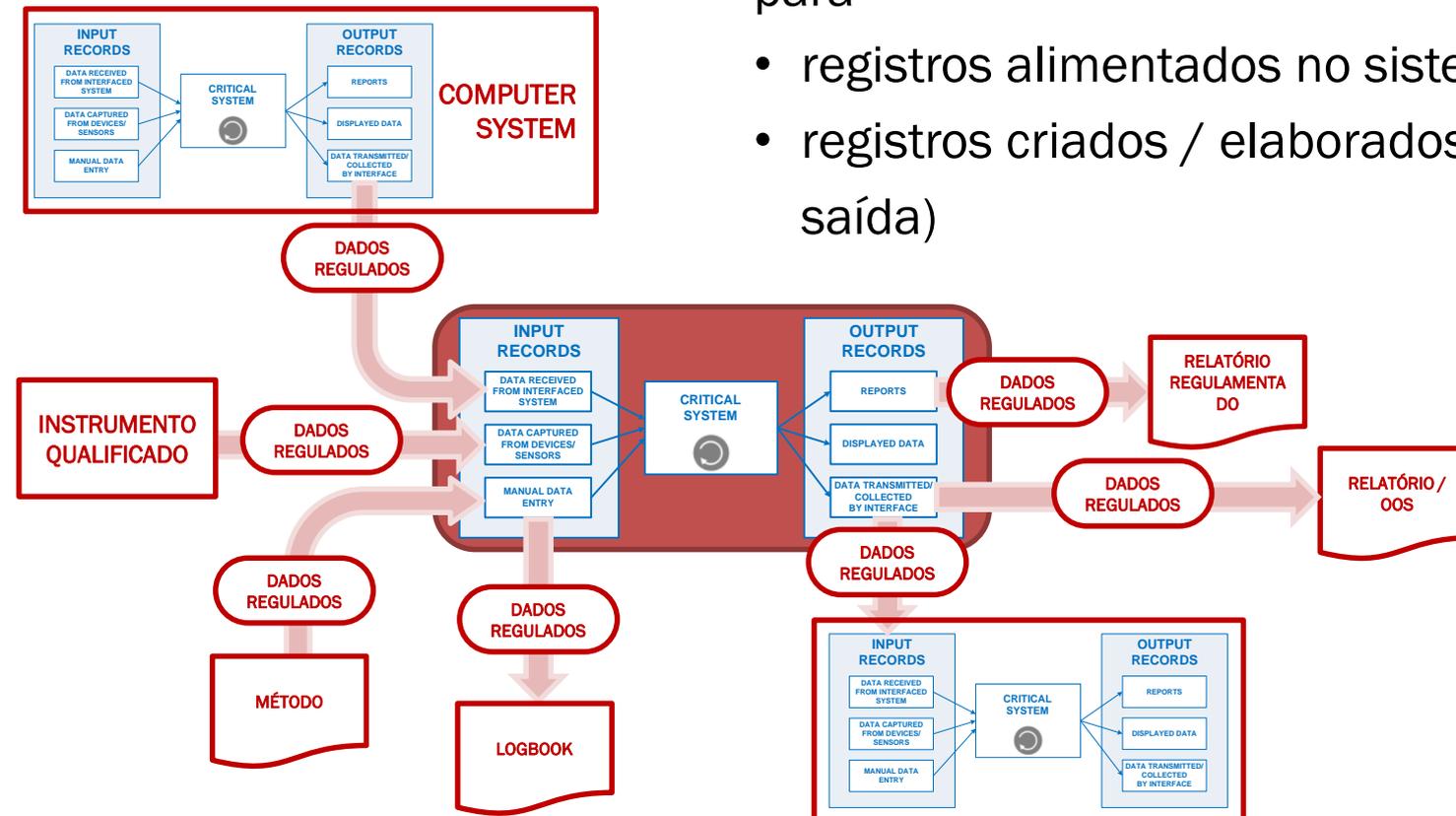
OBJETIVO FINAL: GARANTIR A CONFIABILIDADE DOS DADOS PARA GARANTIR O COMPLIANCE



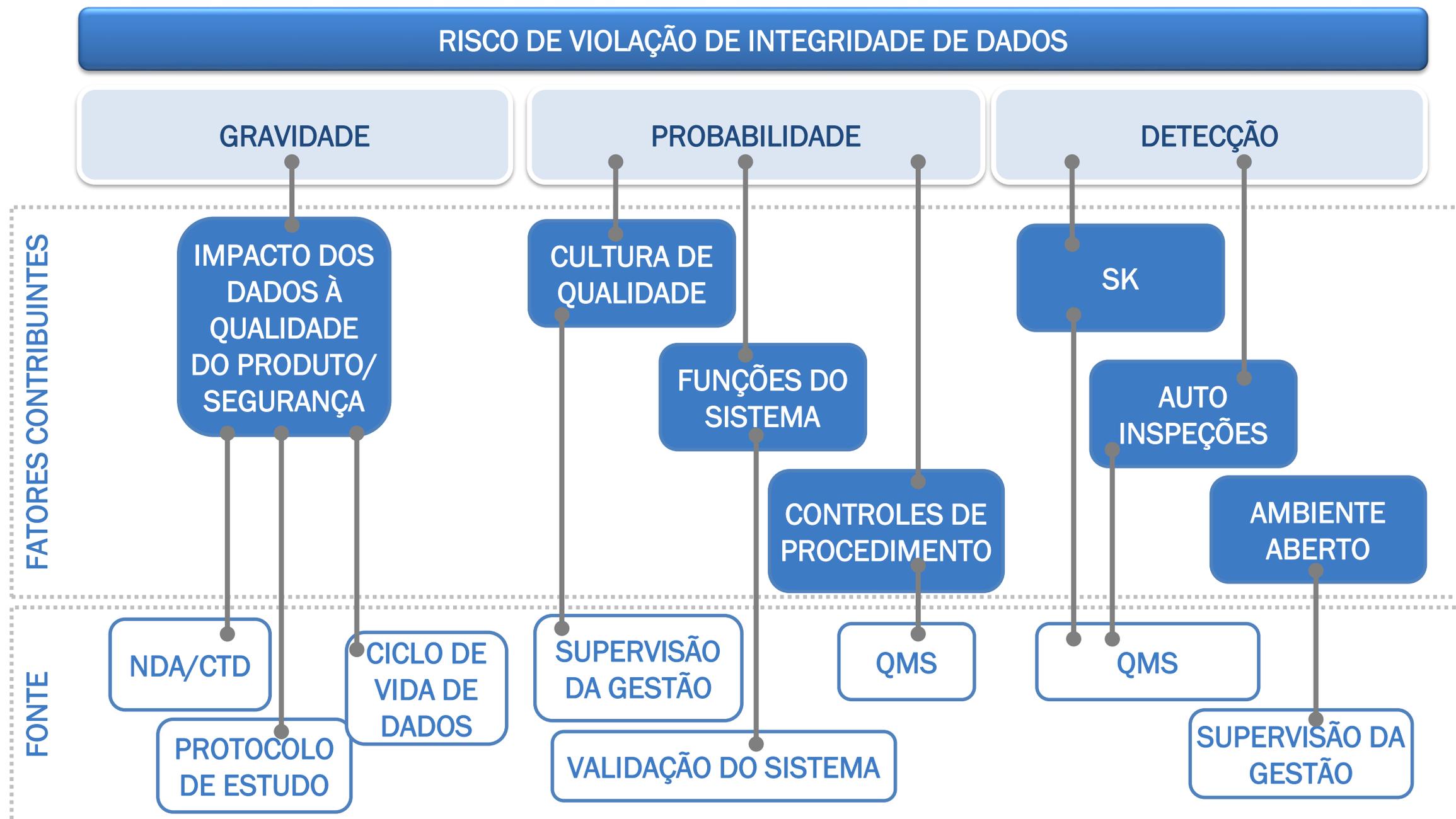
ESCOPO: O QUE DEVE SER ALCOA +

A Integridade de Dados não se aplica apenas a Sistemas de Computação: os requisitos de ALCOA + devem ser verificados para

- registros alimentados no sistema (registros de entrada)
- registros criados / elaborados pelo sistema (registros de saída)



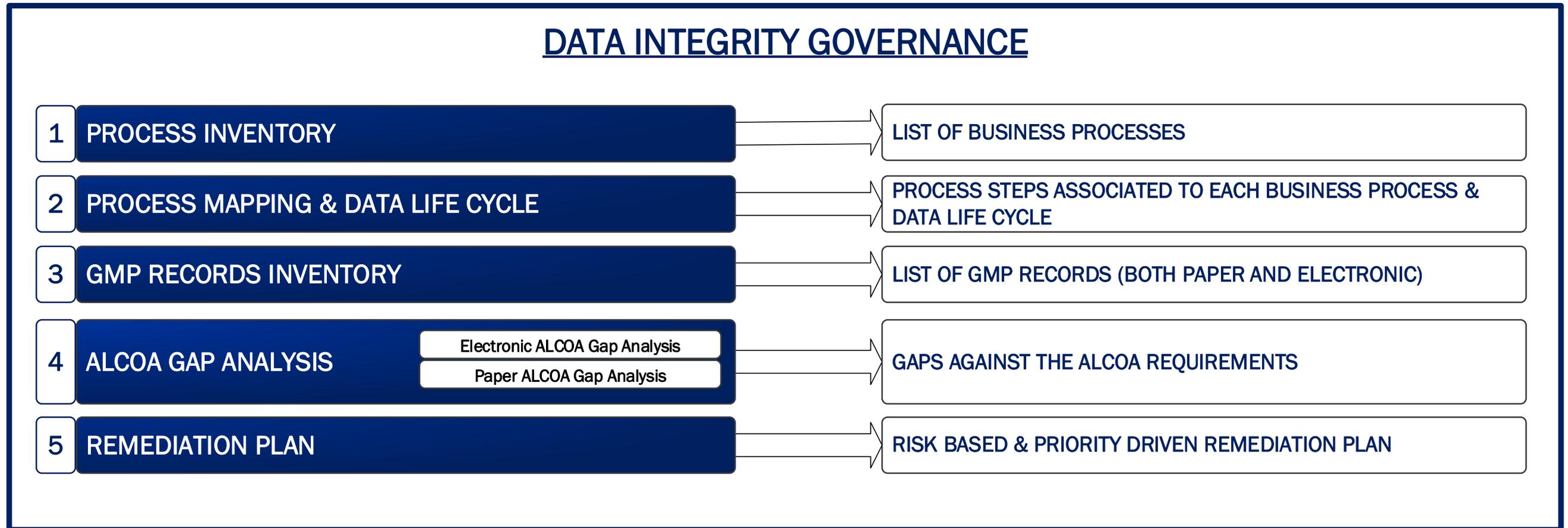
RISCO DE VIOLAÇÃO DA INTEGRIDADE DE DADOS





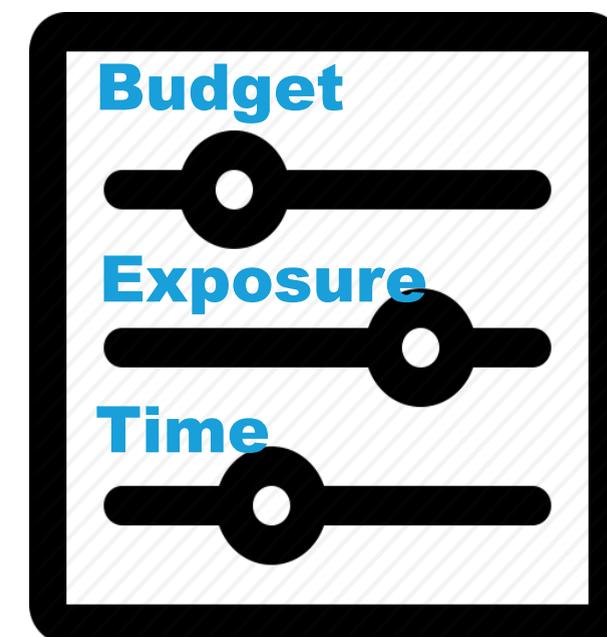
GOVERNANÇA DA INTEGRIDADE DE DADOS: MEDIR E AVALIAR

GOVERNANÇA DE INTEGRIDADE DE DADOS: MEDIR E AVALIAR



SINTONIZAR O NÍVEL DE AVALIAÇÃO

- O nível de detalhes e os resultados esperados relevantes devem ser ajustados com base nos recursos acordados em termos de tempo, exposição regulamentar aceitável e orçamento
- As atividades de avaliação podem ser desenvolvidas combinando um ou mais fatores-chave (veja abaixo):
 - Status da **tecnologia** usada para implementar recursos de integridade de dados
 - Adequação e Integralidade dos **Ciclos de Vida de Validação de Dados / Sistemas**
 - Presença de **requisitos específicos de processo / operação** dentro das especificações e documentos de teste
 - Status de suporte a documentos do **Sistema da Qualidade**
 - Status da **qualificação da infraestrutura de TI** que suporta aplicativos críticos do GxP



Os registros criados / gerenciados / confiados dentro do processo devem ser verificados em relação aos requisitos da ALCOA +

MÉTRICAS ALCOA



AValiação da Alcoa do Registro de Papel

AValiação do Papel da Alcoa



Para cada registro regulamentado

- **Atribuível** (por exemplo, registro permite a atribuição inequívoca dos dados do GMP a um lote / processo / protocolo ou evento específico)
- **Legível** (por exemplo, é possível entender o dado durante toda a vida útil do registro?)
- **Contemporâneo** (por exemplo, registro em papel inclui referência temporal relacionada ao processo?)
- **Original** (por exemplo, o Registro pode ser variado pelo Usuário antes de ser impresso? O Registro é criado e reconciliado para impedir a cópia ou substituição não autorizada do registro do GMP?)
- **Completa** (por exemplo, cópia completa do Registro Eletrônico correspondente?)
- **Preciso** (por exemplo, criado através do sistema validado?)
- **Consistente** (por exemplo, todas as alterações são capturadas no registro?)
- **Duradoura** (por exemplo, a mídia é durável durante a vida útil do registro?)
- **Disponível** (por exemplo, arquivado em um local adequado para recuperação imediata?)

AVALIAÇÃO DA ALCOA DE REGISTROS ELETRÔNICOS

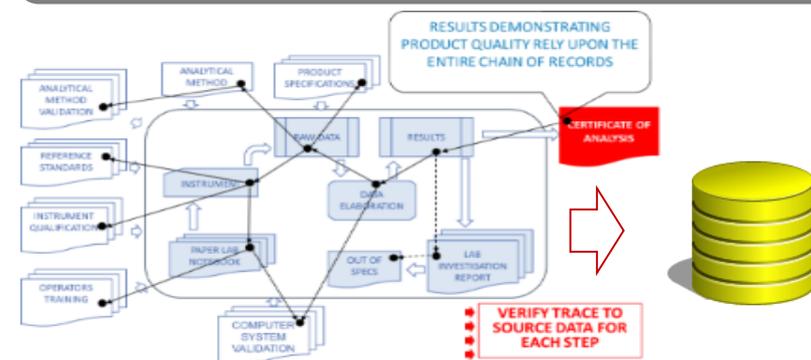


COMO CUMPRIR AS EXPECTATIVAS REGULATÓRIAS

REMEDIAÇÃO

PASSADO

Avaliar dados históricos no caso do status atual ser observado como insuficiente



FUTURO

Medidas técnicas de integridade de dados

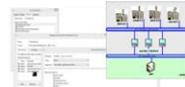


SOPs e CSV para garantir a confiabilidade do sistema

Configure restrictions/policies of SW Application



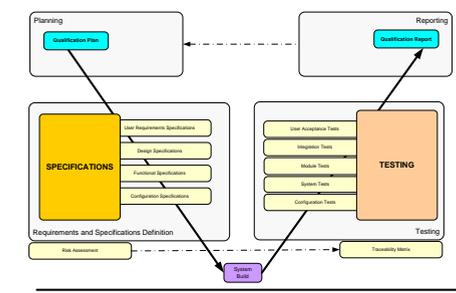
Configure OS Active Directory Policies



Install and configure external SW Tools (mirroring, security, back-up)



Paper-based work-around for Interim Mitigation



Dados confiáveis

Deficiências de DI frequentemente identificadas

- Uma empresa falha em implementar controles adequados sobre sistemas de computadores para garantir que apenas **indivíduos autorizados** tenham acesso aos sistemas.
- O **acesso individual** não é consistente com seus papéis e responsabilidades. Por exemplo, cartas de advertência identificaram casos em que analistas de laboratório podem excluir ou modificar dados e alterar configurações, como a desativação de trilhas de auditoria.
- Os dados eletrônicos não estão sujeitos a **backup e retenção**, para que as atividades possam ser reconstruídas no futuro, se necessário.
- Os analistas de laboratório podem **ajustar os carimbos de data e hora** dos dados eletrônicos para falsificar a data / hora em que os dados foram inicialmente adquiridos.
- **Os dados nas trilhas de auditoria não correspondem aos dados nos cromatogramas impressos.**

21 CFR 211.68

- **Falha na revisão de dados eletrônicos**, incluindo **metadados críticos**, quando os sistemas eletrônicos geram e armazenam dados. Por exemplo, as empresas podem revisar um cromatograma impresso sem considerar a necessidade de revisar dados eletrônicos brutos e metadados críticos. Particularmente preocupante é a possibilidade de falha na identificação de eventos fora da especificação (OOS) que requerem investigação e consideração em decisões de liberação de lote.
- A empresa falsifica os resultados dos **testes analíticos**, **destrói os dados** ou a empresa não possui dados para suportar um resultado de teste analítico.
- **Os analistas reprocessam ou manipulam** dados até que os resultados atendam aos critérios de aceitação e excluam os dados potenciais do OOS.
- **21 CFR 211.194.**

Últimas tendências de DI

As falhas de integridade de dados não se limitam à área de GMP, mas agora **incluem GCP**, com os casos mais impactantes em sites que realizam estudos de biodisponibilidade e bioequivalência.

As deficiências na área de governança de dados e integridade de dados permaneceram marcadamente consistentes nos últimos dez anos, com algumas novas áreas identificadas a cada ano. 2017 viu a adição de três **novas áreas de foco**, incluindo:

- Empresas que reembalam as APIs transferiam os resultados analíticos para um Certificado de Análise em papel timbrado, fazendo com que parecesse que eles geraram os resultados. **Rotulagem inadequada** obscurece a cadeia de suprimentos da empresa que compra e usa o material na fabricação de medicamentos.
- A FDA citou empresas para um número aparentemente excessivo de **execuções analíticas abortadas** e
- A FDA citou empresas para **manipulação de "supressão de integração"** dentro de sistemas de dados de cromatografia, com a intenção de obscurecer ou minimizar picos de impureza.
- Mais ações em **fabricantes OTC**



CONCLUSÕES

PARA ONDE ESTAMOS INDO

- **A globalização** levou à necessidade de criar padrões comuns que dependem da integridade dos dados GxP
- O monitoramento do **Compliance GxP se aplica a toda a cadeia** de fabricação e distribuição
- Criar uma **cultura de qualidade** é a melhor maneira de garantir a integridade dos dados
- O objetivo da **Validação por Computador** deve ser **direcionado** não para a tecnologia, mas para garantir a **Integridade dos Dados**
- **O Status de Conformidade** relacionado à Integridade de Dados deve ser documentado no presente, analisado em relação ao passado e mantido no futuro.

Bibliografia / Bibliography

- US Food & Drug Administration - Code of Federal Regulations, Title 21, part 11: “Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule”
- European Commission, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Volume 4: Good Manufacturing Practices Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11 – June 2011
- ANVISA - RDC n° 17, de 16 de abril de 2010: “Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos”
- GAMP Forum – GAMP Guide, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems - Ver. 5.0
- GAMP Forum – GAMP Good Practice Guide, A Risk-Based Approach to Compliant Electronic Records and Signatures
- GAMP Good Practice Guide, Records and Data integrity Guide, 2017