

Guia para Investigação de Resultados Fora de Especificação - FDE

Guia nº 8/2017 – versão 3



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2022

Guia para Investigação de Resultados Fora de Especificação - FDE)

VIGENTE A PARTIR DE 07/03/2022

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.

SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	5
4. PROCEDIMENTO	5
4.1. Fase I	6
4.1.1 Fase Ia	6
4.1.2 Fase Ib	7
4.2. Fase II	10
4.2.1. Revisão da Produção	11
4.2.2. Testes laboratoriais adicionais	12
4.2.2.1. Plano de reanálise, reteste ou reamostragem	12
4.2.2.1.1. Reanálise ou Reteste	13
4.2.2.1.2. Reamostragem	13
4.2.3. Considerações sobre ensaios microbiológicos	14
4.2.4. Considerações sobre Estudo de Estabilidade	15
4.3. Fase III	15
5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	15
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

1. ESCOPO

Este guia fornece às indústrias do ramo farmacêutico orientações gerais sobre o processo de avaliação e investigação de resultados de ensaios analíticos físico-químicos e microbiológicos, quando aplicáveis, fora das especificações informadas no registro do produto, no seu arquivo mestre de produto (*drug master file*), na farmacopeia, nos padrões de qualidade definidos pelo fabricante, nos estudos de estabilidade e nos testes de controle em processo. Deste modo, este guia pode ser aplicado em testes laboratoriais que são realizados em materiais de partida, matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, excipientes, materiais de embalagem e produtos acabados.

Desta forma, o objetivo deste documento é propor uma abordagem científica para efetuar a investigação das causas de resultados fora de especificação. Incluindo-se neste contexto as discussões de como investigar o evento, as responsabilidades do pessoal do laboratório e de outros departamentos (garantia da qualidade, produção, pesquisa e desenvolvimento, engenharia e manutenção), quando aplicável, a definição de fases de investigação, os testes e amostragens adicionais que podem ser necessários, a extrapolação das investigações para fora das instalações laboratoriais e a avaliação final dos resultados.

É importante estabelecer que não existe uma abordagem única para realizar a investigação e que o ponto comum a ser buscado é a definição de critérios, parâmetros e metodologias que sejam cientificamente justificáveis e que demonstrem claramente que a execução do procedimento aprovado produz resultados confiáveis.

Este, como qualquer outro guia da qualidade, não estabelece responsabilidades ou tarefas obrigatórias. Ao contrário, este guia deve ser visto como instrumento auxiliar com intuito de recomendação, a não ser que se cite dispositivo legal existente em normas sanitárias vigentes.

Os princípios contidos neste guia não se aplicam a testes biológicos que assumam a probabilidade de ocorrência de resultados fora de especificação nos seus cálculos e aos testes realizados na pesquisa e desenvolvimento de formulações.

2. INTRODUÇÃO

Os regulamentos de boas práticas determinam que os processos de fabricação sejam definidos para que os fabricantes sejam capazes de produzir medicamentos e insumos farmacêuticos dentro dos padrões de qualidade exigidos e que atendam às respectivas especificações. Desta forma, é imprescindível assegurar a conformidade com as especificações estabelecidas dos produtos acabados, intermediários, material de partida, matérias-primas, reagentes e demais materiais utilizados em um processo de fabricação por meio de ensaios laboratoriais. Os testes efetuados em laboratório de controle de qualidade devem ser confiáveis e adequados às condições de uso, além de serem validados e/ou terem a adequabilidade confirmada quando se tratar de métodos compendiais.

Os produtos fora das especificações não devem ser liberados para a comercialização ou uso. Neste caso, os resultados fora de especificação (FDE) devem ser devidamente investigados e os registros obtidos devem conter informações organizadas e detalhadas das etapas de investigação. Estas informações subsidiarão a conclusão da investigação que deverá conter o impacto na qualidade do produto, nos lotes e produtos afetados. Também deve nortear as ações corretivas e preventivas. Tais ações devem ser monitoradas para

assegurar a sua devida implementação. Estas ações podem se estender a demais lotes do mesmo produto ou até a outros produtos que possam ter vínculo com o desvio detectado.

Neste contexto, a investigação de resultados fora de especificação deve ser aplicável a:

- Testes para liberação de matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários, materiais de partida, produtos a granel e terminados de medicamentos, insumos farmacêuticos ativos (IFA) e excipientes farmacêuticos;
- Testes de controle em processo – se utilizados para cálculo de rendimento ou para decisão sobre o lote. Resultados de testes de controle em processo obtidos durante o ajuste de equipamentos e dispositivos e que não atenderam às especificações não são considerados como FDE;
- Resultados de estudos de estabilidade de produtos terminados de medicamentos, insumos farmacêuticos ativos (IFA) e excipientes farmacêuticos; e
- Resultados fora de especificação em amostras de retenção de lotes (testados em decorrência de investigação).

3. BASE LEGAL

As normas regulatórias que suportam as considerações apresentadas neste guia são:

- RDC n.º 69, de 8 de dezembro de 2014 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
- RDC n.º 301, de 21 de agosto de 2019 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

4. PROCEDIMENTO

As boas práticas de fabricação determinam que quaisquer resultados FDE obtidos durante testes de materiais ou produtos devem ser imediatamente investigados para a determinação de sua causa raiz por meio de um procedimento aprovado. A investigação deve se ater inicialmente ao próprio laboratório e caso não tenha sido encontrada a causa, a investigação pode ser estendida à produção, ao armazenamento ou a qualquer outro ambiente relacionado. Uma vez que as causas tenham sido apuradas, ações corretivas e preventivas devem ser implementadas, registradas e monitoradas.

É importante ressaltar que mesmo que seja adotada uma política de sempre rejeitar um lote com um resultado FDE, a abertura de uma investigação é necessária para se determinar se o resultado está associado com outros lotes do mesmo produto ou mesmo de produtos diferentes. Da mesma forma para investigar e determinar as possíveis causas raízes do evento, de forma a assegurar que não haja reincidência do mesmo erro ou deficiência. Assim, a rejeição de um lote não justifica a não necessidade de investigação, que deve ser objetiva, metódica, devidamente documentada, conclusiva e monitorada.

O processo de investigação de resultados FDE não é aplicável para testes de controles em processo durante o ajuste do processo de fabricação (por exemplo, nos acertos de pH e viscosidade), tampouco para estudos realizados em parâmetros variáveis para verificar o impacto do desvio (por exemplo, na validação do processo em parâmetros variáveis).

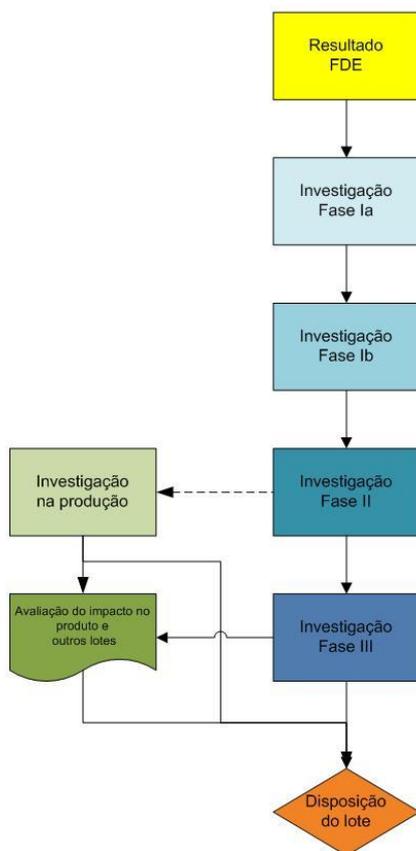
Sempre que possível as soluções, os reagentes e os materiais (por exemplo, vidrarias, filtros etc.) devem ser mantidos até que seja certificado que todos os dados da análise estejam

em conformidade. Igualmente devem ser mantidos os registros da preparação destes compostos, dos instrumentos utilizados e dos analistas envolvidos com a análise. Desta forma, qualquer hipótese ligada ao erro no laboratório ou a defeitos em equipamentos pode ser testada utilizando-se o mesmo procedimento anterior.

A investigação deve ser realizada de forma aprofundada, imparcial, bem documentada, com embasamento técnico e ser iniciada imediatamente após a verificação de um resultado fora de especificação. Normalmente a investigação é dividida em fases.

A figura 1 demonstra o fluxo que a investigação de FDE deve seguir.

Figura 1 - Fluxo de investigação de resultados FDE



4.1. Fase I

A primeira fase envolve uma avaliação inicial sobre a exatidão dos dados obtidos no laboratório e pode ser dividida em Fase Ia e Fase Ib. Essa fase é normalmente efetuada pelo analista e pelo supervisor (ou cargo equivalente) do laboratório de controle de qualidade.

4.1.1 Fase Ia

A fase Ia é a fase de investigação na qual, sob responsabilidade do analista, se verifica a ocorrência de algum erro óbvio no laboratório, identificado após a obtenção de um resultado FDE. Geralmente os erros óbvios são relacionados a circunstâncias externas como queda de energia, falha no equipamento ou outros erros detectados pelo analista antes da geração dos dados.

Erros na execução dos testes como o derramamento de amostras, a transferência incompleta de amostras, crescimento de microrganismos em placas de *Petri* armazenadas fora de locais apropriados e das condições ideais e a falta de controles positivos ou negativos são bons exemplos de erros óbvios, os quais devem ser imediatamente registrados. Sendo que o analista pode, a seu critério ou do seu supervisor (ou cargo equivalente), interromper a continuidade de uma análise durante a qual tenha se observado um erro óbvio.

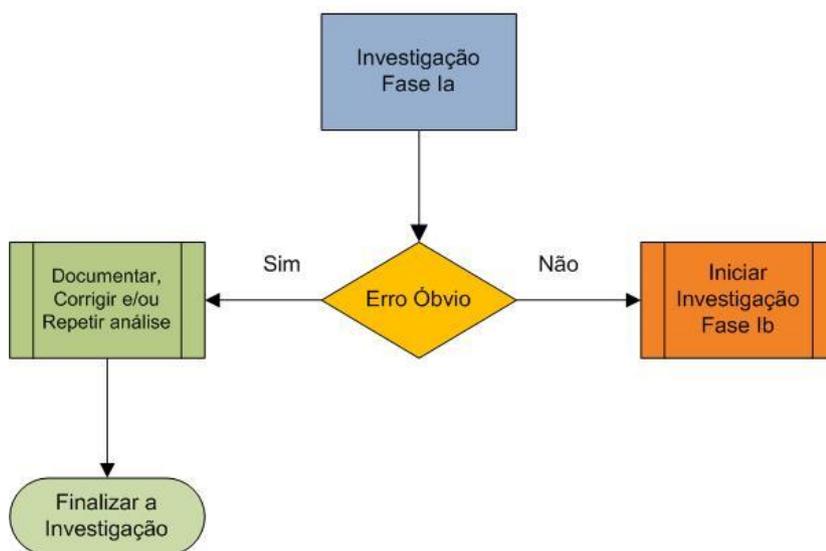
Também faz parte dos objetos de investigação, a averiguação de erros detectados na revisão do analista ou supervisor (ou cargo equivalente) do laboratório, como por exemplo, a revisão dos cálculos e parâmetros incorretos utilizados na análise.

Todos os erros confirmados devem ser documentados, os resultados da análise devem ser considerados inválidos e o ensaio deve ser realizado novamente, exceto em casos que não impactam no resultado como o erro em determinados cálculos. Nesses casos deve-se fazer a correção mantendo-se a rastreabilidade dos dados.

Se a causa do erro não tiver sido encontrada em nenhuma das condições acima, a investigação deve prosseguir para a Fase Ib.

A figura 2 mostra o fluxo a ser seguido nesta fase inicial no laboratório.

Figura 2 – Fluxo de investigação (Fase Ia)



4.1.2 Fase Ib

A Fase Ib deve ser realizada com a participação do analista e seu supervisor (ou pessoa designada). Nesta fase a investigação deve ser focada exclusivamente na revisão dos dados brutos, nas informações sobre os equipamentos, materiais (vidrarias, filtros, reagentes), procedimentos e métodos de análises envolvidos. Normalmente utiliza-se uma lista de verificação (*check list*) como guia. Nesta fase, a avaliação das seguintes informações pode colaborar nas investigações:

- O método analítico executado correspondente à última versão aprovada;
- A validação ou adequabilidade das metodologias analíticas;
- O procedimento de amostragem e os registros de tomada de amostras. A verificação deve se ater a correta informação sobre as instruções, as precauções, o plano de

amostragem, as quantidades, a identificação, a correta condição de transporte e armazenamento e tomada das amostras;

- d) A integridade das amostras relacionada à estanqueidade do fechamento dos recipientes e ao seu armazenamento temporário;
- e) Os registros de preparação de meios de cultura e reagentes;
- f) Os prazos de validade de soluções, meios de cultura e reagentes;
- g) A quantidade de passagens/gerações e a rastreabilidade das cepas de microrganismos padrões;
- h) Os dados brutos encontrados em todas as etapas da análise, por exemplo, cromatogramas e espectrogramas. A verificação deve buscar a identificação de dados anormais ou suspeitos;
- i) Os cálculos derivados dos dados brutos e a integridade dos dados. Deve-se incluir nessa verificação a ausência de alterações indevidas nos dados registrados pelos sistemas automatizados (integridade dos dados);
- j) As calibrações dos instrumentos, seus registros e se os procedimentos de calibração foram realizados apropriadamente;
- k) As qualificações e os registros de uso de equipamentos utilizados.;
- l) Os livros de registros dos equipamentos e confirmação do desempenho e o uso dos instrumentos designados no procedimento de análise;
- m) A adequabilidade *do sistema*;
- n) O treinamento e a qualificação do analista no método;
- o) O desempenho do método, ou seja, a concordância do resultado encontrado com o resultado esperado, com base nos dados de validação e dados históricos;
- p) Os dados de identificação e de qualidade dos padrões de referência (e sua caracterização quando aplicável), padrões de trabalho, soluções reagentes, solventes e outras substâncias utilizadas. A verificação deve buscar dados da validade, especificações, aparência, condições de armazenamento e qualquer outra de suas especificações de controle de qualidade (por exemplo: pré-tratamento como dessecação, correção de teor etc.);
- q) Limpeza e armazenagem correta dos recipientes, vidrarias e utensílios utilizados na amostragem e na análise;
- r) Indícios de contaminação da amostra. Por exemplo: a amostra permaneceu aberta ou abandonada; o sistema de insuflamento e exaustão são adequados e estavam funcionando corretamente no momento da amostragem e se houve compartilhamento de utensílios;
- s) Histórico de problemas relacionados ao ensaio em questão;
- t) Desvios das condições ambientais relacionadas à temperatura, umidade ou incidência luminosa durante o ensaio;
- u) Verificação dos dados de lotes que estavam sendo analisados em conjunto; e
- v) Outras atividades que ocorreram durante o teste e que poderiam interferir no resultado.

Condições adicionais devem ser consideradas e investigadas caso o teste fora da especificação seja microbiológico. Assim, deve-se verificar:

- a) Se a aparência do meio de cultura nas placas amostrais utilizadas está de acordo com o esperado;

- b) A localização ou disposição das colônias nas placas e nas áreas de contato amostradas;
- c) Se o meio de cultura está uniforme e íntegro sobre a placa ou há rachaduras ou outros sinais de degradação;
- d) A ocorrência de contaminação em outras amostras ou em outros testes realizados na sequência do teste que disparou o evento investigado. Deve-se considerar inclusive os resultados de monitoramento ambiental no período considerado;
- e) Se os controles negativos e positivos estão de acordo com o esperado;
- f) Se os meios de culturas e/ou reagentes utilizados estavam corretos e a sua armazenagem antes do uso;
- g) A integridade do recipiente contendo a amostra;
- h) As condições de armazenamento da amostra desde a amostragem até o uso no teste;
- i) Se o tempo entre a amostragem e a realização do teste estava dentro do tempo suportado pelos estudos prévios;
- j) Se as condições de incubação foram satisfatórias; e
- k) Se o microrganismo isolado e identificado, motivo do resultado fora de especificação, pode auxiliar na investigação da causa raiz.

É extremamente importante que esta verificação (*check list*) não se restrinja a responder sim, não e não aplicável a cada item. Evidências da verificação devem ser registradas como a citação dos documentos checados, equipamentos verificados, vidrarias conferidas, treinamentos e pessoas, cálculos refeitos etc. de forma que sejam asseguradas a integridade da verificação e a robustez da investigação.

Pode-se tirar fotografias das amostras e de todo material relevante utilizado no preparo e realização dos testes. Para os testes em andamento as fotografias deverão ser tiradas imediatamente após a leitura dos resultados dos testes de forma a documentar esta leitura.

Nesta etapa o analista deve ser entrevistado para confirmar o seu conhecimento para realizar corretamente o procedimento de análise. Durante a entrevista podem ser identificados também erros que o analista deveria ter informado ao supervisor (ou cargo equivalente) previamente. A entrevista deve ser registrada.

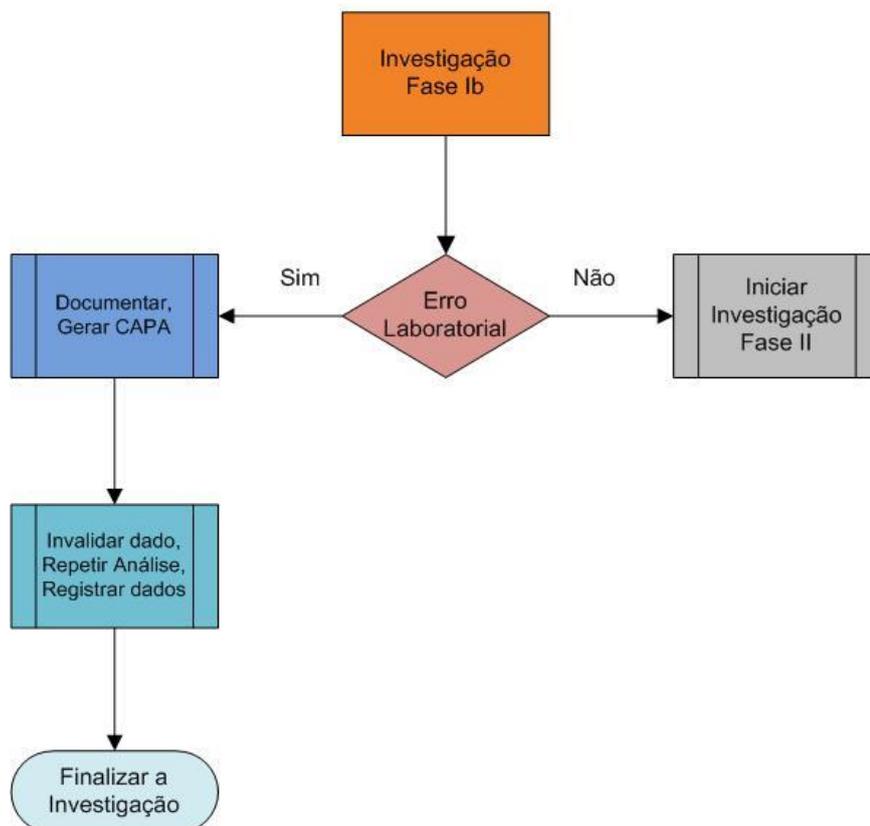
A determinação da causa raiz do resultado FDE pode ser confirmada pela reanálise das soluções retidas como parte da investigação laboratorial. Já em casos nos quais a causa raiz não tenha sido determinada assertivamente, mas hipóteses foram levantadas, testes adicionais devem ser realizados com o objetivo de tentar comprovar a hipótese formulada e com ela a determinação da causa raiz antes da confirmação do resultado FDE.

De regra, os erros laboratoriais devem ser raros, uma vez que erros frequentes podem transparecer a existência de problemas relacionados ao treinamento inadequado, à manutenção precária ou a calibração imprópria de instrumentos e equipamentos. Assim, ações corretivas devem ser tomadas para a prevenção da recorrência de resultados FDE.

Caso tenha sido evidenciado um erro no laboratório, os resultados FDE devem ser invalidados, e as análises repetidas. Em caso contrário, ou seja, quando não haja evidência clara de erro laboratorial, deve se iniciar uma investigação ampla incluindo a área de produção tal como descrito na Fase II. Outras áreas também devem ser consideradas para auxiliar na investigação como a engenharia, manutenção, pesquisa e desenvolvimento etc.

A figura 3 mostra o fluxo de investigação da fase Ib no laboratório.

Figura 3 – Fluxo de investigação (Fase Ib)



4.2. Fase II

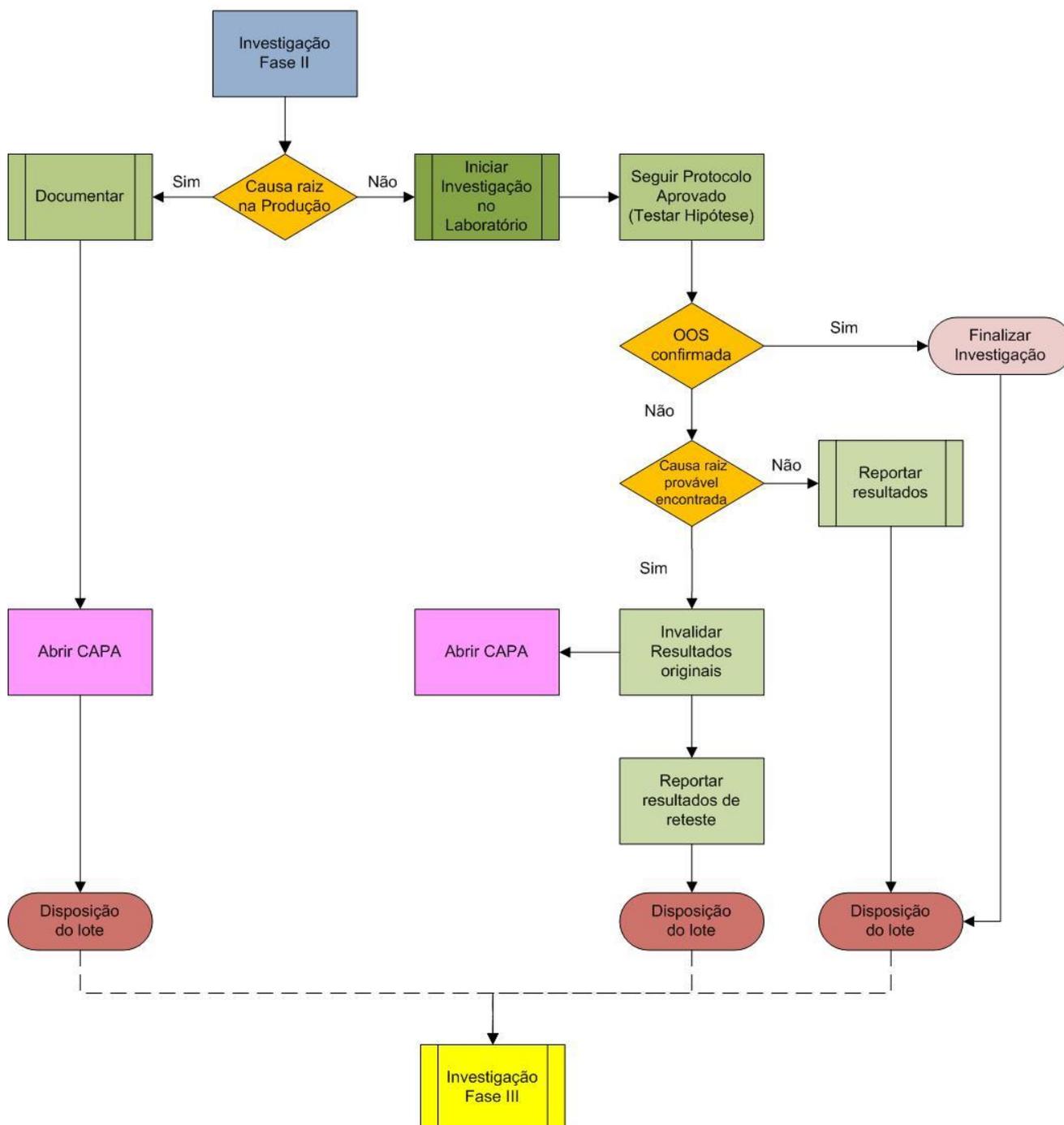
Quando a investigação na fase I identificou que a causa provável do resultado FDE não está associada ao laboratório inicia-se a Fase II. Da mesma forma que na fase I, esta fase deverá ser conduzida conforme instruções escritas e aprovadas e a partir de hipóteses, objetiva-se encontrar a possível causa raiz que subsidiará a tomada de ações corretivas e preventivas. Inicialmente deve-se investigar se a causa raiz do resultado FDE não está associada à produção, mas pode ser estendida ao almoxarifado, validação ou outra área envolvida.

Na investigação relacionada com a área de produção, o enfoque deve se voltar para a revisão dos procedimentos e registros de produção e de amostragem, além de incluir a possibilidade de realizar testes de laboratório adicionais para comprovação de hipóteses. A avaliação da possibilidade do impacto do resultado FDE em lotes já distribuídos também deve ser iniciada neste momento.

Toda a investigação deve ser totalmente registrada e documentada. Ou seja, toda documentação deve ser revisada, os testes efetuados, os registros avaliados. Tomadas de decisões e análises de risco devem fazer parte da documentação de suporte.

A figura 4 mostra o fluxo de investigação da fase II, incluindo investigação na produção.

Figura 4 – Fluxo de investigação (Fase II)



4.2.1. Revisão da Produção

Nessa fase, a investigação deve ser efetuada/gerenciada pela Garantia da Qualidade e envolver outros departamentos implicados como de produção, de desenvolvimento, da manutenção e da engenharia dentre outros. Nos casos em que diferentes etapas de fabricação são realizadas por terceiros, todas empresas potencialmente envolvidas devem ser incluídas na investigação.

Devem ser definidos os responsáveis pela investigação e o relatório final deve ser avaliado para determinar a possível causa do resultado FDE. A investigação da Fase II deve ser finalizada em um tempo pré-definido, além de ser aprofundada, detalhada, imparcial; bem documentada e tecnicamente embasada. O relatório final da investigação deve incluir:

- a) O motivo da investigação claramente descrito;
- b) Um sumário dos aspectos do processo de produção que podem ter causado o problema;
- c) O resultado da revisão da documentação de produção com a atribuição da provável causa (hipótese);
- d) Os resultados da revisão efetuada para determinar se o problema já ocorreu previamente e a descrição das ações corretivas e preventivas que foram tomadas na ocasião do fato;

Se a investigação nessa fase confirmar o resultado FDE e a causa raiz for determinada, a investigação pode ser finalizada e o produto ter sua disposição final definida. Entretanto a investigação a outros lotes que possam estar associados com a causa raiz deve ser finalizada. O reprocessamento de materiais deve obedecer às condições dispostas nas diretrizes de boas práticas de fabricação.

A determinação da causa raiz pode evidenciar inconsistência no processo de fabricação, incluindo problemas com a formulação, validação de processo, controles de qualidade entre outros. Em todos os casos, deve ser avaliado o impacto na consistência do processo produtivo e a avaliação sobre a necessidade de revisar sistemas, estudos de validação e controles necessários. Ações corretivas e preventivas devem ser propostas, aprovadas, implementadas e monitoradas.

4.2.2. Testes laboratoriais adicionais

Concomitantemente ou após a investigação na produção, podem ser realizados testes laboratoriais adicionais para testar hipóteses. Somente em caso de averiguações sobre uma hipótese documentada da causa do resultado FDE é que se deve realizar retestes ou reamostragens (como por exemplo, erros na diluição e mau funcionamento de um instrumento).

Esses testes devem fazer parte da investigação do laboratório e devem ser efetuados para confirmar ou descartar uma possível causa raiz, dessa forma devem envolver apenas as soluções originais. Não é aceitável efetuar novos testes sem uma hipótese documentada com intenção aleatória de achar a causa.

Os testes adicionais devem estar descritos em protocolos de testes ou plano de reanálise/reteste/reamostragem previamente aprovados pela Garantia da Qualidade e os objetivos de cada teste definidos claramente.

4.2.2.1. Plano de reanálise, reteste ou reamostragem

Deve haver um plano para as reanálises, retestes ou reamostragens realizadas nas Fases I e II, para os casos em que a causa raiz do resultado FDE não tenha sido identificada. O plano deve envolver: a descrição desses novos testes; a aprovação da unidade/garantia da qualidade antes do início da investigação; detalhamento da hipótese que originou os novos

testes; a definição de quais amostras serão retestadas; o procedimento dos testes e; como os dados serão tratados e avaliados.

Essa parte da investigação (reanálises/retestes/reamostragens) não pode ser usada para substituir resultados analíticos originais, mas somente para confirmar ou descartar uma provável hipótese.

4.2.2.1.1. Reanálise ou Reteste

O reteste, ou reanálise, pode ser considerado caso não tenham sido identificadas falhas no laboratório ou a causa raiz do resultado FDE durante a investigação nas etapas de produção. Quando disponível, a amostra utilizada para o reteste deve ser a mesma que originou o resultado FDE. Para compostos líquidos, a amostra para reteste pode ser tomada da amostra original do produto e para compostos sólidos, pode ser uma quantidade adicional tomada da amostra preparada para o teste originalmente.

Caso não haja quantidade disponível, a reamostragem deve ser discutida com a Garantia da Qualidade.

O reteste deve ser realizado quando a investigação indicar mau funcionamento em determinado equipamento/instrumento ou para identificar problema no manuseio da amostra, como por exemplo, um erro na diluição. As decisões para reteste devem ser baseadas no objetivo da análise e devem ser justificadas tecnicamente. É importante considerar no plano de reteste a inclusão de um analista diferente daquele que efetuou o teste original e possuir, no mínimo, qualificação e experiência semelhante no teste em questão.

Não é aceitável a execução de retestes até um resultado “dentro da especificação” ser obtido, descartando-se desta forma o resultado FDE sem justificativa. O número máximo de retestes a serem realizados em uma amostra deve estar em procedimento e sempre deve ser baseado em princípios técnicos estatisticamente válidos (alguns guias sugerem 5, 7 ou 9 preparações de amostras independentes). O número de retestes não pode ser reajustado (ser diferente do procedimento ou do plano). A empresa deve determinar o destino do lote após o número determinado de retestes ter sido efetuado, ou seja, se deve ou não ser descartado.

Caso um erro no laboratório tenha sido identificado, os resultados do reteste irão substituir o resultado original, que deve ser rastreável. Isto é, os dados originais devem ser retidos, assim como a justificativa pela decisão tomada deve ser registrada. Estes dados devem incluir: data, nome/cargo (função/departamento) e assinatura do pessoal envolvido, relato das discussões, comentários dos supervisores (ou cargos equivalentes) e a conclusão.

Caso não tenha sido identificado erro no laboratório, não há razão para os resultados dos retestes substituírem o resultado original. Todos os resultados devem ser relatados e considerados nas decisões finais quanto à disposição do lote.

4.2.2.1.2. Reamostragem

A reamostragem deverá ser evitada uma vez que novas variáveis serão introduzidas na investigação. Esta deverá ser tecnicamente embasada e formalmente aprovada pela Garantia da Qualidade. Ocasões em que a reamostragem possa ocorrer envolvem: amostra totalmente consumida durante o teste inicial, contaminada no laboratório, perda (derramada/espalhada/recipiente quebrado), amostra instável etc.

Enquanto o reteste se refere a uma nova análise da amostra original, a reamostragem envolve outras amostras utilizando-se unidades tomadas por meio do plano de amostragem

original, isto é, amostragem dos mesmos volumes retirados inicialmente. Amostragens em volumes (embalagens) diferentes do lote deve ser justificada e aprovada. Uma nova amostragem no lote pode ser necessária uma vez que pode ter sido identificada falha na amostragem original.

A reamostragem deve ser efetuada pelo mesmo procedimento utilizado na amostra original, a não ser que a investigação demonstre que o procedimento de amostragem original utilizado seja inadequado. Neste sentido, se a avaliação dos dados da investigação aponte para uma amostragem original imprópria ou não representativa, um novo método de amostragem deve ser desenvolvido, documentado e aprovado pela Garantia da Qualidade.

4.2.3. Considerações sobre ensaios microbiológicos

Uma vez que alguns ensaios microbiológicos geralmente apresentam seus primeiros resultados entre uma e duas semanas após a preparação e início das análises, e após o produto ser completamente manufaturado, há a necessidade de delinear algumas particularidades nas investigações de resultados microbiológicos FDE.

É importante avaliar as condições dos testes cuidadosamente e determinar quais são os limites entre as áreas de amostragem e manufatura. A definição deve ser estabelecida para se determinar se um ou mais lotes foram impactados.

A investigação no laboratório e na área de produção deve ser aprofundada e definir claramente as hipóteses e as responsabilidades na realização das investigações. Inicialmente não se deve descartar nenhuma possibilidade de causa raiz. Nessa etapa é recomendado que se utilizem ferramentas da qualidade para auxiliar no levantamento das possíveis causas raízes (*Brainstorm*, *Ishikawa* etc.). Assim deve-se incluir, dentre outros:

- A definição de uma hipótese a ser investigada;
- A identificação do microrganismo e as suas possíveis fontes de contaminação e suas compatibilidades com os tipos de microrganismos encontrados. As identificações devem ser em nível de espécie;
- A confiabilidade do fornecedor das cepas padrões de microrganismos;
- A qualidade do meio de cultura, seu método de preparação, fornecedor, histórico de esterilização;
- *Status* de validação, qualificação e limpeza dos equipamentos, instrumentos e utilidades utilizadas;
- Resultados, limites e dados de tendência do monitoramento ambiental das áreas de teste, de suporte e áreas produtivas;
- Limpeza e manutenção dos ambientes de testes;
- Dados de eficácia dos desinfetantes utilizados;
- Eventos não usuais que podem ter potencial impacto na análise;
- Os registros de desvios e de intervenções de manutenção.

Devido à variabilidade dos resultados microbiológicos, não se deve limitar a investigação a um lote específico. A ampliação da revisão incluindo os dados de lotes anteriores e posteriores deve ser considerada. Especial atenção deve ser tomada sobre os lotes posteriores, que porventura possam apresentar tendência de resultados FDE e evidenciar desvios de qualidade maiores.

As justificativas para realizar retestes e reamostragens devem ser igualmente bem definidas, registradas e tecnicamente embasadas, uma vez que testes microbiológicos normalmente necessitam de mais de uma semana para serem realizados.

Qualquer decisão ou justificativa deverá ser feita com embasamento técnico por meio de análise de risco e devidamente formalizada. Essa deverá ser revisada à medida que novas informações sobre o evento tenham sido adquiridas.

4.2.4. Considerações sobre Estudo de Estabilidade

Os resultados FDE envolvendo estudo de estabilidade deverão prontamente ser investigados. Pode-se utilizar o mesmo fluxo de entendimento desse guia. Casos de resultados fora de tendência devem ser investigados, entretanto não serão cobertos por esse guia.

4.3. Fase III

Se o lote é rejeitado ainda é necessária investigação para determinar se outros lotes foram afetados e abertura de CAPA. Nessa fase é feito o relatório final de investigação. Deve haver a revisão completa da investigação efetuada na produção e no controle de qualidade.

Para a conclusão da investigação todos os resultados devem ser avaliados. Deve haver um relatório contendo um sumário das investigações efetuadas e uma conclusão detalhada. Caso não tenha sido possível a determinação da causa raiz, uma causa raiz mais provável pode ser sugerida.

O impacto do resultado FDE em outros lotes, nos estudos de estabilidade que estão sendo conduzidos, na validação do processo e nos procedimentos de análise deve ser avaliado pelo Controle de Qualidade e pela Garantia da Qualidade. Ações corretivas e preventivas apropriadas devem ser adotadas e deve ser definida a disposição destes lotes.

Se o lote for rejeitado não há limite para realização de outros testes que objetivem a determinação da causa raiz, de forma que ações corretivas possam ser implementadas. Todavia a decisão de rejeição de um lote não pode ser revertida com a justificativa de resultados de novos testes.

5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

A equipe multidisciplinar envolvida na investigação, gerenciada pela Garantia da Qualidade, é responsável pela interpretação dos resultados da investigação. Deve-se utilizar uma abordagem estatística para se determinar o resultado da investigação. A abordagem depende do tipo de teste, da amostra e do objetivo da amostragem. Para comprovar uma hipótese todos os resultados individuais obtidos no reteste devem atender as especificações.

Deve-se tomar cuidado com o uso de valores médios, pois além de mascararem a variação dos resultados individuais, o valor médio poderá atender as especificações e conduzir a uma interpretação errônea do resultado final. Assim, o uso de valores médios depende sobretudo do tipo de amostra e do seu propósito, não podendo ser utilizada quando se deseja medir a variabilidade dentro do mesmo produto. Desta forma, no contexto da fase de investigação do resultado FDE não se deve utilizar a média dos resultados originais, dos retestes ou mesmo dos resultados dos testes obtidos na nova amostragem. Todos os resultados individuais de todos os testes realizados devem ser incluídos no relatório de investigação.

No caso de testes adicionais efetuados durante uma investigação de resultados FDE (reteste ou reamostragem), não é apropriado incluir o resultado do teste original aos obtidos no reteste ou na amostragem. Isso poderá mascarar a variabilidade entre os resultados individuais.

Não é usual que, numa série de análises com métodos validados, os resultados sejam muito diferentes entre si. Caso isso aconteça, estes valores são considerados discrepantes, podendo ser derivados de desvios dos métodos descritos ou resultantes da variabilidade da amostra.

Um resultado inicial FDE não necessariamente significa que o lote falhou e deve ser rejeitado. Deve haver uma investigação e seus resultados, que podem incluir resultados de retestes e reamostragens, devem ser interpretados sob a ótica da análise de risco para avaliação sobre a disposição do lote.

Quando uma causa raiz é encontrada e o resultado FDE é invalidado, o resultado não deve ser usado para avaliar a qualidade do lote. A invalidação de um resultado somente pode ser efetuada com todas as observações documentadas que provam que o resultado não era válido.

Nos casos que o resultado FDE é confirmado, deve haver avaliação da qualidade do lote do produto (e de outros lotes que possam estar associados a mesma falha) para a sua rejeição. Dessa forma a investigação de resultado FDE deve ser ampliada para a investigação de falha do lote, devendo ser estendida a outros lotes e outros produtos que possam estar associados a esta falha.

Nos casos de investigação inconclusiva, ou seja, sem determinação da causa raiz na Fase I e Fase II, não há base científica para invalidar o resultado FDE e afirmar que o teste apresenta resultados satisfatórios. Igualmente, um resultado FDE encontrado na primeira análise não necessariamente significa que o lote foi reprovado e deve ser rejeitado.

Todo resultado FDE deve ser investigado e registrado, incluindo neste âmbito os dados da investigação da Fase I e II para uma decisão sobre liberação do lote com uma análise robusta do cenário. Esta análise deve considerar:

- Se os resultados foram pontuais ou anômalos e os retestes robustos;
- Se as investigações no laboratório e na produção (e outras áreas) não indicaram eventos e nenhuma variação que pudessem indicar falhas;
- Se o histórico do processo e do produto não demonstrou tendências;
- Se todos os resultados estatisticamente válidos dos retestes estavam dentro da variabilidade do método utilizado (e dentro da especificação).

No mesmo cenário, quando a investigação é inconclusiva, ou seja, a causa raiz não foi encontrada e as hipóteses levantadas não confirmaram o resultado FDE, deve ser determinada uma causa mais provável pela Garantia de Qualidade, com a participação das demais áreas envolvidas na investigação.

Qualquer decisão que opte pela liberação do lote para a comercialização, deve ocorrer somente após uma investigação robusta e que demonstre que o resultado FDE não afeta a qualidade do produto (resultado não confirmado). Os resultados de monitoramento de controles em processo, dentre outros, podem levar à conclusão de que o resultado FDE não reflete a real qualidade do lote. No caso de dúvidas (conclusões e resultados não robustos) deve-se sempre considerar o princípio da precaução e o lote ser rejeitado.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
- BRASIL. RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos. Brasília, 09 dez. 2014.
- BRASIL. RDC nº 34, de 07 de agosto de 2015 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos.
- ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. *FDA Guidance For Industry*, outubro de 2006. *Investigating Out-of-specification (OOS) Test Results For Pharmaceutical Production*. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/71001/download>>. Acesso em: 22 fev. 2022.
- REINO UNIDO. *MHRA Out-of-specification & Out of Trend Investigations*. Oct. 2017. Disponível em: <<https://www.gov.uk/government/publications/out-of-specification-investigations>>. Acesso em: 22 fev. 2022

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