camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditoría

De elementos clave del sistema de calidad

Quím. Farm. Natalia Guelfi

Quím. Farm. Eleonora Scoseria

2023

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

CONVENCIONAL / MÍNIMO

- Auditorías anuales
- Seguimiento anual
- Poco énfasis en la formación del auditor
- Alto % de CAPA orientadas a re capacitar
- Auditorías de proveedores basadas en posibilidad de realizarlas

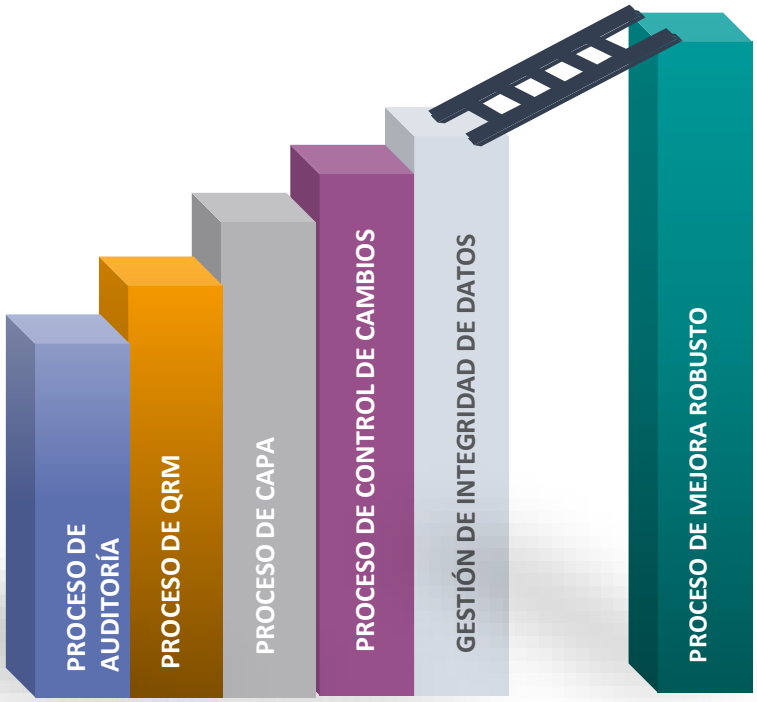
- Auditoría a nuestros procesos de:
  - auditoría
  - QRM
  - CAPA
  - Control de cambios
  - Integridad de datos

DESEABLE

- Frecuencia basada en riesgo (interna y proveedores)
- Seguimiento basado en riesgo
- Énfasis en la formación del auditor
- Auditoría minuciosa del proceso de auditoría

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

PROPUESTA PARA SALTAR LA BRECHA



- AUDITAR PROCESO DE AUDITORÍA
- AUDITAR PROCESO DE QRM
- AUDITAR PROCESO DE CAPA
- AUDITAR PROCESO DE CONTROL DE CAMBIOS
- AUDITAR GESTIÓN DE INTEGRIDAD DE DATOS
- PROCESO DE MEJORA ROBUSTO

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos el proceso de auditoría

- Auditores
  - Formación, competencias y experiencia: claramente establecidas?
  - Cuentan con tiempo para realizar la auditoría de forma eficaz?
    - Planificación
    - Preparación
    - Ejecución
    - Informe
    - Seguimiento de CAPA
  - Calificación inicial: formalizada?
  - Mantenimiento de la calificación: formalizada y realizada regularmente?
  - Supervisados?
    - Quién audita al auditor

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

EVALUACIÓN DE COMPETENCIAS DE AUDITORES																	CONCLUSIONES ¿Puede desempeñarse en el rol indicado?	
Evaluación / Competencia[1]			Inglés Técnico		GMP		Herramientas informáticas		Formación en auditorías		N°[2] de auditorías como: observador		co-auditor		líder			
Función	**Nombre**	**Cargo actual**	N Rq[3]	N Re	N Rq	N Re	N Rq	N Re	N Rq	N Re	N Rq	N Re	N Rq	N Re	N Rq	N Re	Sí	No
Líder			3		4		3		4		N/E		3		N/E			
			3		4		3		4		N/E		3		N/E			
			3		4		3		4		N/E		3		N/E			
			3		4		3		4		N/E		3		N/E			
Co Auditor			2		3		2		3		2		N/E		N/E			
			2		3		2		3		2		N/E		N/E			
			2		3		2		3		2		N/E		N/E			
			2		3		2		3		2		N/E		N/E			
			2		3		2		3		2		N/E		N/E			

EVALUACIÓN REALIZADA POR	Nombre	Cargo	Fecha			Firma
		Dirección Técnica				

[1] Puntuar como 4 (excelente), 3 (muy bueno), 2 (bueno), 1 (pobre), 0 (nulo)
[2] En los últimos 2 años
[3] N Rq = Nivel requerido N Re = Nivel real N/E = No excluyente

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditoría: Calificación de auditores

- Calidad de los informes
  - Listas interminables de hallazgos u observaciones adecuadamente agrupadas?
    - Ejemplos.
      - 28 hallazgos --- 6 observaciones
      - 33 hallazgos --- 10 observaciones
  - Claridad de las observaciones y evidencias
  - Clasificación de hallazgos
  - Hay una evaluación global?
    - ¿Cuál es el criterio de aceptación o no del proveedor o sector?
    - **¿Qué pasa si no es aceptable?**
  - ¿Cuánto tiempo pasa entre auditoría e informe?
  - ¿Se comparte borrador de informe con el auditado?
  - ¿Los informes son revisados?
- ¿Quién audita normalmente el proceso de auditoría?

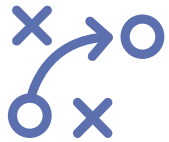
camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos el proceso de auditoría

- Frecuencia de auditorías internas y a proveedores
  - ¿Acorde a riesgo?
  - Si no es viable auditar en persona:
    - ¿se buscan alternativas?
      - Auditoría postal
      - Zoom
      - Referencias
      - Auditorías compartidas

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos el proceso de auditoría



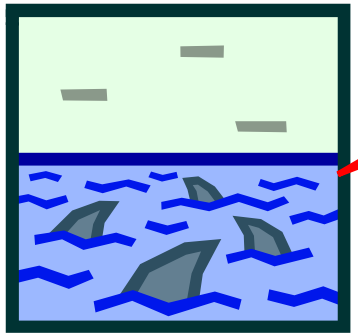
- Planificación
  - Es racional?
  - Se cumple?
    - Se termina auditando todo de apuro?
      - Justo antes de la próxima auditoría o de la inspección regulatoria?
  - Los tiempos dedicados a cada proveedor o sector son razonables?
  - Se audita en equipo en los casos que lo ameriten?
  - Se define claramente la referencia normativa?

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos el proceso de Quality Risk Management

Riesgo = Probabilidad x Severidad

- Peligro



SEVERIDAD ALTA

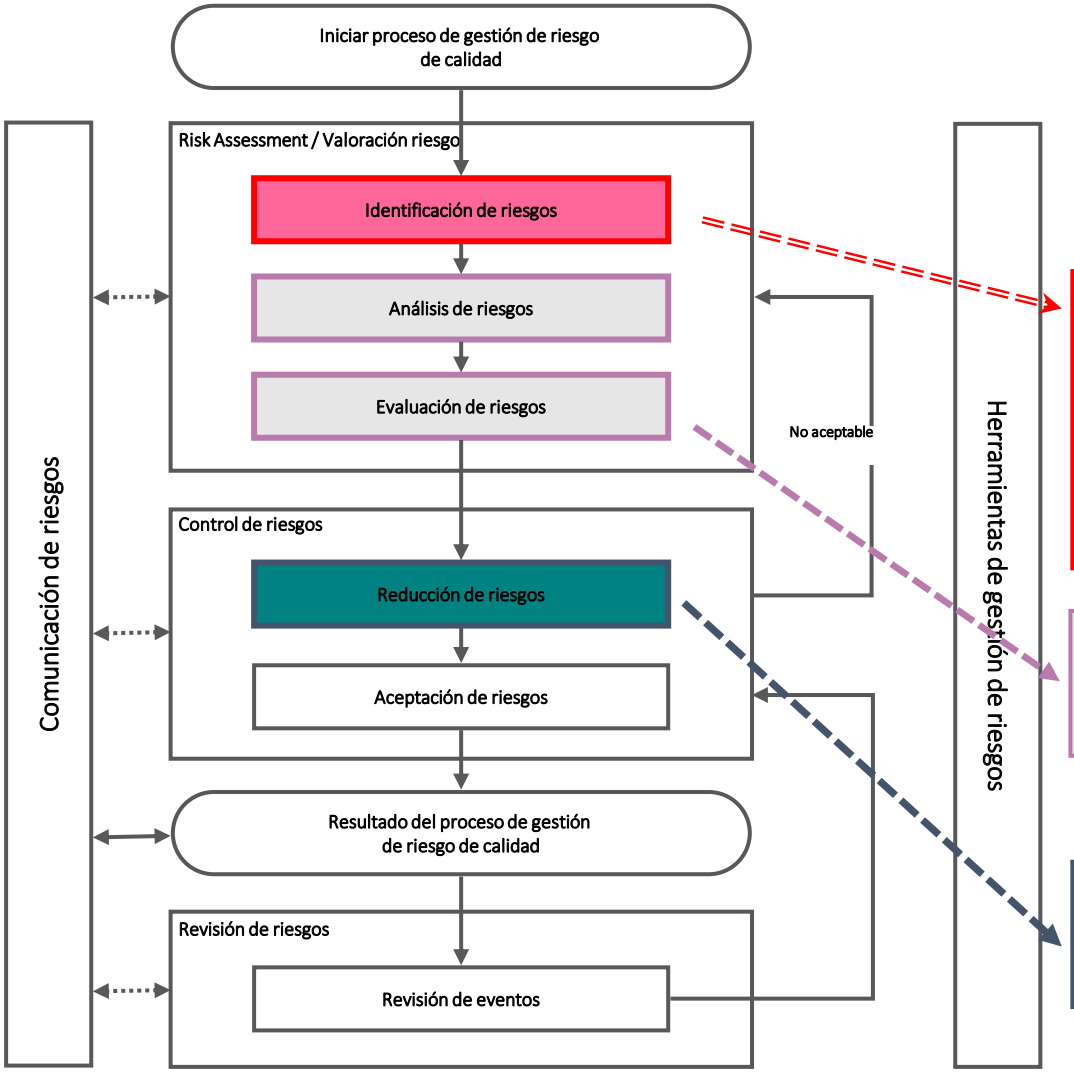
PROBABILIDAD BAJA

PROBABILIDAD ALTA

- Riesgo = Probabilidad x Severidad

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Gestión del riesgo de calidad



- Brainstorming
- Asignaciones básicas causa-efecto
  - Espina de pescado (Ishikawa)
  - Tabla de modo de falla / efecto
- Fault tree analysis
- Mapas de procesos
- Diagramas de flujo

- FMEA
- FMECA
- Risk ranking

- Sensores de proceso
- SOPs
- Optimización del flujo de datos

ICH Q9

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Índice de Prioridad de Riesgo (IPR – RPN) = O x S x ND

Parámetro	Rango	Nivel	Definición	Evaluación
Probabilidad de ocurrencia (O)	1-4	Baja	Poco probable que ocurra en circunstancias normales.	Aceptable
	5-6	Media	Puede ocurrir en algún momento.	Cuestionable / Inaceptable
	7-10	Alta	Probablemente ocurra.	Intolerable
Severidad (S)	1-4	Baja	Incumplimiento menor de GMP. Sin impacto a pacientes.	Aceptable
	5-6	Media	Incumplimiento significativo de GMP o impacto a pacientes.	Cuestionable / Inaceptable
	7-10	Alta	Incumplimiento muy significativo de GMP o daño a pacientes.	Intolerable
Probabilidad de NO detección (ND)	1-4	Baja	Probablemente se detecte.	Aceptable
	5-6	Media	Puede detectarse algunas veces.	Cuestionable / Inaceptable
	7-10	Alta	Poco probable que se detecte en la mayoría de las circunstancias.	Intolerable

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Riesgo para la definición de necesidad y/o frecuencias de auditoría

Esquema desarrollado con los colegas Christian Díaz, Inés Segade y Gwendy Xavier

	Servicios				Materias primas		Puntaje
	analíticos	**producción / almacenam.**	**calificación / calibración**	**consultoría**	**de fabricación**	**de acondicionam.**	
Severidad / Impacto	Analiza PT estéril	Fabrica PT aséptico			Activas biotecnológicas		10
					Ingrediente de PT estéril aséptico	Primario para producto estéril	10
		Fabrica PT estéril filtración		GMP	Ingrediente de PT estéril		9
	Analiza PT no estéril	Fabrica PT estéril terminalmente	Sistema de impacto directo	Regulatoria sanitaria	Activas no biotecnológicas	Elemento de dosificación	8
				Regulatoria ambiental	Ingrediente de PT no estéril	Secundario	7
	Analiza producto en proceso	Fabrica PT no estéril		Regulatoria laboral	No activas	Primario para producto no estéril	6
		Acondiciona PT	Sistema de impacto indirecto				6
	Analiza materia prima activa	Almacena PT / MP sensible a T					5
	Analiza materia prima inactiva	Almacena PT / MP no especialmente sensible a T	Sistema de no impacto				4

	Servicios				Materias primas		Puntaje
	analíticos	producción / almacenam.	calificación / calibración	consultoría	de fabricación	de acondicionam.	
Probabilidad de ocurrencia	Malos antecedentes	Malos antecedentes	Malos antecedentes	Malos antecedentes	Malos antecedentes y/o país de baja vigilancia sanitaria en el rubro	Malos antecedentes	10
					Broker que fracciona		8
					Maneja productos no farmacéuticos en las mismas instalaciones		8
	Antecedentes regulares	Antecedentes regulares	Antecedentes regulares	Antecedentes regulares	Antecedentes regulares	Antecedentes regulares	7
					Broker que no fracciona		
					Representante		5
	Certificación ISO 9000	Certificación ISO 9000	Certificación ISO 9000	Certificación ISO 9000	Certificación ISO 9000	Certificación ISO 9000	5
					Fabricante		4
	Antecedentes buenos	Antecedentes buenos	Antecedentes buenos	Antecedentes buenos	Antecedentes buenos	Antecedentes buenos	3
					País de alta vigilancia sanitaria en el rubro		3
	Certificación GMP	Certificación GMP OMS 92			Fabricante con certificación GMP para APIs o excipientes no adquiridos		2
	Acreditación	Certificación GMP OMS 2003	Acreditación		Fabricante con certificación GMP para APIs o excipientes adquiridos		1
	Antecedentes excelentes históricos y de auditorías previas	Antecedentes excelentes históricos y de auditorías previas	Antecedentes excelentes históricos y de auditorías previas	Antecedentes excelentes históricos y de auditorías previas	Antecedentes excelentes históricos y de auditorías previas	Antecedentes excelentes históricos y de auditorías previas	1

	Servicios				Materias primas		Puntaje
	analíticos	**producción / almacenam.**	**calificación / calibración**	**consultoría**	**de fabricación**	**de acondicionam.**	
Probabilidad de no detección	Analiza PT estéril	Fabrica PT estéril aséptico			No activas		10
	Analiza PT no estéril	Fabrica PT estéril filtración					10
		Fabrica PT estéril terminalmente					10
		Acondiciona PT					8
	Analiza producto en proceso	Fabrica PT no estéril			Activas biotecnológicas	Secundario	7
					Activas no biotecnológicas		7
	Analiza materia prima inactiva					Primario	7
				GMP			5
		Almacena PT / MP no especialmente sensible a T	Calificación	Regulatoria			5
	Analiza materia prima activa		Calibración				4
		Almacena PT / MP sensible a T					3

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos el proceso de Quality Risk Management

¿Dónde estamos?

PDA, Technical Report, 54 (2012)

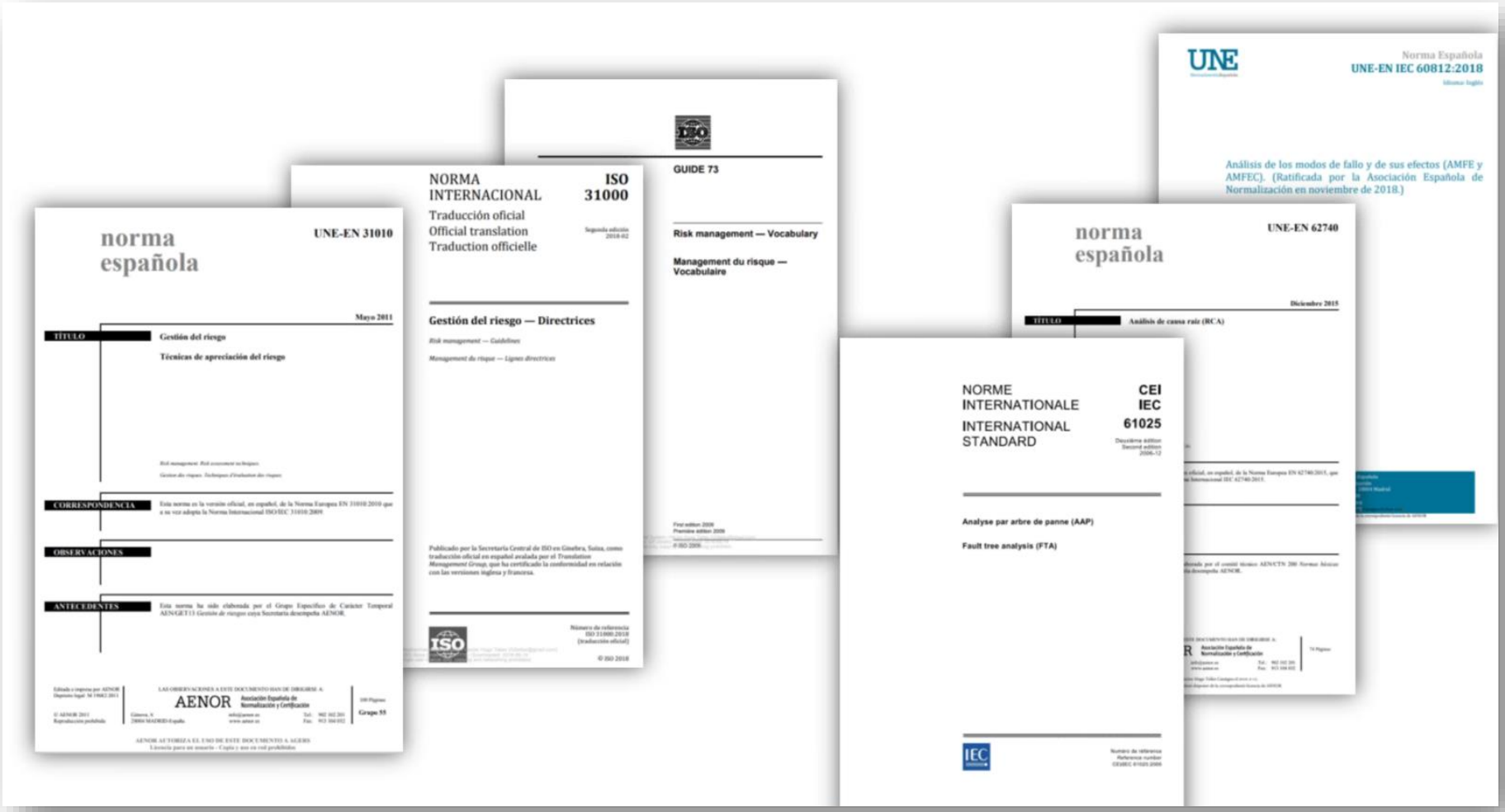
Grado	Nivel	Actitud	Conducta	Habilidades y Entendimiento
Escepticismo	Proceso Informal	Esperar que no sucedan problemas	Se vive en la cultura del miedo	Incompetencia inconsciente
Preocupación	Adecuación de la cultura y del Sistema de Calidad	Suposiciones de causas	Reactiva solo para apagar fuegos	Incompetencia Consciente
Entendimiento y Aplicación	Ejecución prospectiva y preventiva	Compromiso Activo	Toma de decisiones basada en Riego	Competencia Consciente
Gestión Robusta	Continua en todo el sistema de calidad	Inteligencia Operacional	Seguridad, bases de innovación y estandarización con toma de decisiones analizadas	Altamente consiente y con valores orientados a calidad

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

GESTION DE RIESGOS

"RETOS PRESENTES Y FUTUROS"

Héctor Hugo Téllez Cansigno
Dirección de Operaciones y Logística
Siegfried Rhein, S.A. de C.V.
hector.tellez@siegfried.com.mx



camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

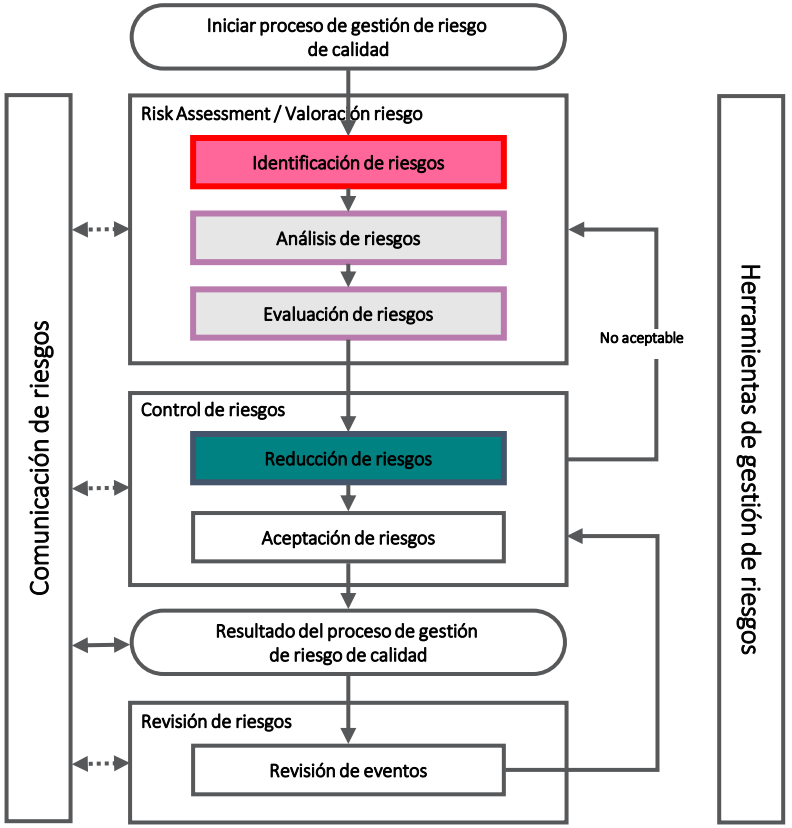
Auditemos el proceso de Quality Risk Management

- ¿Capacitamos en QRM?
- ¿Hay política / procedimiento / guía de QRM?
- ¿La formalidad de los estudios de riesgo es proporcional al riesgo?
- ¿Se usa en todo lo que se podría?
  - ¿Se evalúan los riesgos de integridad de datos?
    - ¿Se consideran las interfases entre sistemas y de papel a sistema?
- ¿Se aplica de manera sistemática?
- ¿Quién(es) hacen estudios de riesgo?
  - ¿Formación?
  - ¿Trabajo de equipo?

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos el proceso de Quality Risk Management

- ¿Se comunican los riesgos?
- ¿Se revisan los estudios de riesgo y sus conclusiones periódicamente?
- ¿Cuál es el criterio de revisión?
  - ¿Justo antes de la siguiente auditoría?

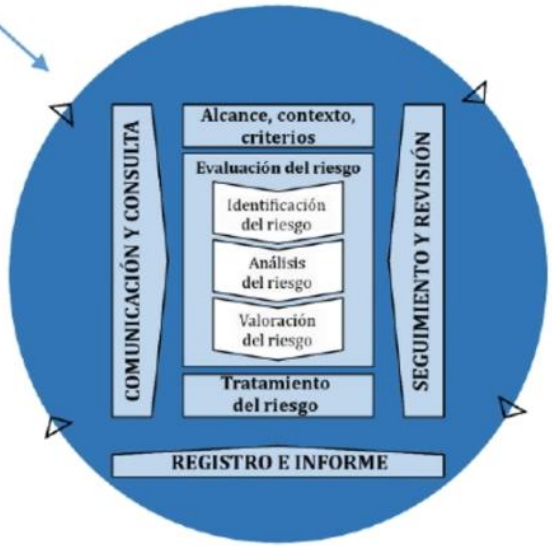


Modelo de Gestión de Riesgos

ISO-31000:2018

Principios (capítulo 4)

Marco de referencia (capítulo 5)



Proceso (capítulo 6)

GESTION DE RIESGOS

"RETOS PRESENTES Y FUTUROS"

Héctor Hugo Téllez Cansigno
Dirección de Operaciones y Logística
Siegfried Rhein, S.A. de C.V.
hector.tellez@siegfried.com.mx

SIEGFRIED RHEIN
CONCIENCIA POR LA VIDA

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

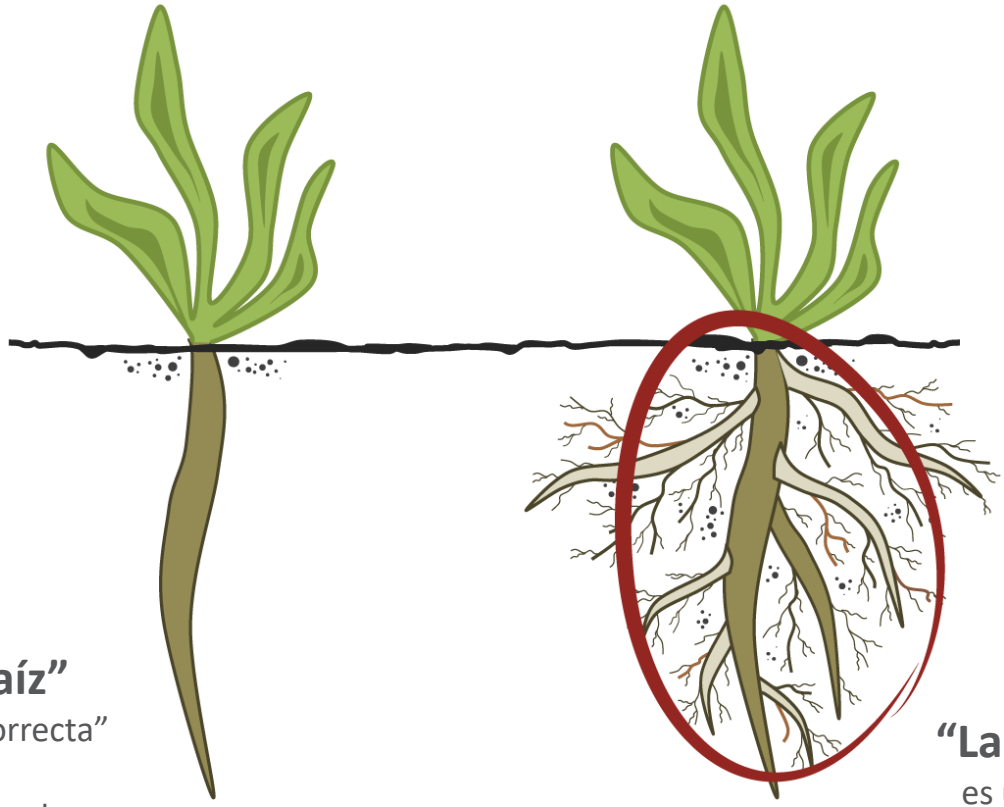
Auditemos el proceso de CAPA

- ¿Hay plazos para las investigaciones?
- ¿Se busca LA causa raíz o se hace un mapeo de causas?
- ¿Con qué frecuencia aparece el error humano y la falta de capacitación como causa?
- ¿Plazos de implementación de CAPA?
- ¿Cómo se evalúa la eficacia?

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Enfoque convencional

Mapeo de Causa



“Causa Raíz”

“respuesta correcta” pensar en un limitado grupo de opciones

“La Raíz”

es un sistema… de múltiples ramificaciones

Definiciones – Tipos de causa

Causa	Definición
Raíz	Factores causales que, de corregirse, evitarían la recurrencia de los mismos accidentes o accidentes similares. Las causas raíz son las causas subyacentes específicas, pueden ser razonablemente identificadas, la gerencia está en condiciones de corregirlas y se pueden desarrollar recomendaciones eficaces para corregirlas o prevenirlas [adaptado de Rooney & Vanden Heuvel, 2004].
Contribuyente	Un factor, situación o agente que acelera o intensifica la aparición del evento no deseado. La eliminación de la causa contribuyente, no impide que se produzca el evento no deseado.
Proximal	La acción más cercana en secuencia al evento no deseado. A veces se considera el evento “si no fuera por". Por ejemplo, el fuego no habría comenzado "si no fuera por" la chispa producida por encender un interruptor que encendió el combustible. A veces se puede escuchar la frase, "la paja que rompió la espalda del camello" – o la gota que derramó el vaso sería la causa proximal.

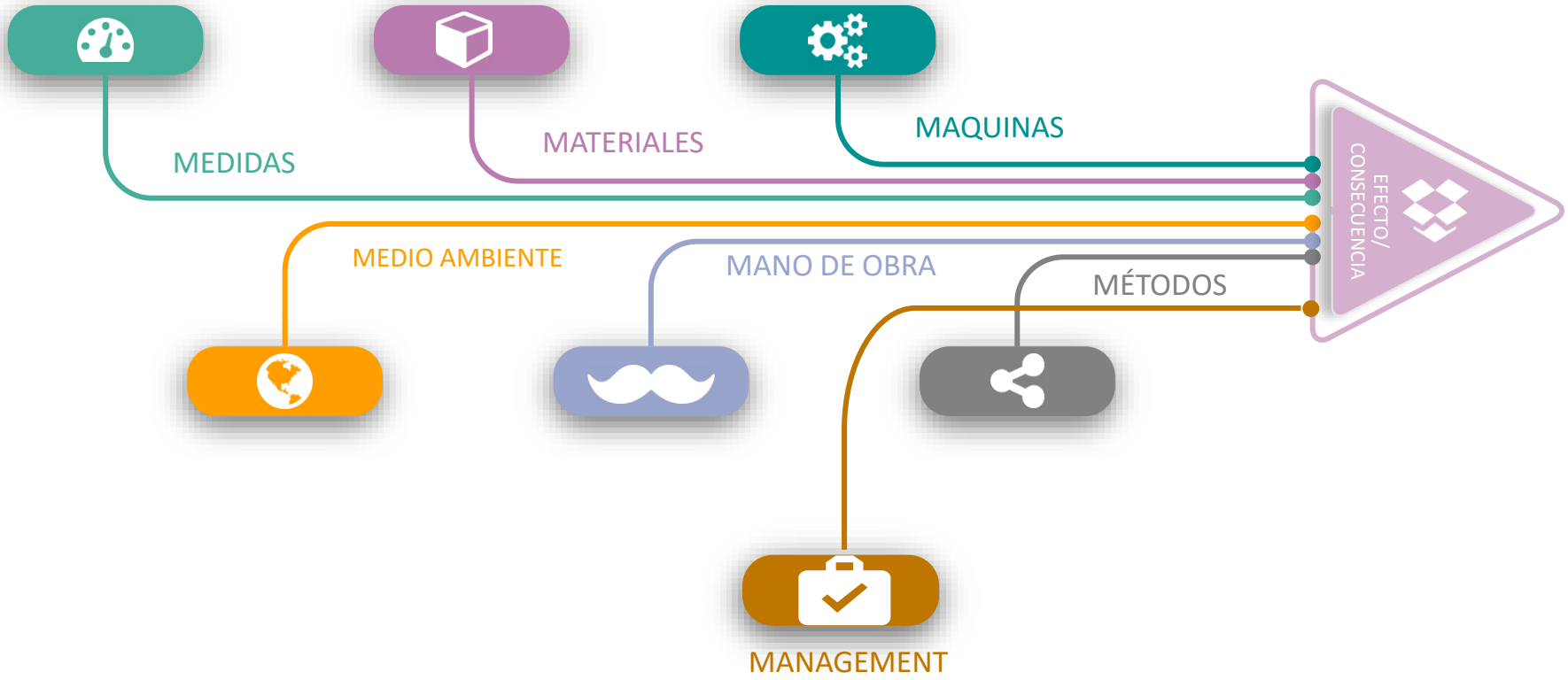
Adaptado de: Human Error? It is <u>not</u> a valid root cause! - James Vesper, PhD, MPH - Director, ValSource Learning Solutions

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Algunas estadísticas internacionales

- Un sitio de manufactura genera algo más de 1000 no conformidades / desvíos por año.
- 65 % se suele clasificar como “error humano” ya sea como causa principal o contribuyente.
  - En el pasado más del 85 % se clasificaba como error humano.
- Si las personas repiten los mismos tipos de error en los mismos escenarios es un problema del sistema.
  - Los problemas del sistema son responsabilidad de la gerencia.
- Deming estimaba que el error humano era responsable por 10 % o menos de los desvíos de proceso.

"Human Error" Deviations: How You Can Stop Creating (Most Of) Them, By Ben Locwin, Ph.D. Pharmaceutical Online, October 9, 2017


MEDIDAS
MATERIALES
MAQUINAS
EFECTO/
CONSECUENCIA
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MÉTODOS
MANAGEMENT

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Conceptos

- "Catalogar" o "asignar causa" no alcanza como cumplimiento.
- El cumplimiento regulatorio implica:
  - haber investigado exhaustivamente los factores causales del error o defecto
  - identificar y determinar causas probables
    - Haber usado alguna herramienta:
      - 5 Por qué
      - Ishikawa
      - Factores humanos
      - Árbol de fallas
      - Otros

"Human Error" Deviations: How You Can Stop Creating (Most Of) Them, By Ben Locwin, Ph.D. Pharmaceutical Online, October 9, 2017

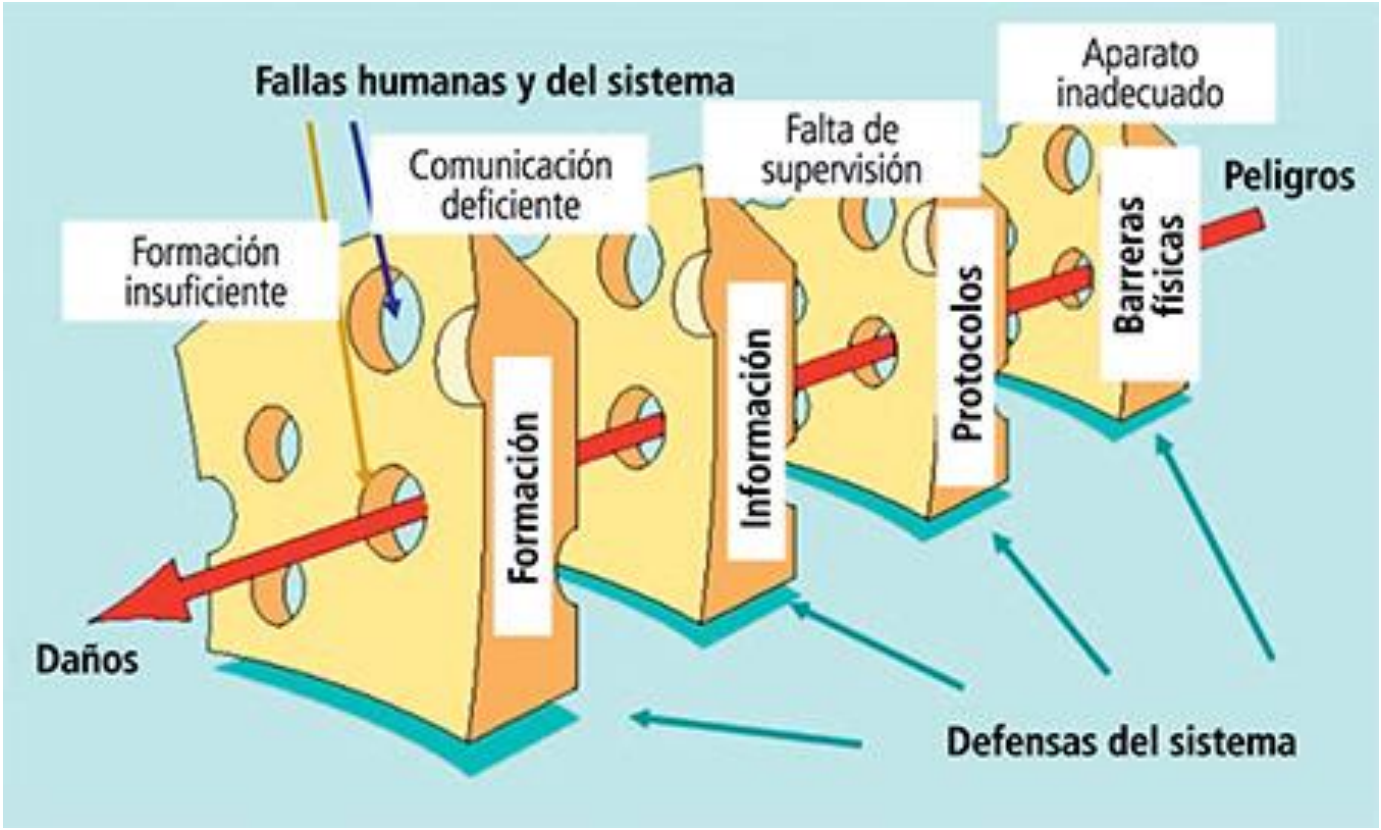
camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

- El tiempo para llegar a asignar la causa NO es un buen indicador / métrica.
  - Indicadores mucho mejores son:
    - la disminución de los desvíos totales a lo largo del tiempo.
    - la no repetición de desvíos / causas.
    - la disminución del % de desvíos asociados a error humano o falta de capacitación en el total de desvíos.

"Human Error" Deviations: How You Can Stop Creating (Most Of) Them, By Ben Locwin, Ph.D.
Pharmaceutical Online, October 9, 2017

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Factores humanos – queso suizo



https://www.slideshare.net/Farmacia_AS_Poniente/gestin-de-riesgos-amfe-seguridad-del-paciente

Table 4.1.1-1 Human Factors Matrix

	Unintentional Act	Intentional Act
Thinking Errors	**Procedure Gap** Error caused by gaps in rules stating what tasks should be performed and by whom, e.g., lack of or inadequate standard operating procedures (SOPs) **Knowledge Gap** Error caused by knowledge gaps in how to perform a task, e.g., lack of or inadequate training	**Fraud** Violations caused by malicious intent to perform a fraudulent act, e.g., falsifying data for personal gain or avoid personal pain
Action Errors	**Attention Failure** Error caused by taking the wrong action, e.g., unfocused state of mind or a frequently performed action goes wrong or multitasking or aggressive deadlines **Memory Failure** Error caused by taking no action, e.g., failure to perform a routine task due to forgetting its place in the sequence	**Misconduct** Violations caused by knowingly ignoring procedures or controls due to misplaced priority, e.g., ignoring established controls to compensate for aggressive target or time pressure

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Tipos de error

Error	Definición
De comisión	Estos errores implican realizar incorrectamente una tarea específica, como agregar el material incorrecto a un contenedor, girar la válvula de la manera incorrecta o tomar la acción incorrecta durante una emergencia.
De omisión	Estos errores se producen cuando no se realiza una acción que debería haberse realizado. Por ejemplo, no enviar a revisión todos los documentos necesarios, no calibrar un instrumento antes de la fecha de vencimiento requerida o no tomar una muestra en un momento crítico.
Intencionales	Estos eventos deliberados e intencionales ocurren cuando una persona sabe lo que se debe hacer, pero no lo hace. Por ejemplo: tomar un atajo no autorizado / saltearse un paso o violar un procedimiento.

Adaptado de: Human Error? It is <u>not</u> a valid root cause! - James Vesper, PhD, MPH - Director, ValSource Learning Solutions

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Por qué hay tanta proporción de “error humano”

- **Es rápido y fácil.** Se necesita tiempo, recursos y expertise para hacer una investigación en profundidad. Como escribe la profesora de ingeniería aeronáutica del MIT Nancy Leveson: "Cuanto menos se sepa de un accidente, más probable será que se atribuya a un error humano" [Leveson, 2011, p.37].
- **Las investigaciones comienzan demasiado tarde.** Las "horas de oro" son las primeras 12-24 horas después de que ocurra un incidente. A menudo, las investigaciones son impulsadas más por la necesidad de cerrarlas en un plazo de 30 días, por lo que el verdadero trabajo de investigación comienza una semana más o menos antes de la fecha límite. Esto significa que la evidencia puede haberse perdido o que los involucrados han olvidado detalles críticos y sutiles.
- **Por lo general, hay una persona al final de la cadena de fallas.** Este es el individuo desafortunado (o grupo de individuos) que están presentes cuando la causa proximal desencadena el error. Todos los factores latentes pueden haber existido, pero esa última acción o decisión en particular es lo que hace que todo salga mal. El mantenimiento puede haberse retrasado, por lo que el equipo se mantiene andando mediante un “patchwork” de correcciones temporales. En un momento aleatorio (y por lo general el peor posible), ocurre algo que cataliza la falla y el personal que está presente en ese momento recibe la culpa.

Adaptado de: Human Error? It is <u>not</u> a valid root cause! - James Vesper, PhD, MPH - Director, ValSource Learning Solutions

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Por qué hay tanta proporción de “error humano”

- **Las personas son vistas como poco confiables y negligentes.** Este tipo de declaración se basa en una variedad de sesgos tales como sesgo de atribución donde las personas están juzgando a otros sin ningún hecho o soporte sustancial.
- **Cultura de culpabilizar.** Si la primera pregunta de la gerencia es, "¿Quién lo hizo?", es muy probable que alguien sea culpado por el fracaso. Otra pregunta que a veces se hace es "¿quién es responsable de eso?" Si se hace esa pregunta, es probable que la gerencia quiera profundizar en descubrir los factores (y los que están en puestos de responsabilidad) que pueden estar involucrados.
- **Sesgo de retrospectiva.** Esto a menudo se combina con una cultura de culpa. Este sesgo es evidente cuando alguien dice: "¡Deberían haberlo sabido!" Cuando miras hacia atrás desde un fracaso, es fácil juntar las piezas que apuntan a la gente. "¿Por qué no fueron más cuidadosos? Si no hubieran tomado ese atajo, todo habría estado bien". Nadie parece querer entender por qué se tomó ese atajo. (Uno de los enfoques contrarios al sesgo de retrospectiva es reconocer el concepto de racionalidad limitada que dice que cuando una persona toma una decisión, está limitada en el conocimiento, a menudo imperfecto, que tiene en ese momento en particular [Simon, 1982]).

Adaptado de: Human Error? It is <u>not</u> a valid root cause! - James Vesper, PhD, MPH - Director, ValSource Learning Solutions

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Por qué hay tanta proporción de “error humano”

- **Ignorar señales anteriores.** Estos son los “casi accidentes" que un programa SYSO sólido busca y sobre las que toma medidas: "No hubo lesiones ni daños esta vez, pero, piensen en lo que podría haber sucedido. ¿Cómo podemos evitar que esto vuelva a suceder en el futuro?”
- "Normalización / naturalización de la desviación." Esta fue una de las razones que contribuyeron al del desastre del transbordador espacial Challenger en 1986 y que fue descrito por la socióloga Diane Vaughn (1996). Las personas se acostumbran a un evento no deseado (la desviación) cuando no hay efectos negativos significativos, por lo que la desviación se acepta como un evento "normal". Pero luego cuando las circunstancias cambian ligeramente, hay un resultado trágico. (La explosión del Challenger fue causada por un “O-ring“ defectuoso; los ingenieros habían visto evidencias del problema antes, pero como no había causado problemas graves fue evaluado como una desviación sin importancia.)
- **Miedo a decir la verdad a los que mandan.** El “elefante en la habitación” que nadie quiere señalar. Tal vez se culpó del incidente a un técnico que estaba haciendo una tarea al final de un doble turno; habían estado trabajando durante 16 horas con descansos limitados. ¿por qué? ¿No hay gente suficiente? ¿por qué? ¿Restricciones de contratación? ¿por qué? A los gerentes se les dijo que recortaran el presupuesto pero mantener la productividad. ¿por qué…? Abordar este tipo de temas requiere una cultura organizacional donde haya seguridad psicológica para que las personas puedan ser honestas con los líderes.

Adaptado de: Human Error? It is <u>not</u> a valid root cause! - James Vesper, PhD, MPH

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Espectro de razones para las fallas asociadas al ser humano. Adaptado de Edmondson [2011].

Pasible de culpa ←----------→ Pasible de elogio

Desvío	Falta de atención	Falta de habilidad	Proceso inade-cuado	Tarea desafían-te	Proceso complejo	Incerti-dumbre	Testeo de hipótesis	Testeo explora-torio
La persona elige violar un proceso, procedi-miento o práctica prescrito	La persona se desvía inadverti-damente del procedi-miento o especifica-ción.	La persona no tiene los conocí-mientos, habilidades, capacidad o capacita-ción para realizar la tarea.	Una persona competente sigue procedi-mientos o instruccio-nes para un proceso inheren-temente defectuoso o incompleto.	Un individuo competente intenta una tarea demasiado difícil de ejecutar de forma fiable cada vez.	Un proceso compuesto por muchos elementos falla cuando se encuentra con nuevas interac-ciones.	La falta de claridad sobre los eventos futuros hace que las personas tomen medidas razonables con resultados no deseados.	Un experimen-to realizado para demostrar que una idea o diseño tendrá éxito, falla.	Un experimen-to llevado a cabo para ampliar el conoci-miento e investigar una posibilidad conduce a un resultado no deseado.

Adaptado de: Human Error? It is <u>not</u> a valid root cause! - James Vesper, PhD, MPH

Table XX. Suggested checklist for incorporating into deviation and complaint investigation procedures for use when human error is suspected. (O'Donnell interview, IVT 2010. Used by permission of K. O'Donnell.)

Questions to help establish whether the cause of the incident may be process, procedural, equipment, or environment related:	Yes	No	N/A	Comment
• Can manufacturing process or other work activity be considered to be robust, capable, and stable? • Have the necessary process and other validation studies been executed and completed? • Is the necessary equipment (including instrumentation) in place for executing the work activity correctly? • Have the necessary equipment qualification studies been executed and completed? • Is the manufacturing process or the concerned work activity formally proceduralized? • Are there up-to-date written procedures, guidance or policies for the work activity in place and do they provide sufficient detail so that this incident should not have occurred? • Are work instructions clearly written without ambiguity in what is required? • Is key terminology in procedures consistent? Are there documented materials for executing a work task available at the location in which the activity occurs, where relevant? *If the answer is **NO** to any of the above questions, the cause of the incident may not be human error; it may be related to one or more of the areas above.*				

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Cómo mejorar

1. Empezar por enunciar correctamente el hallazgo.
   - El operario transcribió el código de producción de manera errónea a partir de la información original.
   - Código de producción incorrectamente transcripto a la hoja de ruta el ddmmaa.
2. Aplicar POR LO MENOS una herramienta.

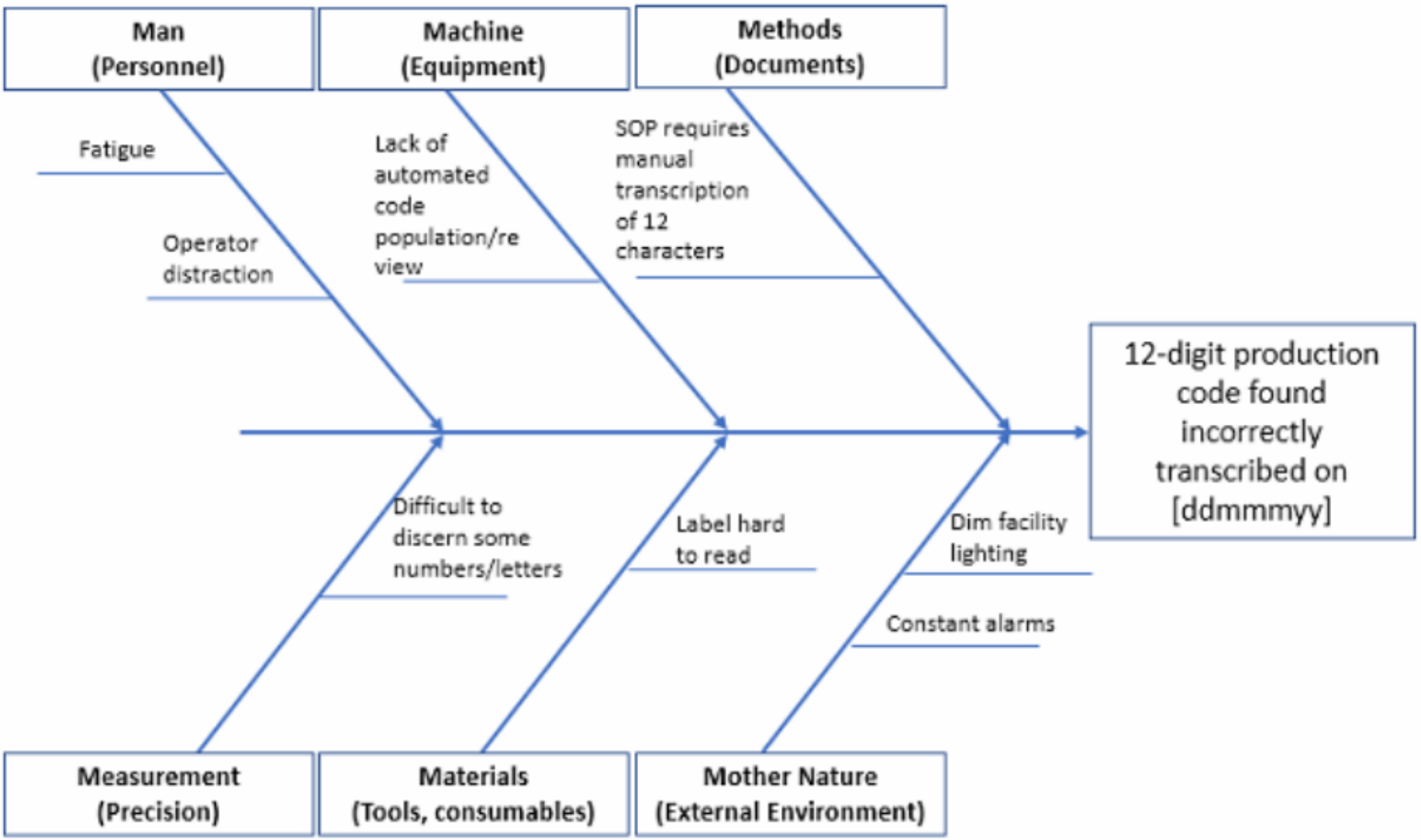
ENUNCIADO DEL PROBLEMA:			Código de producción incorrectamente transcripto a la hoja de ruta el ddmmaa
1.¿Por qué ocurrió?			Porque tiene 12 caracteres de largo y requerimos la transcripción manual.
¿Es esta la causa raíz?			
	Sí		Desencadenar acción correctiva.
	No	◯	Pasar al siguiente por qué.
2.A ¿Por qué tiene 12 caracteres de largo?			Porque siempre fue así.
¿Es esta la causa raíz?			
	Sí		Desencadenar acción correctiva.
	No	◯	Pasar al siguiente por qué.
2.B ¿Por qué exigimos la transcripción manual?			Porque no tenemos un sistema automático de ingreso de datos.
¿Es esta la causa raíz?			
	Sí		Desencadenar acción correctiva.
	No		Pasar al siguiente por qué.

Acortar códigos?
Eliminar este paso si no es imprescindible?

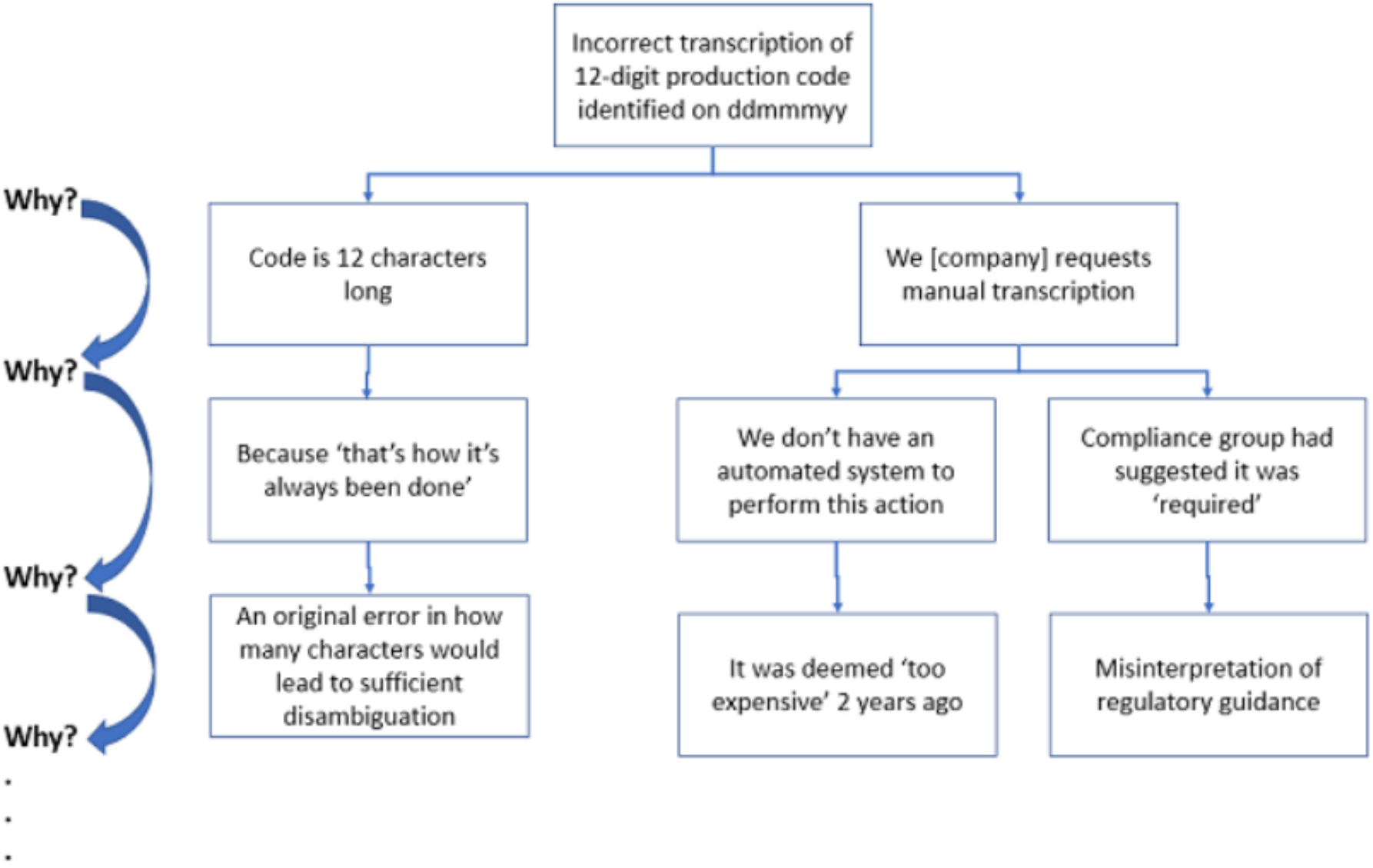
Adaptado de: "Human Error" Deviations: How You Can Stop Creating (Most Of) Them, By Ben Locwin, Ph.D. Pharmaceutical Online, October 9, 2017

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

"Human Error" Deviations: How You Can Stop Creating (Most Of) Them, By Ben Locwin, Ph.D. Pharmaceutical Online, October 9, 2017



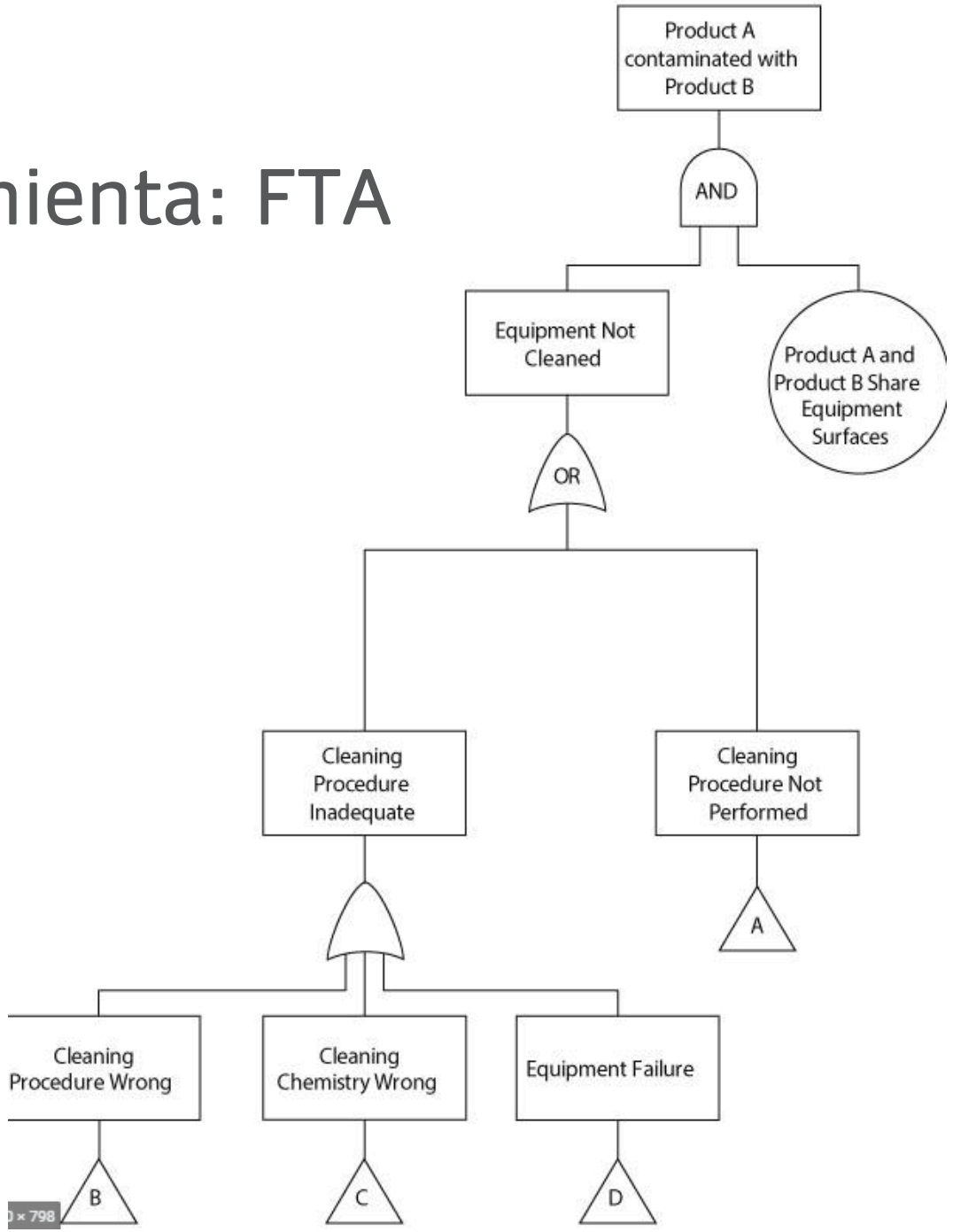
"Human Error" Deviations: How You Can Stop Creating (Most Of) Them, By Ben Locwin, Ph.D. Pharmaceutical Online, October 9, 2017

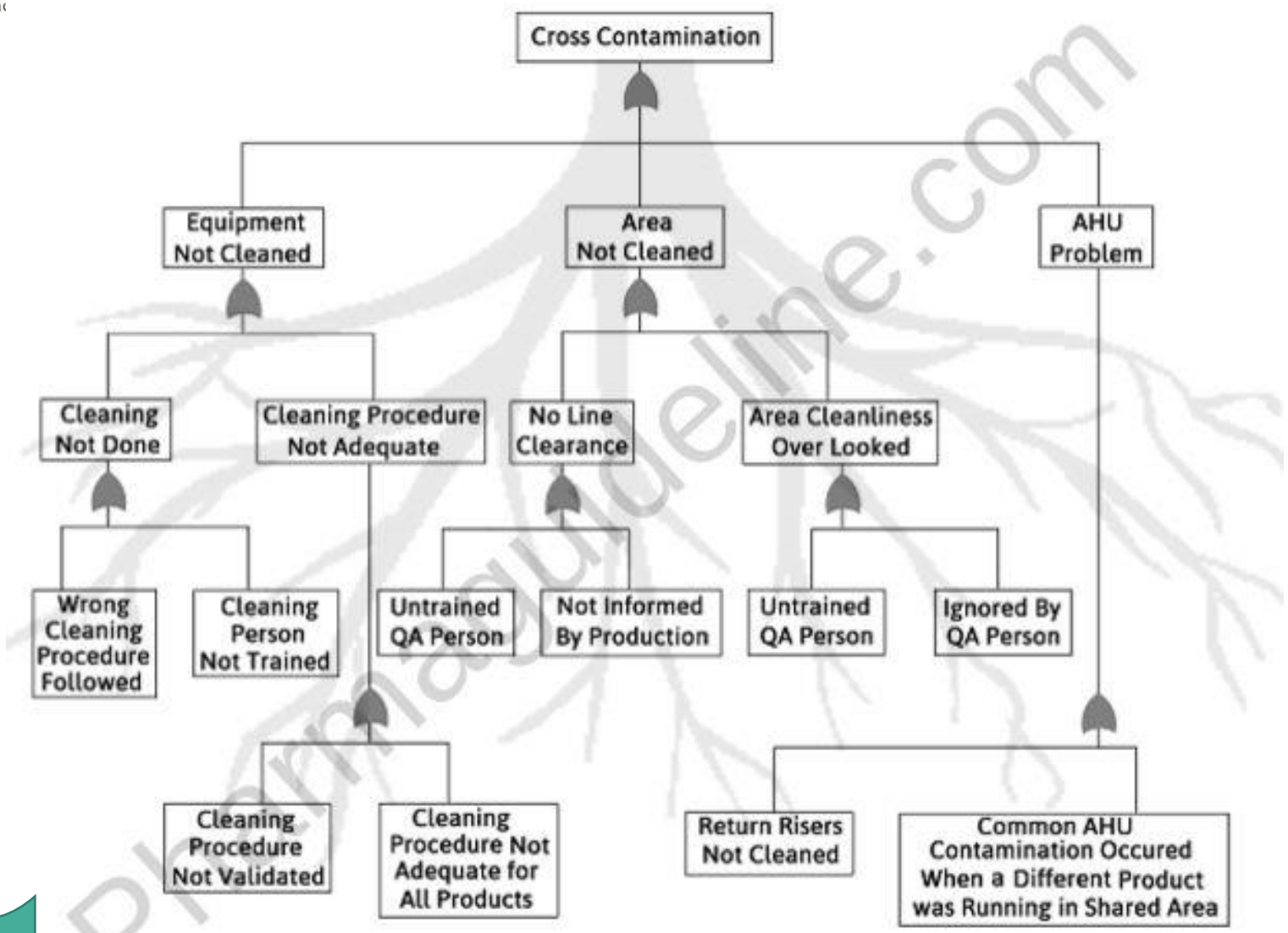


camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Otra herramienta: FTA

¿Alcanza?





A Fault Tree on Cross Contamination between Two Products

Más correcto

Pharmaguideline.com

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Otros ejemplos

- Ante numerosas enmiendas en los cálculos realizados en registros de producción, la gerente de área decidió capacitar al personal en aritmética.
- Sin embargo, el problema era más simple:
  - Teclas pequeñas
  - Manos enguantadas

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos el proceso de CAPA

- ¿Se hacen los análisis de causa o los seguimientos justo antes de las auditorías siguientes?
- ¿Hay una sistemática de seguimiento?
- ¿Es proporcional a riesgo?

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos el proceso de control de cambios

- Control de cambios
  - Como sistemática
  - Por convicción
  - Prospectivamente
- ¿Procedimiento aplicable?
- ¿Capacitación?
- ¿Abuso del “desvío planificado”?
- ¿Tratamiento acorde a riesgo?
- ¿Etapas completadas en tiempo y forma?

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Auditemos la gestión de integridad de datos

Conceptos y ALCOA+

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

FDA	• Si no está escrito nunca ocurrió. • En Dios confiamos, todos los demás que aporten datos.
Henry Ford	• Calidad significa hacer lo correcto cuando nadie está mirando.
Spencer Johnson	• Integridad es decirme la verdad a mí mismo. • Honestidad es decirle la verdad a otros.

Vijay Divecha – “Data Integrity”

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Concepto

- ✓La integridad de datos es la certeza de que los datos registrados son:
  - Exactos
  - Completos
  - Intactos
  - Mantenidos dentro de su contexto original, incluyendo la relación con otros datos registrados.
- ✓Aplica a datos registrados en forma electrónica, papel o en híbridos.

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Concepto

- ✓Asegurar la integridad de datos significa proteger los datos originales de:
  - Modificación accidental o intencional
  - Falsificación
  - Eliminación
- ✓La integridad de datos es cada vez más el foco de inspecciones y auditorías, especialmente después de casos de fraude detectados en inspecciones regulatorias en Asia.
- ✓Abarca un espectro de situaciones desde fraude intencional a malas prácticas involuntarias por falta de control adecuado.

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Causas de los problemas y desafíos de integridad de datos

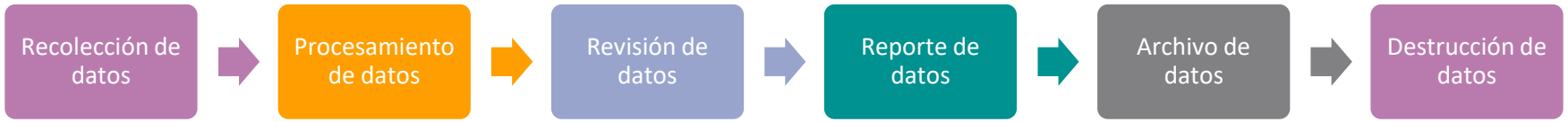
Causas desconocidas	Escasez de personal	Falta de personal. Excesiva presión.
	Cantidad antes que calidad	Los empleados pueden descuidar los niveles aceptables de calidad a los efectos de cumplir objetivos de productividad.
	Falta de conciencia	La capacitación inadecuada en GMP puede llevar a que consideren determinadas actividades como un fardo sin entender su relevancia en el marco de las GMP.
	Incumplimiento de los procedimientos	La capacitación ineficaz o inadecuada puede llevar a que no se respeten los SOPs y requisitos.
Causas conocidas	Intencional / Fraudulento	

Adaptado de: Vijay Divecha – “Data Integrity”

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Enfoque de ciclo de vida

- El cumplimiento con la integridad de datos comienza desde:
  - Desarrollo → Manufactura → Acondicionamiento → Distribución
- Implica mantener y asegurar la exactitud y consistencia a lo largo de:



Adaptado de: Vijay Divecha – “Data Integrity”

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

A · L · C · O · A/R

Atribuible

¿Quién realizó la acción y cuándo? Si el registro fue cambiado, ¿quién lo hizo y por qué?

Legible

Los datos deben ser registrados de forma permanente en soporte duradero y ser legibles.

Contemporáneo

Los datos deben ser registrados al momento de la ejecución de la tarea.

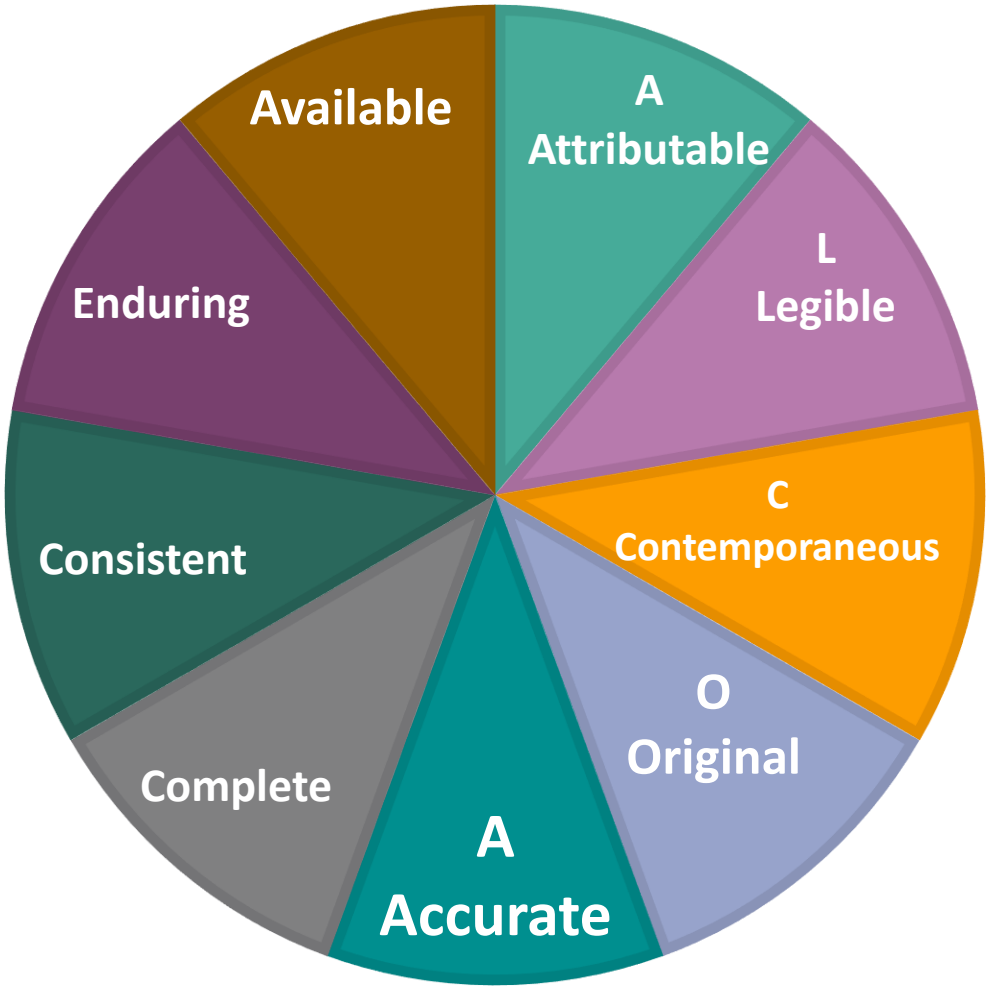
Original

¿Es original o copia fiel / verdadera?

Accurate / Riguroso

Sin errores. Refleja la realidad. Si hay errores se enmiendan adecuadamente.

ALCOA+


Available
A
Attributable
L
Legible
C
Contemporaneous
O
Original
A
Accurate
Complete
Consistent
Enduring

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Causas de los problemas y desafíos de integridad de datos

Causas desconocidas	Escasez de personal	Falta de personal. Excesiva presión.
	Cantidad antes que calidad	Los empleados pueden descuidar los niveles aceptables de calidad a los efectos de cumplir objetivos de productividad.
	Falta de conciencia	La capacitación inadecuada en GMP puede llevar a que consideren determinadas actividades como un fardo sin entender su relevancia en el marco de las GMP.
	Incumplimiento de los procedimientos	La capacitación ineficaz o inadecuada puede llevar a que no se respeten los SOPs y requisitos.
Causas conocidas	Intencional / Fraudulento	

Adaptado de: Vijay Divecha – “Data Integrity”

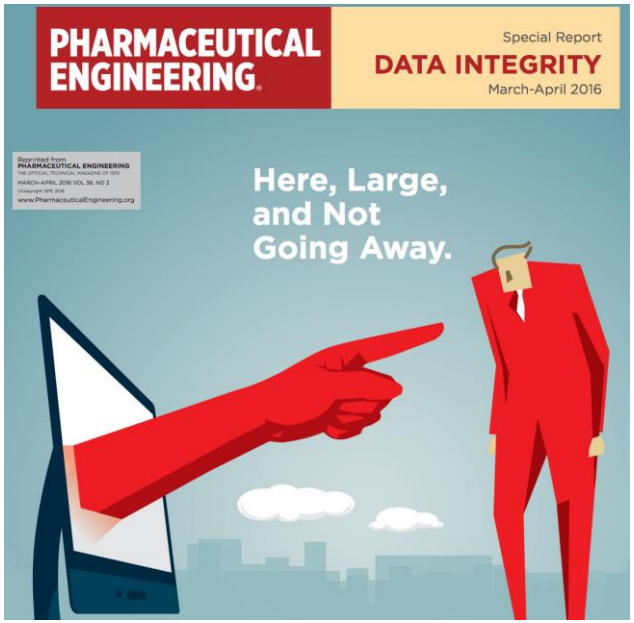


Table A Selected error rates in data entry

Scenario	Error Rate*	Researcher, Date
Expert typist	1%	Grudin, 1983
Student performing calculator tasks	1–2%	Melchers and Harrington, 1982
Entries in an aircraft flight management system, per keystroke; higher if heavy workload	10%	Potter, 1995

* Detected by second-person review

Table B Selected error rates in spreadsheet development

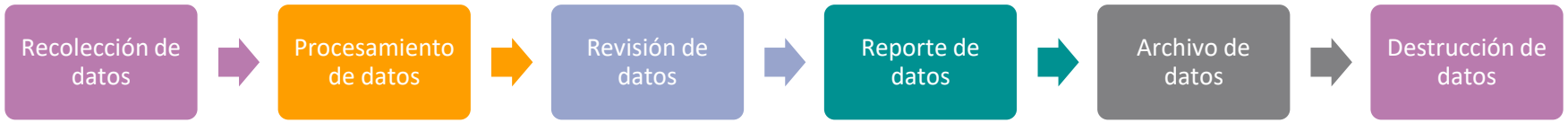
Summary	Error Rate*	Auditor, Date
50 spreadsheets audited; 0.9% of formula cells contained errors that would give an incorrect result	86%	Powell, Baker and Lawson, 2007
7 spreadsheets audited	86%	Butler, 2000
22 spreadsheets audited, only looking for major errors	91%	KPMG, 1998

* Percent of spreadsheets with detectable errors

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Enfoque de ciclo de vida

- El cumplimiento con la integridad de datos comienza desde:
  - Desarrollo → Manufactura → Acondicionamiento → Distribución
- Implica mantener y asegurar la exactitud y consistencia a lo largo de:



Adaptado de: Vijay Divecha – “Data Integrity”

Por qué auditar integridad de datos

1. Es clave para garantizar calidad del producto / seguridad del paciente.
2. Si no detecto los problemas en mis auditorías internas, seguramente los detecte una representada, un cliente o la autoridad regulatoria.

Licensed to Scoseria, Eleonora/Infodynamics S.r.l: Copying and Distribution Prohibited.

PDA
Parenteral Drug Association

Technical Report No. 84

Integrating Data Integrity Requirements into Manufacturing & Packaging Operations

Modelo de gestión de riesgos de integridad de datos

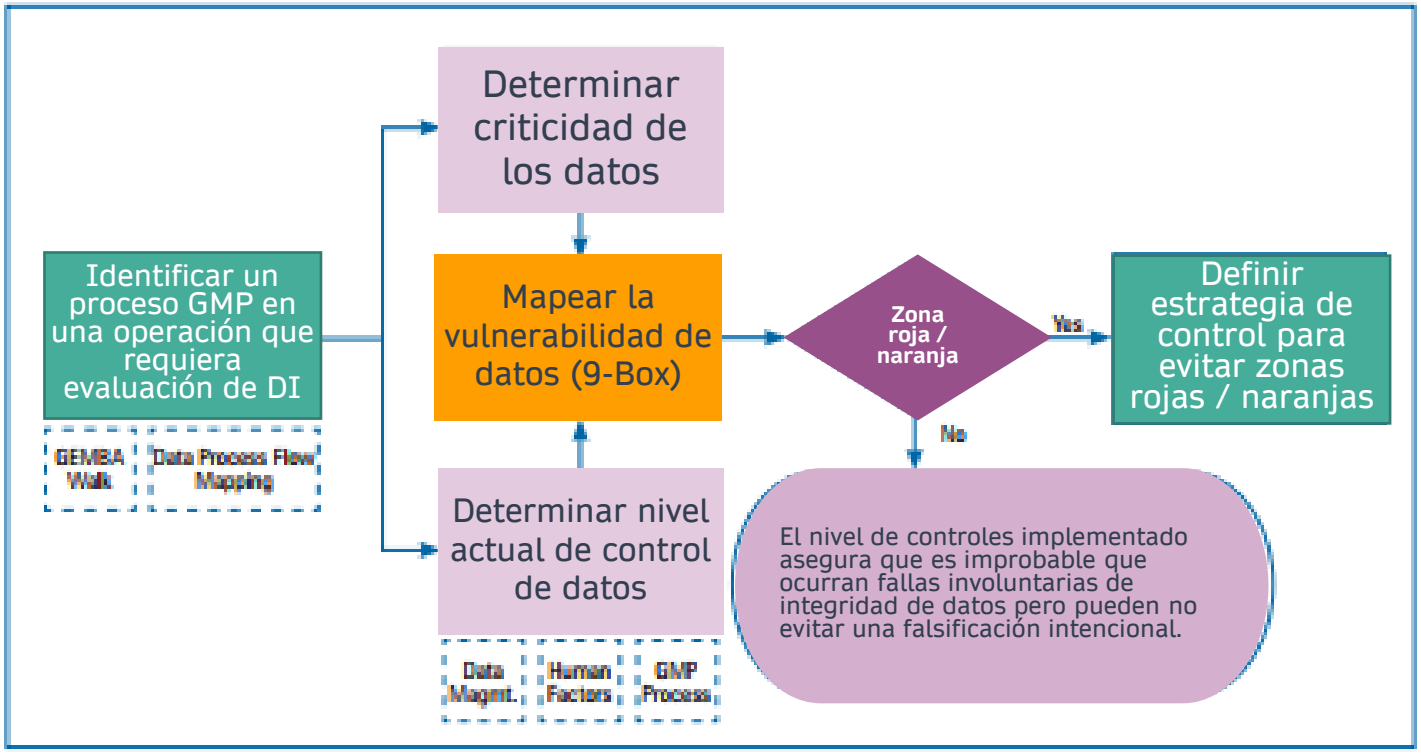


Figure 4.2-1 Data Integrity Risk Management Model

Criticidad de los datos

Criticidad	Definición
Alta	Uso previsto de los datos impacta directamente calidad y/o seguridad del producto: • Monitoreo de la calidad del producto y control de los procesos que pueden ser responsables de causar variabilidad durante la fabricación, liberación o distribución impactando atributos de calidad críticos, atributos críticos de materiales, parámetros críticos del proceso o los controles críticos del proceso, incluidos los que pueden estar vinculados con el dossier de registro del producto (cuando corresponda) • Monitoreo de seguridad de productos y control de procesos que garanticen una gestión eficaz de alertas de campo, recalls, quejas o eventos adversos
Media	Cuando el uso previsto de los datos se relaciona con atributos de calidad, atributos de materiales, parámetros de proceso, parámetros clave o controles de proceso que no son Atributos Críticos de Calidad (CQAs) / Procesos Críticos (CPs) / Parámetros Críticos de Proceso (CPPs) y pueden o no estar en el dossier de registro del producto. Esto incluye parámetros del proceso de fabricación que "pueden no estar directamente relacionados con los atributos críticos de calidad del producto, pero que necesitan estar estrictamente controlados para garantizar la consistencia del proceso"
Baja	Cuando el uso previsto de los datos es proporcionar evidencia del cumplimiento de las GMP en relación con monitoreo y control de procesos que no entran en la categoría Alta o Media.

Control de los datos

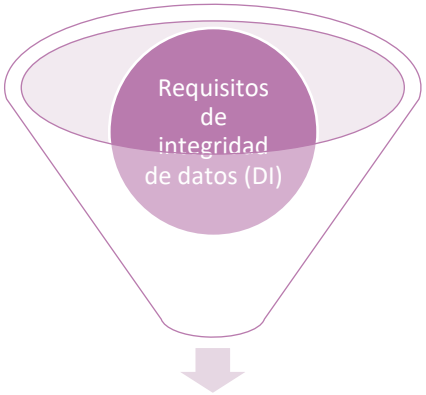
Nivel de control	Definición / Ejemplos
Alto	Alto grado de automatización de proceso validado; ciclo de vida de datos electrónicos (por ejemplo, captura, análisis, informe); intervención humana mínima
Medio	Híbrido: algunos procesos manuales; procesos semiautomáticos de ciclo de vida de los datos; interfaces de sistema parciales o ausentes
Bajo	Ciclo de vida de datos manual (por ejemplo, captura, transcripción, verificación de segunda persona); mediciones y pruebas del proceso manuales; procesos manuales con un alto grado de intervención humana.

		Nivel de control de datos		
		Alto	Medio	Bajo
Niveles de criticidad de datos	Alto	**Control de datos:** Se cuenta con un sistema implementado eficaz y validado (automático o híbrido) de captura y análisis de datos. **Criticidad:** CQA/CP/CPP con impacto sobre calidad y seguridad	**Control de datos:** Sistemas híbridos o captura manual de datos, análisis automático de datos limitado, transcripción manual de datos. **Criticidad:** CQA/CP/CPP con impacto sobre calidad y seguridad	**Control de datos:** Captura manual de datos, sin análisis automático de datos, transcripción manual de datos, foco en el testimonio del ingreso de datos por una segunda persona. **Criticidad:** CQA/CP/CPP con impacto sobre calidad y seguridad
	Medio	**Control de datos:** Se cuenta con un sistema implementado eficaz y validado automático de captura y análisis de datos. Más controles de los que se podría necesitar sobre la base de la criticidad de los datos. **Criticidad:** Procesos y parámetros de proceso que no son CQA/CP/CPP pero requieren control estrecho.	**Control de datos:** Sistemas híbridos o captura manual de datos, análisis automático de datos limitado, transcripción manual de datos. **Criticidad:** Procesos y parámetros de proceso que no son CQA/CP/CPP pero requieren control estrecho.	**Control de datos:** Captura manual de datos, sin análisis automático de datos, transcripción manual de datos, foco en el testimonio del ingreso de datos por una segunda persona. **Criticidad:** Procesos y parámetros de proceso que no son CQA/CP/CPP pero requieren control estrecho.
	Bajo	**Control de datos:** Se cuenta con un sistema implementado eficaz y validado automático de captura y análisis de datos. Más controles de los que se podría necesitar sobre la base de la criticidad de los datos. **Criticidad:** Cumplimiento de GMP que no cae en criticidad alta o media.	**Control de datos:** Sistemas híbridos o captura manual de datos, análisis automático de datos limitado, transcripción manual de datos. Más controles de los que se podría necesitar sobre la base de la criticidad de los datos. **Criticidad:** Cumplimiento de GMP que no cae en criticidad alta o media.	**Control de datos:** Captura manual de datos, sin análisis automático de datos, transcripción manual de datos, foco en el testimonio del ingreso de datos por una segunda persona. **Criticidad:** Cumplimiento de GMP que no cae en criticidad alta o media.

PDA—TR 84—2020

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Color	Vulnerabilidad de datos
Rojo	Significativa
Naranja	Moderada
Verde	Aceptable
Azul	Despreciable



Requisitos de DI para los cuales los controles se pueden diferenciar en función de la criticidad

7 categorías en las que los controles pueden ser diferenciados

Requisitos de DI para los cuales los controles son los mismos independientemente de la criticidad

No es posible la diferenciación; controles básicos que deberían ser parte de un sistema de calidad robusto:

- Controles de gestión de datos
- Control de factores humanos
- Controles de proceso GMP

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

	#	Categoría de control	Descripción resumida
Papel	1	Almacenamiento y acceso a registros en papel completados / archivados.	Cómo se controla el acceso. Quién tiene acceso.
	2	Generación y conciliación de documentos.	Controles asociados con la generación y conciliación de formularios para evitar el mal uso potencial.
Híbrido	3	Actividades manuales asociadas a registrar o transferir datos entre formatos en papel y electrónico.	Exactitud de los datos asociados con el registro manual de datos sin un segundo formato controlado, transcripción de datos manualmente registrados a un sistema electrónico controles asociados a una copia verdadera (papel a electrónico).
Electrónico	4	Controles de acceso para sistemas electrónicos	Se aplican diferentes niveles de control para asegurar el nivel de acceso correcto a los sistemas y registros electrónicos
	5	Revisión de rastro de auditoría	Implica tomar un enfoque basado en riesgo para identificar qué ítems del Audit Trail revisar como parte de los datos de cada lote y definir frecuencias y alcance para la revisión de Audit Trails de seteos de parámetros / configuración.
	6	Respaldo de datos electrónicos	Controles para asegurar el respaldo de datos crudos para que se mantenga disponible una copia de los datos para poder ser revisada en el formato original.
	7	Uso de datos electrónicos	Controles asociados al uso de datos crudos para generar reportes / registros y los controles asociados con la transferencia / migración de datos crudos a otra locación.

Áreas potenciales a auditar

1. Gobernanza de datos
2. Capacitación en integridad de datos
3. Tercerizaciones en tecnología de la información
4. Integridad de datos en sistemas informáticos
5. Archivo y disposición final de registros electrónicos
6. Planillas Excel
7. Integridad de datos en control de calidad
8. Registros en papel
9. Conservación de registros

Autoevaluación de Integridad de datos

1. Gobernanza de datos

Definiciones

- **Gobernanza de datos:** *La suma total de medidas para asegurar que los datos, sin importar el formato en el que sean generados, sean registrados, procesados, retenidos y usados para asegurar un registro completo, consistente y exacto a lo largo del ciclo de vida.*

Definiciones

- *La gobernanza de datos debería tener en cuenta:*
  - *La propiedad sobre los datos a lo largo del ciclo de vida*
  - *El diseño, operación y monitoreo de los procesos/sistemas a los efectos de cumplir con los principios de integridad de datos, incluyendo el control sobre los cambios intencionales y accidentales a la información.*
  - *La capacitación del personal sobre la importancia de la integridad de datos*
  - *La creación de un entorno de trabajo que facilite la visibilidad de errores, omisiones y resultados aberrantes.*

Wolfgang Schumacher, F. Hoffmann-La Roche Ltd. - Ensuring Data Integrity in the Pharmaceutical Industry - Mitigation of Risks - Nice, April 2016

Gobernanza de datos

- ***La alta gerencia es responsable de la implementación de sistemas y procedimientos que minimicen el riesgo potencial a la integridad de datos*** *y que identifiquen el riesgo residual usando técnicas de gestión de riesgos tales como las indicadas en ICH Q9.*
- *Los contratantes deberían asegurarse de que aspectos de propiedad de datos, gobernanza y accesibilidad son incluidos en los acuerdos técnicos.*
- *El contratante debería también llevar a cabo revisión de la gobernanza de datos como parte de su programa de evaluación de proveedores.*

Gobernanza de datos

- ✓ *La revisión rutinaria de datos debería evaluar la integridad de un conjunto de datos individual, el cumplimiento de las medidas organizacionales y técnicas establecidas y cualquier indicador de riesgo de datos (ej. Enmiendas de datos).*
- ✓ *La revisión periódica de las medidas de gobernanza de datos (ej. Auditoría) deberían evaluar la eficacia de las medidas técnicas y organizacionales establecidas y considerar también la posibilidad de actividad no autorizada.*
- ✓ *Los sistemas de gobernanza de datos deberían asegurar que los datos estén fácil y directamente accesibles a pedido de las autoridades nacionales competentes.*

Preguntas

- ✓ 1. Existen documentos de gobernanza de datos?
- ✓ 1.1 Se ha formalizado/difundido la política de DI?
- ✓ 1.2 Los documentos cubren ciclo de vida de datos?
- ✓ 1.3 Reflejan la responsabilidad gerencial?
- ✓ 1.4 Las fallas de DI se gestionan como desvíos?
- ✓ 1.5 Existen controles para DI en contratistas?
- ✓ 1.6 Los contratos con terceros contemplan DI?
- ✓ 1.7 Existe una política de sistemas informaticos?
- ✓ 1.8 Se ha hecho un estudio de riesgo de IT?
- ✓ 1.8.1 Se evaluaron riesgos de tercerizaciones IT?
- ✓ 1.8.2 Se evaluaron riesgos internos del depto IT?
- ✓ 1.8.3 Se evalua el riesgo de interfases IT?
- ✓ 1.8.4 Se evalua riesgo de ingreso manual de datos?
- ✓ 1.8.5 Todo ingreso manual evaluado por 2º?
- ✓ 1.9 El PMV contempla aspectos de DI?
- ✓ 1.10 Hay SOP para gestionar usuarios?
- ✓ 1.11 Se evaluó riesgo de criticidad de datos?
- ✓ 1.12 Hay SOPs de control de DI?
- ✓ 1.13 Se evalua efectividad de medidas de DI?
- ✓ 1.13.1 Se audita integridad de datos?
- ✓ 1.14 Existe una cultura de transparencia?
- ✓ 1.14.1 Cada uno es consciente de su rol?
- ✓ 1.15 La gerencia tiene claro el status de DI?

2. Capacitación en integridad de datos

Preguntas

- ✓ 2. Se capacita en DI?
- ✓ 2.1 Se capacita especialmente al personal clave?
- ✓ 2.2 Existe capacitación continua a todo nivel?
- ✓ 2.3 La inducción abarca DI?
- ✓ 2.4 Se capacita en docs. de gobernanza de datos?
- ✓ 2.5 Se capacita en conductas adecuadas y no?
- ✓ 2.6 Se asegura la capacitación DI de terceristas?
- ✓ 2.6.1 Se asegura terceristas conozcan política DI?

3. Tercerizaciones en tecnología de la información

Preguntas

- ✓ 3. Se tercerizan actividades relacionadas a IT?
- ✓ 3.1 Se auditan los proveedores de servicios IT?
- ✓ 3.1.1 La auditoría contempla específicamente DI?
- ✓ 3.2 Existe una lista de proveedores IT aprobados?
- ✓ 3.3 Existe acuerdo de calidad con proveedores IT?
- ✓ 3.4 Se capacita a proveedores en DI y política?
- ✓ 3.5 Los proveedores pueden acceder remotamente?
- ✓ 3.5.1 Se supervisa acceso remoto de proveedores?
- ✓ 3.5.2 Hay audit trail de acceso remoto?

4. Integridad de datos en sistemas informáticos

Preguntas

- ✓ 4.1 Se cuenta con lista de todo sistema GxP?
- ✓ 4.1.1 Incluye los PLCs y similares?
- ✓ 4.2 Se ha remediado los sistemas "legacy"?
- ✓ 4.2.1 Se definen medidas alternativas?
- ✓ 4.3 Se exige que todo programa GxP cumpla 21CFR11?
- ✓ 4.4 Se revisan los audit trails?
- ✓ 4.4.1 Frecuencia de revision riesgo dependiente?
- ✓ 4.4.2 Los audit trails muestran nombres propios?
- ✓ 4.4.3 Se imprime audit trails con el resultado?
- ✓ 4.4.4 Se trazan inequivocamente los cambios?
- ✓ 4.4.5 Audit trails revisados por DT/QP al liberar?
- ✓ 4.4.6 Personal que revisa audit trail entrenado?
- ✓ 4.4.7 Se revisa audit trails en autoinspecciones?

Preguntas

- ✓ 4.5 Hay SOP para sistemas que no almacenan datos?
- ✓ 4.6 Se restringe el borrado de archivos?
- ✓ 4.7 Se restringe el acceso a los sistemas?
- ✓ 4.8 Se revisan cambios a nivel de archivos?
- ✓ 4.8.1 Se documentan/informan las revisiones?
- ✓ 4.8.2 Los hallazgos se gestionan como desvios?
- ✓ 4.9 Se accede a cada programa con usuario y pwd?
- ✓ 4.10 El rol de admin es separado del rol de jefe?
- ✓ 4.11 Existe control de cambios formal en IT?
- ✓ 4.11.1 Se controla cambios de infraestructura?

Preguntas

- ✓ 4.11.2 Se controla cambios a programas?
- ✓ 4.11.3 Interviene QA en control de cambios de IT?
- ✓ 4.12 Los datos se almacenan inmodificables?
- ✓ 4.13 Se define que constituye datos crudos?
- ✓ 4.14 Se respaldan los datos incluidos crudos?
- ✓ 4.14.1 Hay chequeos de recuperacion de respaldos?
- ✓ 4.15 Hay procedimiento de retiro de sistemas?
- ✓ 4.15.1 Asegura preservacion de datos crudos?
- ✓ 4.15.2 Periodo de acceso previsto es acorde a GXP?
- ✓ 4.16 Hay SOP de recuperacion de desastres?

Preguntas

- ✓ 4.17 Hay disposiciones sobre medios removibles?
- ✓ 4.18 Se inhabilita la modificacion de fecha/hora?
- ✓ 4.19 Todo sistema GXP ha sido validado?
- ✓ 4.19.1 La validacion incluye todo 21CFR11?
- ✓ 4.19.2 La validacion fue en condiciones de uso?
- ✓ 4.19.3 Se validan las interfaces?
- ✓ 4.19.4 Luego de un update se verifica legibilidad?
- ✓ 4.19.5 Se reevaluan los sistemas post validacion?
- ✓ 4.20 Utiliza firma electronica?
- ✓ 4.20.1 El uso de firma electronica es adecuado?

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Control de acceso a sistemas electrónicos – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020

	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Acceso a sistemas electrónicos – Cómo	Identificación y autenticación (Usuario + contraseña)	Identificación y autenticación (Usuario + contraseña)	Contraseña / Cuenta de grupo basada en rol y acceso a la información
Frecuencia de cambio de password	Cada 90 días	Cada 180 días	Anualmente
Revisión periódica del acceso a las cuentas de usuario	Anualmente	Anualmente	Cada 2 años
Bloqueo de la cuenta luego de intentos repetidos de acceso	5 ingresos incorrectos	10 ingresos incorrectos	Nunca
Reciclado de passwords – reutilización de contraseñas	10 ci	5 ciclos	N/A

Ej. MES / ERP / Sartocheck

Ej. CIP

Ej. Control de cinta acondicionamiento secundario

El deslogueo automático también debería ser proporcional a riesgo

Por qué preocupa el uso de cuentas de login compartidas en sistemas computarizados?

- ✓ Una firma electrónica debe:
  - Ejercitar controles apropiados para asegurar que solo personal autorizado realiza cambios en los registros electrónicos.
  - Asegurar que las acciones son atribuibles a una persona invidual específica.

Comparación de registros en papel:

- ✓Si las acciones no son atribuibles a una persona específica, en un BPCR (Batch Production & Control Record) parecería que todos los datos fueron ingresados. Sin embargo, la identidad de quién ingresó y quién revisó estarían vacías.
- ✓La empresa no sabría si las personas no identificadas están autorizadas para realizar dicha tarea o no.

Qué busca un inspector respecto al audit trail

- ✓Sobre escritura
- ✓Corridas/secuencias abortadas
- ✓Cumplimiento cGMP de las pruebas/ensayos
- ✓Datos borrados/eliminados
- ✓Predatado (cambio de fecha para que figure como realizado previamente)
- ✓Adulteración de datos
- ✓Imposibilidad de modificar fecha/hora o zona horaria de cada equipo

Frecuencia de revisión del audit trail?

- ✓La FDA recomienda que los rastros de auditoría (Audit Trail) que capturan los cambios de los datos críticos se revisen al revisar cada registro electrónico y antes de la aprobación final del mismo.
- ✓La FDA recomienda la revisión rutinaria programada del rastro de auditoría en función de la complejidad del sistema y su uso previsto.

Gestión de riesgo para definir frecuencia de revisión de Audit trails

- ✓ Detectabilidad:
  - Siempre detectable – 0
  - Puede no detectarse – 1
- ✓ Severidad:
  - Datos altamente críticos – 10
  - Datos con impacto indirecto – 4
  - Datos de impacto despreciable – 1
- ✓ Probabilidad de ocurrencia:
  - Datos pueden ser modificados o borrados por usuarios – 10
  - Datos pueden ser modificados o borrados por Admin independiente – 2
  - Datos NO pueden ser modiciados o borrados – 1.

Table 5.3.5.1-1 ATRA Final Score and Frequency Review

Frequency of System Use	Needed Frequency of Audit Trail Review			
	0–10 Score	11–20 Score	40 Score	100 Score
Daily / Weekly	Event-based	Twice per year	Weekly	Batch-wise
Monthly	Event-based	Yearly	Monthly	Batch-wise
Less Than Monthly	Event-based	Every 2 years	Quarterly	Batch-wise

Table 5.3.5.2-1 Example of How ATRA Tool is Used to Score a Filter Integrity Tester

Audit Trail Element	Detectability Score	Severity Score	Probability Score	Final Score	Comments
Batch Setup Data element: Changes to recipes	1	10	2	20	***Detectability = 1***. Will not be detected by any other review during batch review process. ***Severity = 10***. If the recipe is modified, it can impact the result obtained, and potentially product quality. ***Probability = 2***. Operators do not have access to change set-points in recipes. ***Outcome –*** Audit trail review twice per year for changes to recipes is required, as the equipment is used daily.
Batch Run Data element: Changes to test result	0	10	1	0	***Detectability = 0***. The pass / fail result is part of the printout. ***Severity*** = 10. If the result is modified this can have a direct impact on product quality. ***Probability*** = 1. The result is generated automatically and it is not possible for any user to modify the result obtained. ***Outcome*** – An audit trail review is not required to check for changes to test results as it is not possible to change test results, and the data is part of the batch report.

Table 5.3.5.2-1 Example of How ATRA Tool is Used to Score a Filter Integrity Tester

Audit Trail Element	Detectability Score	Severity Score	Probability Score	Final Score	Comments
Batch Setup Data element: Changes to recipes	1	10	2	20	***Detectability = 1***. Will not be detected by any other review during batch review process. ***Severity = 10***. If the recipe is modified, it can impact the result obtained, and potentially product quality. ***Probability = 2***. Operators do not have access to change set-points in recipes. ***Outcome*** – Audit trail review twice per year for changes to recipes is required, as the equipment is used daily.
Batch Run Data element: Changes to test result	0	10	1	0	***Detectability = 0***. The pass / fail result is part of the printout. ***Severity*** = 10. If the result is modified this can have a direct impact on product quality. ***Probability*** = 1. The result is generated automatically and it is not possible for any user to modify the result obtained. ***Outcome*** – An audit trail review is not required to check for changes to test results as it is not possible to change test results, and the data is part of the batch report.
Batch Run Data element: Repeated or aborted tests	1	10	10	100	***Detectability = 1***. The operator can hide a printout from an aborted or rerun test which will not be detected. ***Severity = 10***. Failure to disclose all test results may have an impact on product quality. ***Probability = 10***. This is a manual operation, so a score of 10 is assigned. ***Outcome*** – A batchwise audit trail review is required to check for repeat tests or aborted runs not included as part of the batch data package.
System Configuration Data element: Changes to user access / permissions	1	10	2	20	***Detectability = 1***. Will not be detected by any other review during batch review process. ***Severity = 10***. If the user access or privileges are modified, users may have access to perform activities that can potentially impact product quality. ***Probability = 2***. Operators do not have access to change user privileges or grant new user access, only administrators have the required access ***Outcome*** – Audit trail review twice per year for changes to user accounts and privilege levels is required, as the equipment is used daily.
System Configuration Data element: Changes to data storage location	1	4	2	8	***Detectability = 1***. Will not be detected by any other review during batch review process. ***Severity = 4***. A potential compliance issue may arise should the change of location not be setup correctly. ***Probability = 2***. Only administrators have the required access ***Outcome*** – Despite the equipment being used daily, the ATRA indicates that a review of the audit trail to check for changes to the data storage location is only required if there is a triggering event, such as a deviation.

Sobre escritura en sistemas con capacidad de almacenamiento limitada – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020

	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Memoria “looped”	Backup antes de que los datos se sobre escriban.	Backup antes de que los datos se sobre escriban.	Asegurar disponibilidad hasta que se haya completado la liberación del lote.

Ej. Sistema tipo Sartocheck

Ej. pHmetro

Ej. Balanza dinámica en acondicionamiento secundario

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Exportación de datos para generar informes y registros – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020

	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Validación del informe, verificación	Validación, revalidación si cambia	Validación inicial solamente	Verificación
Documentación de cambios en los informes	Control de cambios y plan de testeo	Control por procedimiento	Instructivos
Modificación de la plantilla efectuada por	IT / Unidad de automatismos	IT / Unidad de automatismos	Unidad de negocio
Flexibilidad del contenido del informe	Estático / Fijo	Flexibilidad limitada, listas desplegables o criterios de selección predefinidos.	Flexible, basada en criterios definidos en las instrucciones de trabajo.

Ej. Hoja de ruta a partir de un MES

Ej. BMS

Ej. Exportación de datos para evaluaciones de productividad

La Unidad de Calidad debería revisar y aprobar los cambios a las plantillas de informe

Transferencia / migración de datos entre sistemas – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020

	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Migración – Cómo ejecutarla de manera de asegurar la transferencia completa de datos	Bajo un control de cambios con plan de testeo.	Bajo un control de cambios con plan de testeo.	Bajo control por procedimiento.
Verificación de la migración de datos	Checksum o herramienta equivalente que confirme que los datos enviados fueron recibidos.	Checksum o herramienta equivalente que confirme que los datos enviados fueron recibidos.	N/A

Independencia del administrador del sistema

- ✓ Rol de administrador del Sistema, que incluya privilegios para modificar archivos, configuración, debe asignarse a personal diferente de quienes son responsables por el contenido del registro.
- ✓ Tener listado de usuarios y privilegios según los equipos/sistemas informatizados con incidencia en cGMP.
- ✓ La separación de roles suele ser compleja en empresas pequeñas y poca cantidad de personal.

5. Archivo y disposición final de registros electrónicos

Preguntas

- ✓ 5. Los datos se archivan periódicamente según SOP?
- ✓ 5.1 Se indizan los registros?
- ✓ 5.2 Archivados se almacenan separados de backup?
- ✓ 5.3 Se controla legibilidad de datos archivados?
- ✓ 5.4 Se pueden restaurar datos archivados?
- ✓ 5.5. Hay medidas para versiones o sistemas nuevos?

6. Planillas Excel

Preguntas

- ✓ 6. Se emplean planillas excel para GXP?
- ✓ 6.1 Se encuentran validadas y bloqueadas?
- ✓ 6.2 Se emplea Excel para cálculos de LCC?
- ✓ 6.2.1 Se asegura que no almacenen datos?
- ✓ 6.2.2 Se asegura que no se puedan modificar datos?
- ✓ 6.2.3 Hay procedimientos de impresión/fecha/firma?

7. Integridad de datos en control de calidad

Preguntas

- ✓ 7 Realiza por si o por terceros actividades de CC?
- ✓ 7.1. Emplea un equipo de cromatografía?
- ✓ 7.1.1 Cuenta con un SOP sobre integración?
- ✓ 7.1.2 Se imprimen las condiciones de integración?
- ✓ 7.1.3 La integración es automática por defecto?
- ✓ 7.1.4 Hay SOP para verificación de adecuabilidad?
- ✓ 7.1.4.1 Hay un SOP que impida inyecciones test?
- ✓ 7.1.4.2 Como se reportan fallas de adecuabilidad?
- ✓ 7.1.5 Se deshabilitaron herramientas de dibujo?
- ✓ 7.1.6 Se impide el borrado de corridas?
- ✓ 7.2 Cuenta con SOP de revisión resultados de LCC?
- ✓ 7.2.1 Establece plazo máximo para revisar crudos?
- ✓ 7.2.2 Se revisan datos crudos de estabilidad?
- ✓ 7.3 Se cuenta con plantilla bloqueada para CoA?

8. Registros en papel

Preguntas

- ✓ 8. Se registran datos en papel?
- ✓ 8.1 Formularios originales protegidos y aprobados?
- ✓ 8.2 Existen metodos de control?
- ✓ 8.3 Hay espacio adecuado para ingreso de datos?
- ✓ 8.4 Son claros en cuanto a datos a ingresar?
- ✓ 8.5 Hay mecanismos para no usar obsoletos?
- ✓ 8.6 Hay procedimiento para emitir formularios?
- ✓ 8.6.1 Identifica adecuadamente el formulario?
- ✓ 8.6.2 Se concilian los formularios emitidos?
- ✓ 8.6.3 Se justifica la re emision de formularios?
- ✓ 8.7 Formularios disponibles donde se usan?
- ✓ 8.8 Los registros se hacen a tiempo?
- ✓ 8.9 Espacios en blanco se anulan, fechan y firman?
- ✓ 8.10 Se respeta formato de fecha?
- ✓ 8.11 Son indelebles?
- ✓ 8.12 Hay registro de firmas actualizado?
- ✓ 8.13 Se asegura la correcta hora de relojes?
- ✓ 8.14 Existe SOP para agregar hojas a un registro?
- ✓ 8.15 Existe SOP para prohibir docs no controlados?
- ✓ 8.16 Existe SOP para correccion de registros?

Preguntas

- ✓ 8.17 Existe SOP para revision de registros?
- ✓ 8.17.1 Se realiza/evidencia la revision periodica?
- ✓ 8.17.2 Se formaliza la frecuencia de revision?
- ✓ 8.17.3 Cuando hay calculos se verifican?
- ✓ 8.18 Hay SOP de gestion de copias verdaderas?
- ✓ 8.18.1 Hay SOP para copias verdaderas en papel?
- ✓ 8.18.2 Hay SOP para imprimir reg. electrónicos?
- ✓ 8.18.3 Hay SOP para gestion de escaneos?
- ✓ 8.18.4 Hay SOP de intercambio de copia verdadera?

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Generación y Conciliación de formularios / registros – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020

	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Emisión controlada - Cómo	Identificación única / unívoca de cada documento (incluyendo páginas adicionales necesarias para completar la actividad)	No se requiere identificación única / unívoca	No se requiere identificación única / unívoca
Emisión controlada – Quién	Individuos autorizados por la Unidad de Calidad dentro de una Unidad designada específica.	Número limitado de individuos autorizados por la Unidad de Calidad	Cualquiera
Conciliación	Conciliación completa de registros y hojas basado en el identificador único / unívoco.	Conciliación completa de registros y hojas basado en la cantidad de ejemplares emitidos.	Sin conciliación
Impresión controlada	Requerida.	Requerida.	No requerida.
¿Impresión a granel permitida?	No	Sí, con un procedimiento que evite el mal uso.	Sí
Destrucción de formularios en blanco	Efectuada por la unidad que los emite; supervisión de la Unidad de Calidad.	Efectuada por la unidad que los emite o los utiliza; supervisión de la Unidad de Calidad.	Efectuada por el individuo; supervisión de la Unidad de Calidad.

Ej. Hojas de ruta

Ej. Formulario registro T / HR depósito

Ej. Formularios capacitación

Quality Unit oversight / Supervisión por Unidad de Calidad

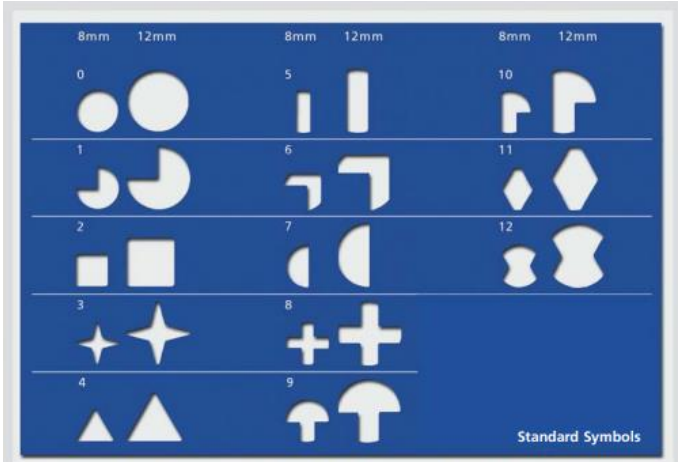
- ✓ Uno o más de los siguientes:
  - Aprobación del procedimiento
  - Revisión de los procesos implementados como parte del programa de autoinspecciones
  - Revisión en la práctica como parte de las recorridas de supervisión de manufactura

Gestión de formularios

1. Controlar el acceso a las plantillas vigentes.
   i. Directorios protegidos específicos
   ii. Contraseña para abrir
   iii. Sistemática de obsoletizar y cambiar de directorio las versiones obsoletas
2. Generar una sistemática de emisión con controles proporcionales a riesgo
   i. Cuadernos permiten un mejor control para operativas de alto riesgo.
      - Foliados
      - Sellados / rubricados / fechados
      - Asignación documentada
   ii. Hojas con control proporcional a riesgo
      - Críticas con número secuencial (ej. sello automático y rúbrica) – ejemplo hojas de análisis
      - Perforación / Troquelado de hojas de ruta
      - Menos críticas con sello de copia controlada
      - Puedo poner también ruta y hora de impresión.
      - Hay programas que permiten saber cuándo y cuántas veces se imprimió un documento

Ejemplo perforadora

PERNUMA



Gestión de formularios

- ✓ Los formularios incompletos o con errores deben conservarse como parte del registro permanente junto con la justificación escrita de su reemplazo.

Gestión de cuadernos

- ✓Cuadernos de laboratorio debidamente identificados, sellados, foliados para que no exista el uso de “otros cuadernos no oficiales”, así como espacio entre cuadernos (no correlativos, páginas faltantes, etc.).

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Registro sin un control adicional (audit trail, impresión, foto, etc.) – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020

	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Segunda verificación del dato registrado - ¿Qué?	4 ojos en el momento. A posteriori revisión por la Unidad de Calidad para asegurar cumplimiento de los requisitos.	A posteriori verificación de que los datos crudos cumplen con los requisitos.	Revisión general del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación. No se requiere verificación de exactitud.
Segunda verificación del dato registrado - ¿Quién?	Revisión en tiempo real por un par. Revisión a posteriori por la Unidad de Calidad.	Revisión por un par.	Revisión por un par.
Segunda verificación del dato registrado - ¿Cuándo?	Revisión en tiempo real por un par. Revisión a posteriori por la Unidad de Calidad.	Antes del siguiente paso crítico del proceso o antes de la liberación del lote, según sea apropiado.	Antes de la liberación del lote o dentro de un margen de tiempo especificado en SOP

Ej. Pesada manual

Ej. T / HR en sala de compresión

Ej. Hora comienzo de estuchado de productos de T amb

Transcripción de datos a un sistema electrónico – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020

	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Segunda verificación del dato transcripto - ¿Quién?	Supervisor o Unidad de Calidad	Par	Nadie
	Ej. CPP	Ej. T / HR en sala de compresión	Ej. Hora de comienzo de manufactura

Copias verdaderas (de papel a electrónico) – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Requisitos de revisión	Revisión documentada por una segunda persona de la Unidad de Calidad para asegurar: - Legibilidad - Exactitud - Completitud	Revisión documentada por una segunda persona (no necesariamente de la Unidad de Calidad) para asegurar: - Legibilidad - Exactitud - Completitud	Verificación documentada por la persona que lleva a cabo el escaneo para asegurar: - Legibilidad - Exactitud - Completitud
¿Se puede descartar el original?	Sí, según determine la supervisión de la Unidad de Calidad, a menos que exista un sello, marca de agua u otro identificador que no puede reproducirse electrónicamente de manera exacta.	Sí, efectuada por la Unidad de Calidad, a menos que exista un sello, marca de agua u otro identificador que no puede reproducirse electrónicamente de manera exacta. Requiere supervisión de la Unidad de Calidad.	Sí, el individuo puede descartar el original. Se requiere supervisión de la Unidad de Calidad

Ej. Hojas de ruta

Ej. Mapeo de depósito

Ej. Formularios de capacitación completados

9. Conservación de registros

Preguntas

- ✓ 9. Existe un SOP para conservación de registros?
- ✓ 9.1 Incluye registros informáticos y papel?
- ✓ 9.2 Establece ubicación de almacenamiento?
- ✓ 9.3 Establece medidas de control de acceso?
- ✓ 9.4 Establece protección de incendios / ambiente?
- ✓ 9.5 Establece claramente periodos de conservación?
- ✓ 9.6 Establece procedimiento ante desastres?
- ✓ 9.7 Se almacena en terceristas de depósito?
- ✓ 9.7.1 Decisión de tercerizar basada en riesgo?
- ✓ 9.7.2 Se cuenta con acuerdo de calidad?
- ✓ 9.7.3 Se auditan los terceristas de depósito?
- ✓ 9.8 La organización permite acceso rápido a docs?
- ✓ 9.9 ¿Se ha evaluado tiempos de acceso?
- ✓ 9.10 Hay SOP para eliminación?
- ✓ 9.10.1 Se documenta la destrucción?
- ✓ 9.10.2 Se asegura no eliminar equivocados?

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

Acceso a documentos en papel completados / archivados – controles preventivos

PDA – TR 84 - 2020

	Criticidad de datos		
	Alta	**Media**	**Baja**
Dónde almacenarlos	Sala con control de climatización	Sala con control de climatización	Ubicación de retención en oficina
Cómo retirarlos y devolverlos	Control de acceso al archivo y bitácora de registro de retiro y devolución de documentos	Control de acceso al archivo y bitácora de registro de retiro y devolución de documentos	Bitácora de registro de retiro y devolución de documentos
Control de acceso	Tarjeta de acceso o acceso limitado con llave con ingreso registrado en bitácora.	Tarjeta de acceso o acceso limitado con llave con ingreso registrado en bitácora.	Acceso limitado con llave.
Revisión periódica acceso de usuarios	Anualmente	Anualmente	Cada 2 años

Ej. Hojas de ruta

Ej. Mapeo depósito T amb

Ej. Solicitudes alta usuarios

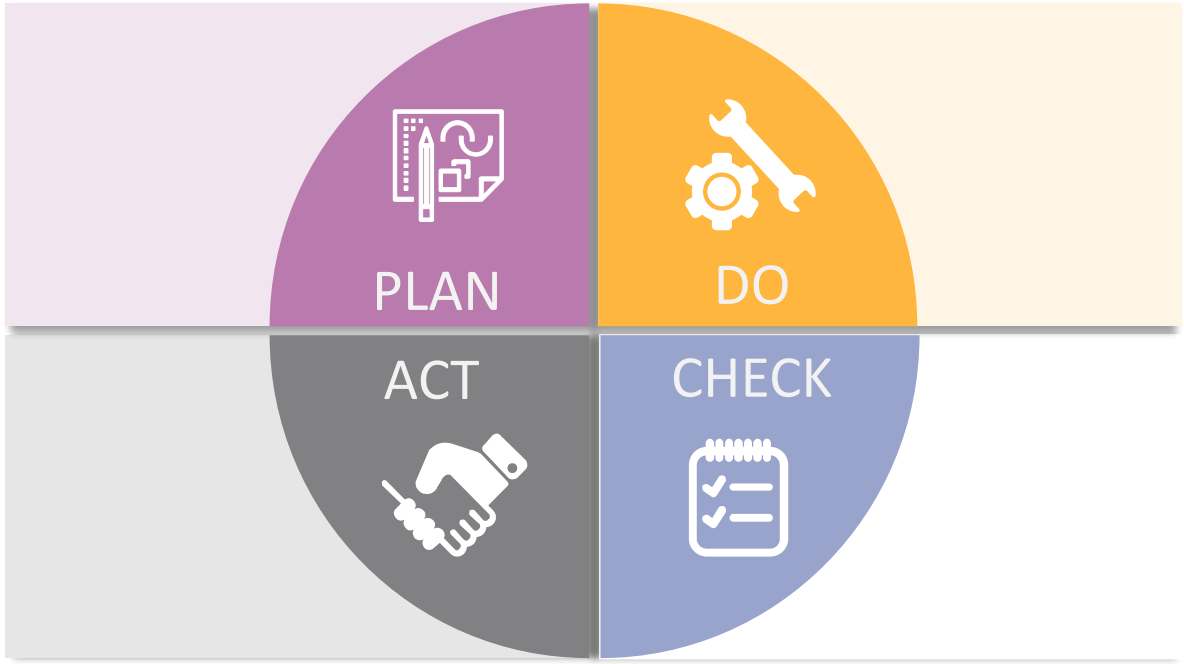
camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

En suma

- Cuanto más fortalezcamos nuestro proceso de integridad de datos mediante:
- - recursos
- - capacitación
- - cultura
- - auditoría
- Más tranquilidad tendremos a la hora de una inspección / auditoría

camevet
Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios

¡Gracias!



natalia.guelfi@solucionesgxp.com
eleonora.scoseria@solucionesgxp.com