

Science For A Better Life

Quality Risk Management

Corso AFI - Quality by Design - 17 Marzo 2014

Maura Garlaschelli

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l. Segrate



Agenda/ Content

- Quality Risk Management
- Definizioni
- Il processo di QRM
- Le tecniche
- Applicazione pratica

Quality Risk Management

Il Quality Risk Management (QRM), come definito nelle Eu GMP Parte III (ICH Q9), è un processo sistematico di valutazione, controllo, comunicazione e revisione dei rischi per la **qualità** (intesa come sicurezza ed efficacia) di un farmaco **lungo tutta la sua vita, dallo sviluppo alla commercializzazione**





Quality Risk Management - Scopo

Un'efficace implementazione del Quality Risk Management permette di assicurare al paziente un'elevata qualità del farmaco grazie a **un approccio proattivo di identificazione e controllo dei rischi** durante lo sviluppo (identificazione di CQA, CPP e definizione della Control Strategy) e la produzione (gestione delle deviazioni di processo e delle modifiche)

L'applicazione sistematica del Quality Risk Management permette anche di **migliorare la capacità di prendere decisioni importanti** e tempestive per il business.

Se ben applicato, inoltre, il Quality Risk Management **riduce** significativamente **i costi di sviluppo e produzione** del prodotto farmaceutico

Quality Risk Management - Principi

Il Quality Risk Management (QRM) si basa su due principi:

- La valutazione dei rischi per la qualità dovrebbe essere basata su una conoscenza scientifica e dovrebbe essere finalizzata alla sicurezza del paziente
- L'impegno aziendale, il grado di formalismo e di documentazione del processo di Quality Risk Management dovrebbero essere commisurati con il livello di rischio



***RISCHIO = Gravità del danno x probabilità
che questo si manifesti***

EU GMP PARTE III (ICH Q9)



Quality Risk Management - Definizioni

- **PERICOLO (Hazard)** La potenziale fonte di un danno

- **DANNO (Harm)** Danneggiamento alla salute, inclusi i danneggiamenti dovuti alla perdita di qualità o disponibilità del prodotto

- **GRAVITA' (Severity)** La misura delle possibili conseguenze del pericolo

 ***La misura della Gravità descrive anche l'importanza (MAGNITUDO) dell'impatto di un Quality Attribute su sicurezza, efficacia e qualità del prodotto***



Quality Risk Management - Definizioni

■ **PROBABILITA'** (Probability)

Probabilità che si verifichi un pericolo

 ***Probabilità che un Material Attribute o un Process Parameter abbiano un impatto su sicurezza, efficacia e qualità del prodotto***

■ **RILEVABILITA'** (Detectability)

La capacità di scoprire o determinare l'esistenza/presenza di un pericolo



■ **RISCHIO** (Risk)

La combinazione della gravità del danno e della probabilità che si verifichi (il pericolo e/o il danno)



Quality Risk Management - Definizioni

EU GMP Parte III (ICH Q9)

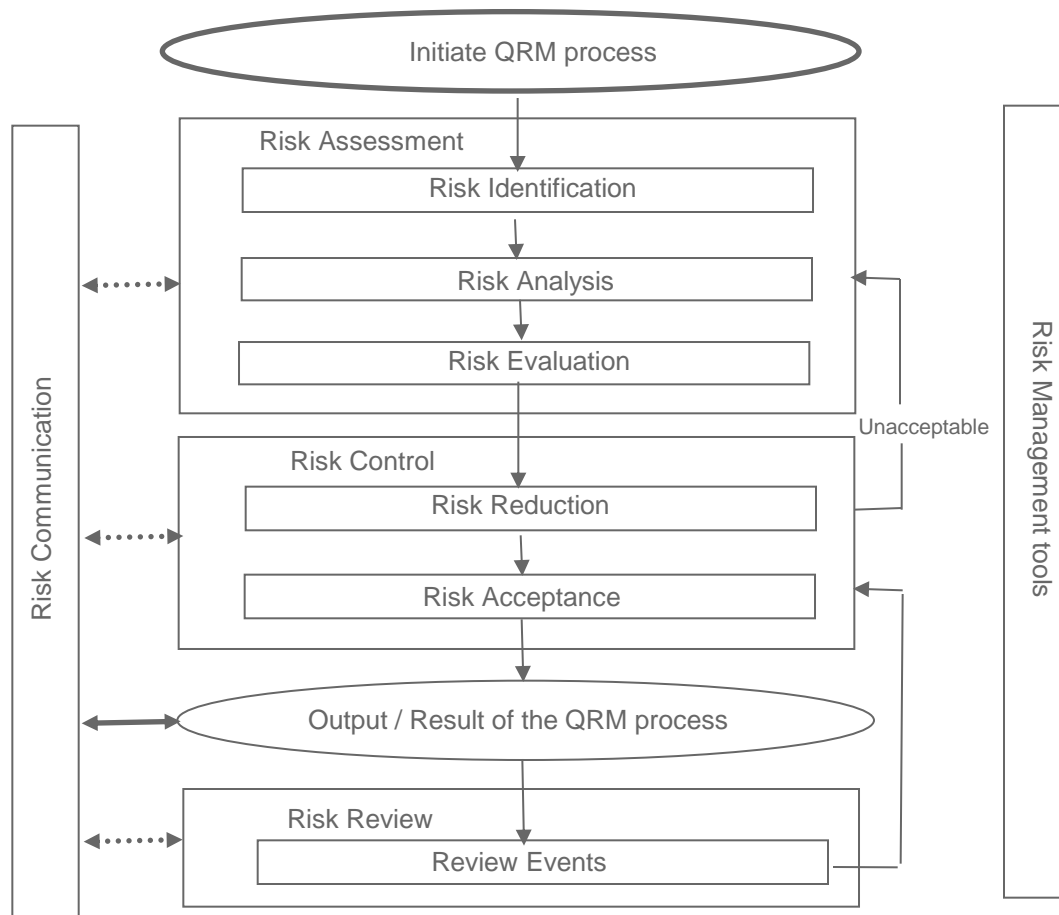
RISCHIO = Gravità del danno x probabilità che questo si manifesti

ATTENZIONE

La gravità non viene ridotta dal processo di QRM

Per mitigare il rischio è possibile agire solo su **PROBABILITA'** e **RILEVABILITA'**

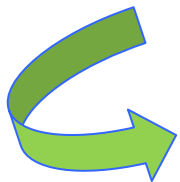
Il processo di Quality Risk Management



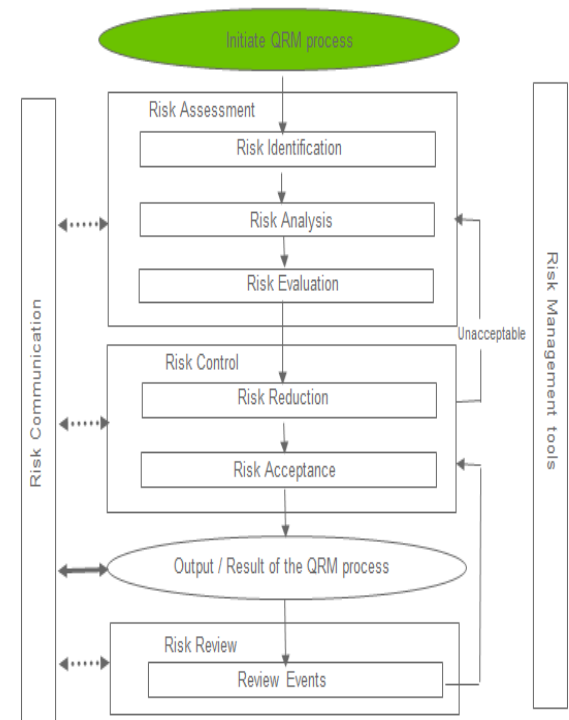
Il processo di QRM – Premesse

Per poter avviare un processo di Quality Risk Management è necessario stabilire le seguenti premesse:

- Definire l'ambito e lo scopo del QRM
- Identificare il team di esperti
- Raccogliere le informazioni necessarie
- Scegliere la tecnica di Risk Analysis
- Specificare le tempistiche
- Definire i criteri di valutazione e la soglia di accettazione del rischio



IL RISCHIO ZERO NON ESISTE!

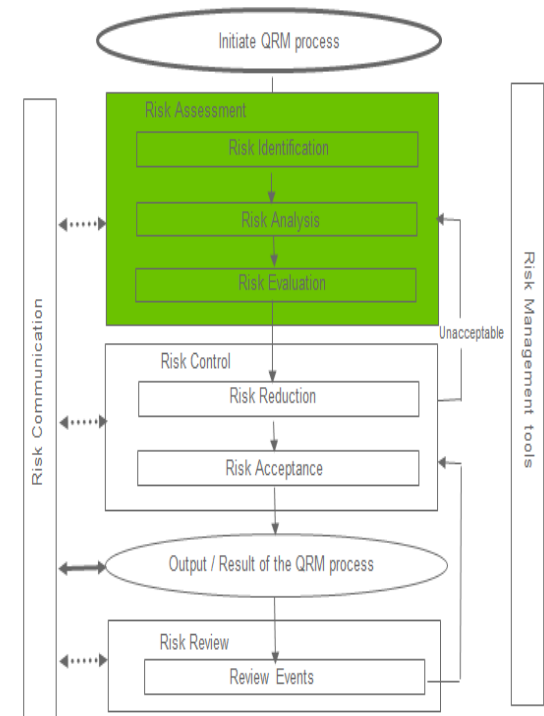


Il processo di QRM – Risk Assessment

La fase di Risk Assessment consiste nell'identificazione dei pericoli e nell'analisi e valutazione dei rischi associati a tali pericoli

Il Risk Assessment risponde alle domande:

- Cosa può essere andato male? (***Risk Identification***)
- Quali sono le probabilità che accada e qual è la gravità? (***Risk Analysis***)
- Quali sono le conseguenze? (***Risk Evaluation***)



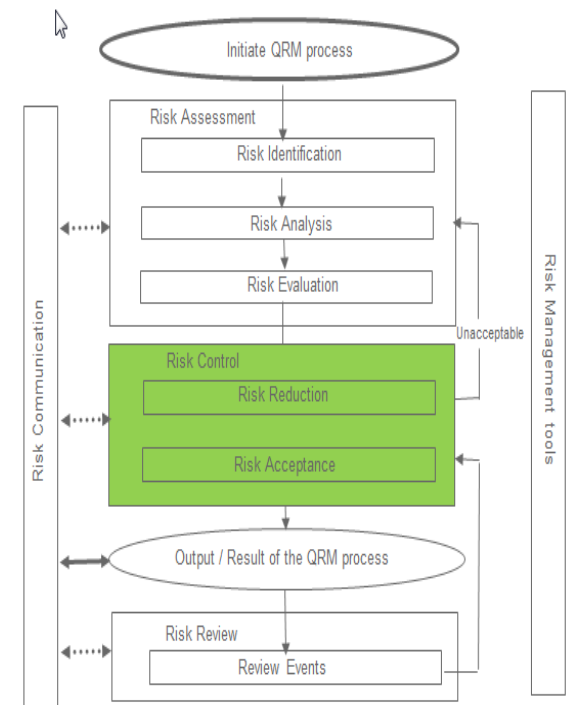
Il processo di QRM – Risk Control

La fase di Risk Control include le decisioni per ridurre o accettare il rischio.

Lo scopo del Risk Control è ridurre il rischio a un livello accettabile. L'entità delle azioni preventive e/o correttive dovrebbe essere proporzionale al rischio

Il Risk Control si deve focalizzare sulle seguenti domande:

- Il rischio è sopra un livello accettabile?
(Risk acceptance o Risk Control)
- Cosa si può fare per ridurre il rischio?
- Quale è il bilancio tra beneficio, rischi e risorse?
- Il nuovo rischio, introdotto come risultato dei rischi identificati, è controllato?

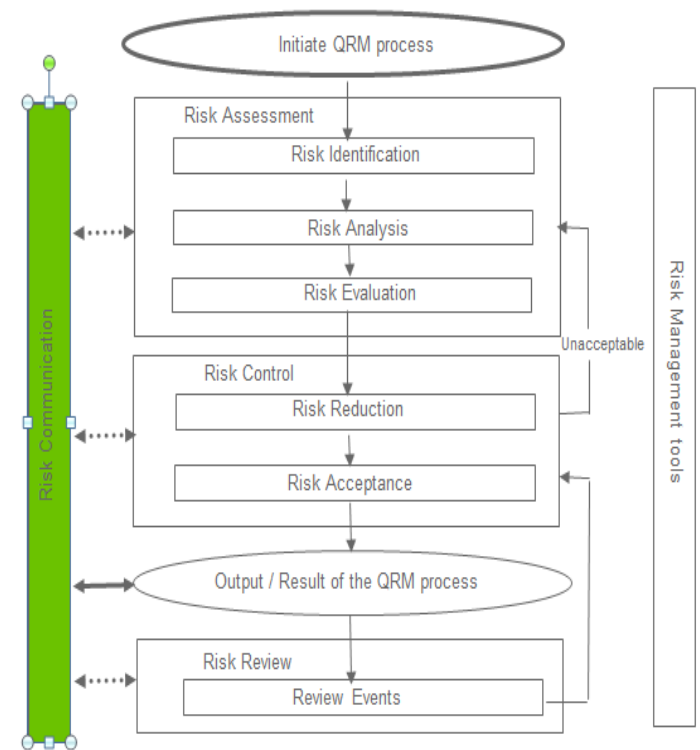


Il processo di QRM – Risk Communication

La fase di Risk Communication è la fase di condivisione delle informazioni relative al rischio e alla sua gestione al management e alle funzioni coinvolte. Il risultato del Quality Risk Management dovrebbe essere opportunamente comunicato e documentato

Presentazione dei risultati del Risk Assessment e del Risk Control a:

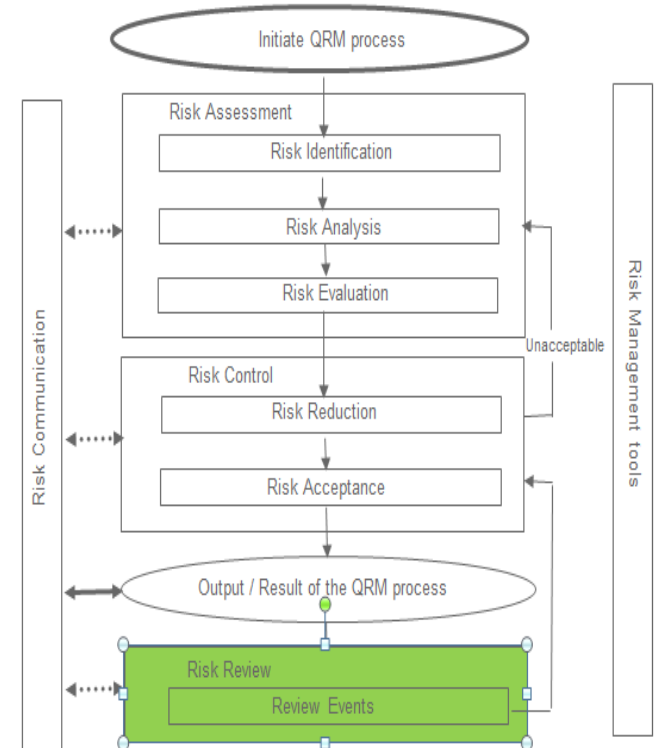
- Management
- Parti interessate (funzioni coinvolte)
- Autorità



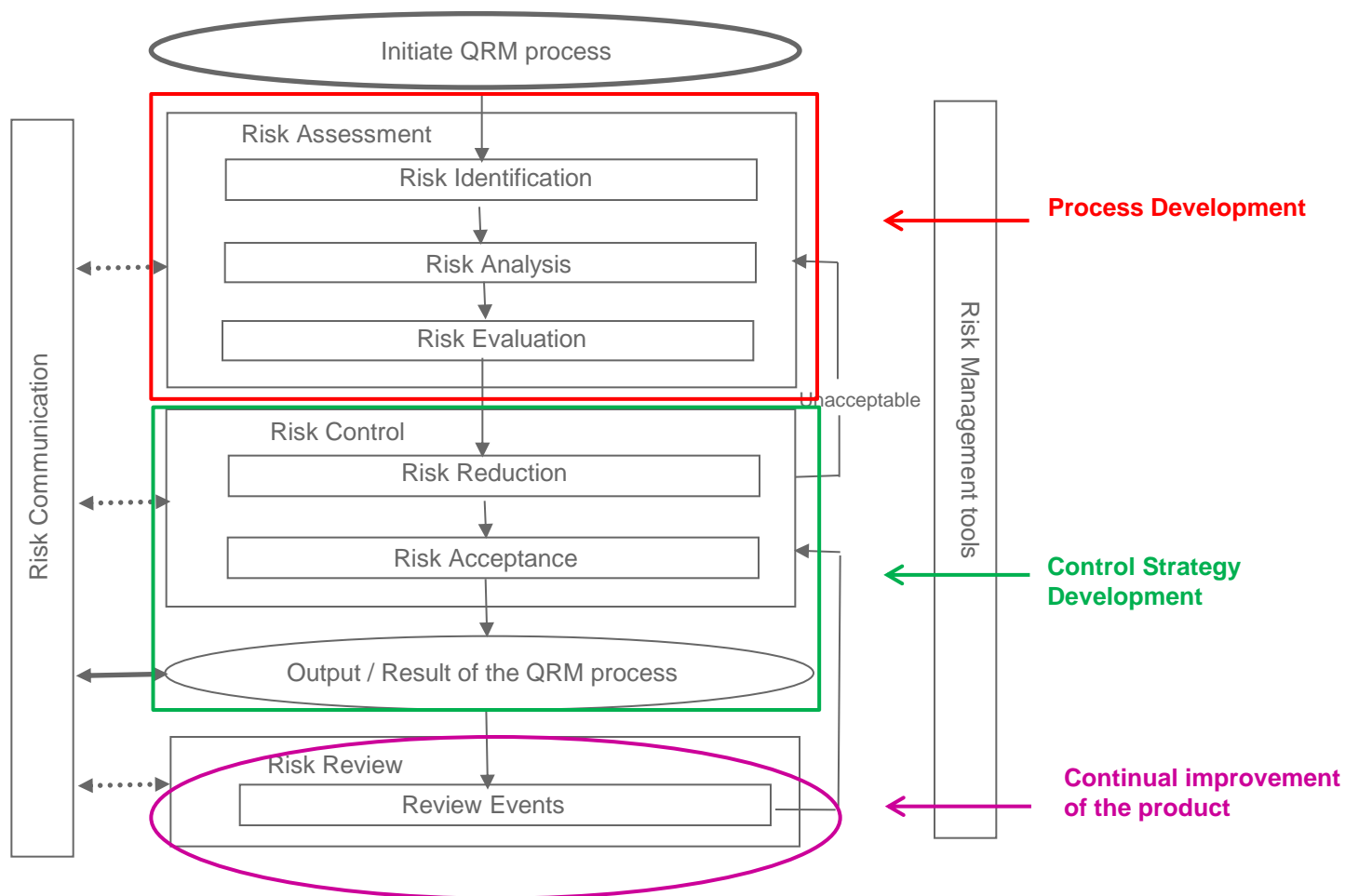
Il processo di QRM – Risk Review

La fase di Risk Review permette di rivedere i risultati del Quality Risk Management sulla base delle nuove conoscenze e dell'esperienza

Una volta iniziato il processo di Risk Management, questo dovrebbe continuare e la frequenza di ogni revisione dovrebbe essere basata sul livello di rischio residuo. Inoltre, la Risk Review potrebbe includere nuove considerazioni sulle decisioni di accettazione del rischio in funzione di un contesto modificato



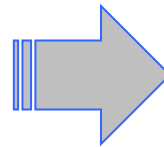
Il processo di Quality Risk Management



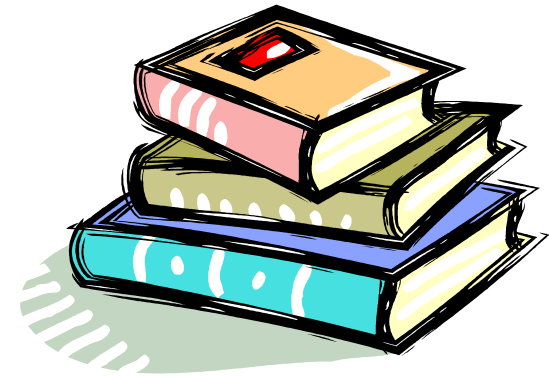
Il processo di QRM – Le tecniche

Nella **Linea Guida ICH Q9** sono consigliate le seguenti tecniche:

- ✓ Metodi di risk management base (diagrammi di flusso, check list, ecc.)
- ✓ FMEA/FMECA
- ✓ FTA
- ✓ HACCP
- ✓ HAZOP
- ✓ PHA
- ✓ Risk ranking and filtering
- ✓ Supporting statistical tools

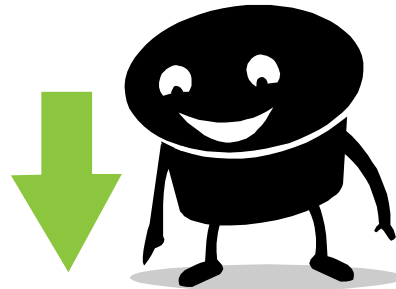


**ICH Q9 → SFORZO COMMISURATO
AL LIVELLO DI RISCHIO!**



Il processo di QRM – Applicazione pratica

1. Definire il QTPP
2. Definire i CQA
3. Definire i potenziali CPP e CMA



UTILIZZO DELLE TECNICHE DI RISK MANAGEMENT



Il processo di QRM – Applicazione pratica

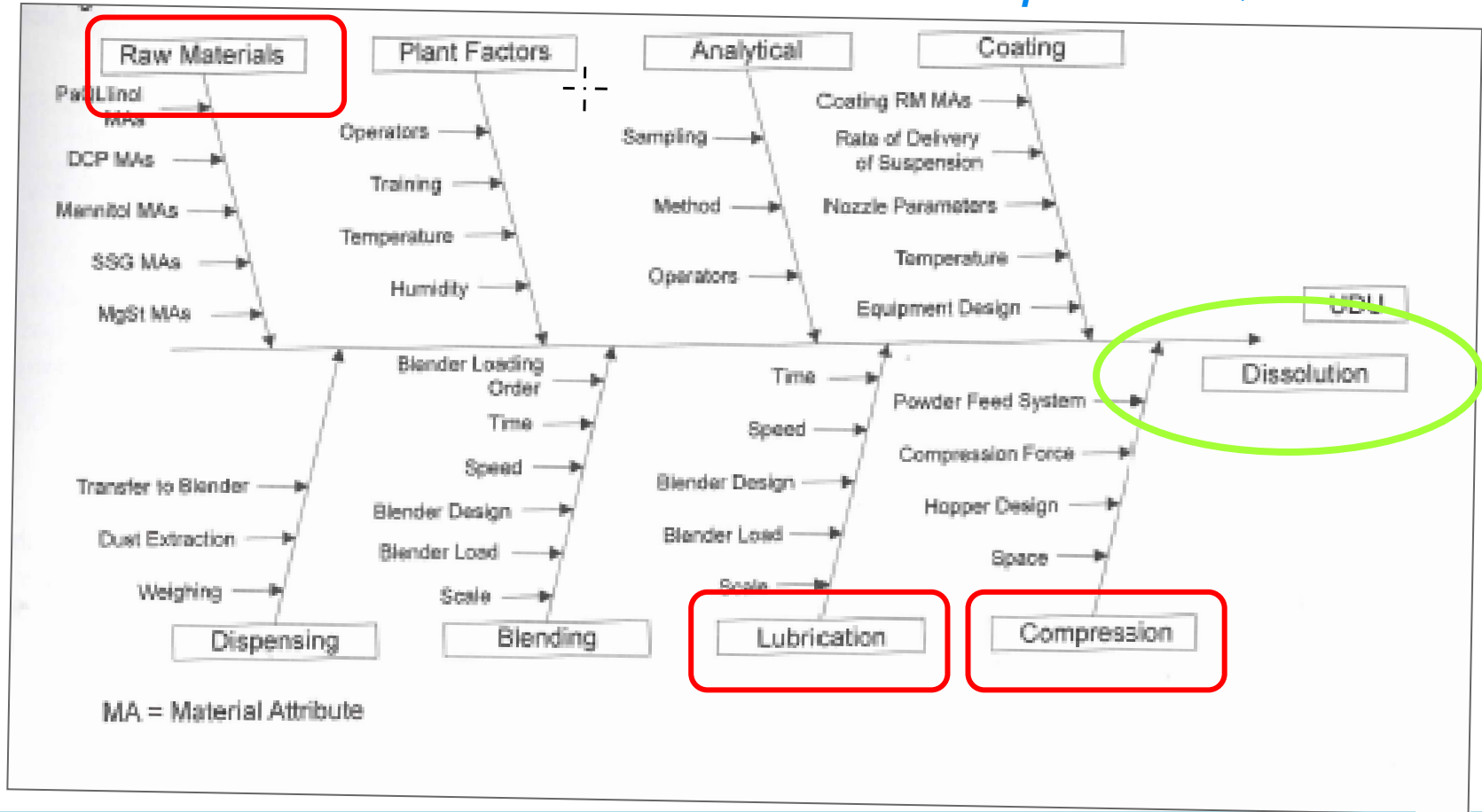
Matrice Causa-Effetto per determinare l'impatto di PRODOTTO e PROCESSO sui CQA

CQA	Formulation Composition	Blending	Lubrication	Compression	Coating
Appearance	H	L	M	M	M
Identity	L	L	L	L	L
Assay	M	M	L	L	L
Uniformity of Dosage Unit	H	H	M	M	L
Dissolution	H	L	H	H	L
Impurities	H	L	L	L	L
Microbiology	M	L	L	L	L
Water content	M	L	L	L	L

H = High Risk, M = Medium Risk, L = Low Risk

Il processo di QRM – Applicazione pratica

Diagramma di Ishikawa eseguito per ognuno dei CQA con lo scopo di identificare i Materials Attributes e i Process Parameters con impatto sul CQA stesso





Il processo di QRM – Applicazione pratica

Utilizzo della metodica FMECA per identificare i potenziali Critical Quality Attributes e i Critical Process Parameters



RISCHIO (ICH Q9) = PROBABILITA' x GRAVITA'



FMECA → RPN (Risk Priority Number) = Gravità x Probabilità x Rilevabilità

- 1. Definizione di GRAVITA', PROBABILITA' e RILEVABILITA'**
- 2. Determinazione della SOGLIA di ACCETTAZIONE del RISCHIO**



Il processo di QRM – Applicazione pratica

GRAVITA' (Severity, S)

Severity	Score	Description of impact on patient if failure to meet CQA Acceptance Criteria
Minor	1	No impact on patient
Major	2	Some impact on patient, but reversible
Critical	3	Impact on patient, but not life threatening
Catastrophic	4	High impact on patient which is reversible and potentially life threatening



Il processo di QRM – Applicazione pratica

PROBABILITA' (Probability, P)

Score	Probability of not meeting CQA Acceptance criteria	Comment
1	Extremely low	Extremely low chance of occurring, never seen
2	Low	Low chance of occurring, but could happen
3	Medium	Will happen
4	High	High occurrence of failure



Il processo di QRM – Applicazione pratica

RILEVABILITA' (Detectability, D)

Score	Detectability	Comment
1	Very High	Failure can be detected in unit operation
2	High	Failure can be detected after unit operation and before end product testing
3	Low	Failure can be detected by end product testing
4	None	No ability to detect



Il processo di QRM – Applicazione pratica

● SOGLIA DI ACCETTAZIONE DEL RISCHIO

RISK PRIORITY NUMBER RANGE	RISK RATING
1 to 17	Low
18 to 35	Medium
36 to 64	High



Il processo di QRM – Applicazione pratica

● RISK ASSESSMENT RELATIVO AL CQA «DISSOLUTION»

Process Parameter or Material Attribute	Effect/Suggested contingency/Comment	P	S	D	Risk Score (PxSxD)	Risk Rating
Particle Size (API)	Larger particle size has potential to decrease dissolution. Probability High since impact not known without further study. Only detected by product testing	3	4	3	36	H
[...]						
Mannitol MAs	30% of formulation. Unknown impact. Low chance, perhaps only in combination with high compression force	2	4	3	24	M
Blending time	Extremely low chance of a problem on dissolution	1	4	3	12	L
[...]						



Il processo di QRM – Applicazione pratica

OUTPUT DEL PROCESSO DI QUALITY RISK MANAGEMENT:



Definizione di Critical Quality Attributes e Critical Process Parameters POTENZIALI



Conferma dei Critical Quality Attributes e dei Critical Process Parameters attraverso prove sperimentali



Science For A Better Life

Grazie