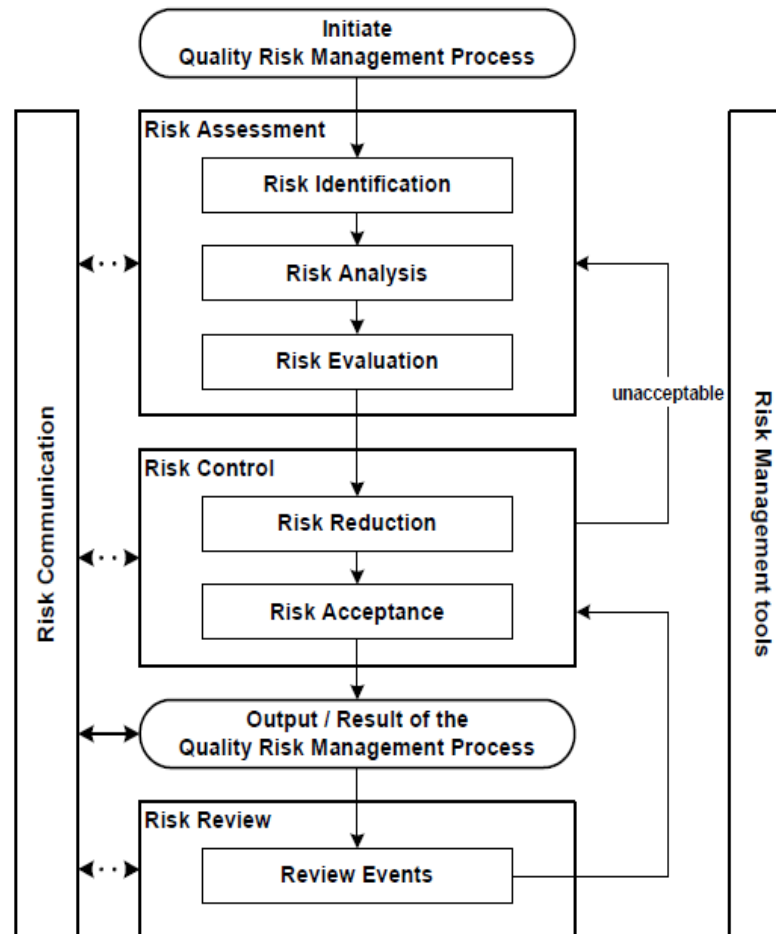




Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente

Cosa richiede il risk assessment? Un metodo per la valutazione dei rischi





TERMINI DI RIFERIMENTO

Danno: danno alla salute che comprende il danno che può verificarsi per la perdita di qualità del prodotto o disponibilità

Pericolo: potenziale sorgente del danno

Gravità: una misura della possibile conseguenza del danno

Rilevabilità: la capacità di scoprire o determinare l'esistenza, la presenza o il fatto di un pericolo

Rischio: la combinazione della probabilità di accadimento del danno con la sua gravità

3 domande
fondamentali

Identificazione del Rischio

Che cosa può andar male?

Analisi del Rischio

Quale è la possibilità (probabilità) che quell'evento vada male?

Quali sono le conseguenze (gravità)?



IDENTIFICAZIONE DEL RISCHIO

L'identificazione del Rischio risponde alla domanda:
“Che cosa può andar male?”

Raccolta sistematica delle informazioni per identificare i pericoli attraverso:

- dati storici,
- analisi teorica,
- conoscenze professionali.



ANALISI DEL RISCHIO

L'analisi del rischio risponde alle domande:

“Qual è la probabilità che quell'evento vada male?”

“Quali sono le conseguenze (gravità)?”

La stima del rischio associata con il pericolo identificato avviene attraverso:

- un processo qualitativo o quantitativo che lega la probabilità di accadimento alla gravità del danno,
- per alcuni strumenti di analisi del rischio (es. FMEA) la probabilità di accadimento può dipendere dalla rivelabilità della causa.



VALUTAZIONE DEL RISCHIO

La valutazione del Rischio risponde alla domanda:

“Quale è il Rischio?”

Confrontare il rischio identificato e analizzato contro i criteri di rischio predefiniti sulla base della:

- gravità per il paziente,
- probabilità che il rischio accada



Scelta strumento analisi del rischio

Perché usare FMEA (Failure Mode and Effective Analysis)

- Strumento conosciuto (es. entità regolatorie).
- Analisi estensiva sui rischi del sistema oggetto dello studio.
- Struttura tabellare o database.
- Non necessita di conoscenze approfondite come altre tecniche.
- Classificazione dei rischi (RI) secondo:
 - ✓ severity degli effetti,
 - ✓ frequency delle cause,
 - ✓ detection dei controlli,
 - ✓ occurrence del danno.
- Criterio di accettazione del rischio.
- Revisione modulare e semplice.



SCALA DI GRAVITA'

ID	Classe	Descrizione
S5	Catastrofico	OOS: impatto sulla qualità con conseguenze gravi sulla salute del paziente
S4	Critico	OOS: impatto sulla qualità con conseguenze lievi o temporanee sulla salute del paziente
S3	Maggiore	Deviazione con impatto sulla qualità del prodotto che non ha conseguenze sulla salute del paziente o efficacia del prodotto
S2	Minore	Deviazione o evento che non porta a nessuna conseguenza sulla qualità del prodotto ma sull'efficienza del processo.
S1	Trascurabile	Nessun impatto o impatto trascurabile sulla qualità



Attribuzione delle specifiche del prodotto alla scala di gravità (tabella esemplificativa)

QA	Hazard	S5	S4	S3	S2	S1
Foreign particles	Particle contamination	X				
Cosmetic appearance	Cosmetic defects			X		
Primary packaging integrity	Microbiological contamination	X				
Sterility	Microbiological contamination	X				
Bacterial endotoxins level	Endotoxin presence	X				
API identification	Incorrect API composition	X				
Filled syringes identification	Mix up	X				

Frequenza = probabilità di *manifestarsi* di una **causa** di rischio.

Usualmente per frequenza si intende il rapporto tra il numero di cause che si manifestano sul numero totale di opportunità (prodotto).

Detection = probabilità di **identificazione** delle cause.

Occurrence = probabilità di *manifestarsi* del **danno** legato ad una o più cause (stima accadimento).

La stima di accadimento/occurrence si basa sulla combinazione tra:

- frequenza della causa,
- possibilità di identificare (detection) ed impedire che la causa generi un danno



SCALA DI FREQUENZA (CAUSA)

ID	Classe	Descrizione	Lotto
F5	Frequente	Più di una volta al mese	$1/8 < x \leq 1/1$
F4	Probabile	Da una volta all'anno a una volta al mese	$1/100 < x \leq 1/8$
F3	Moderato	Da una volta in 5 anni a una volta all'anno	$1/500 < x \leq 1/100$
F2	Remoto	Da una volta nel lifetime a una volta in 5 anni	$1/1000 < x \leq 1/500$
F1	Improbabile	Non stimabile (meno di una volta nel lifetime)	$x \leq 1/1000$



SCALA DETECTION

ID	Class	Value (%)	Description
D5	Remote	$0% < X < 1%$	No specific control
D4	Low	$20% < X < 50%$	Setting not reverified during time
D3	Moderate	$50% < X < 80%$	Control not continuously performed during production
D2	High	$90% < X < 95%$	Continuous control
D1	Very high	$99% < X < 99.9%$	100% control with high reliability



Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente

STIMA ACCADIMENTO (OCCURENCE)

F5	$1/8 < x \leq 1/1$	O1	O4	O5	O5	O5
F4	$1/100 < x \leq 1/8$	O1	O3	O4	O4	O4
F3	$1/500 < x \leq 1/100$	O1	O1	O2	O3	O3
F2	$1/1000 < x \leq 1/500$	O1	O1	O1	O1	O2
F1	$x \leq 1/1000$	O1	O1	O1	O1	O1
		99% < X < 99.9%	90% < X < 95%	50% < X < 80%	20% < X < 50%	0% < X < 1%
		D1	D2	D3	D4	D5

ID	Class	Description	Batch
O5	Frequent	<i>More than once every month</i>	$1/8 < x \leq 1/1$
O4	Probable	<i>From once in one year to one month</i>	$1/100 < x \leq 1/8$
O3	Moderate	<i>From once in five years to one year</i>	$1/500 < x \leq 1/100$
O2	Remote	<i>From once in lifetime to five years</i>	$1/1000 < x \leq 1/500$
O1	Improbable	<i>Not assessable (less than once in the lifetime)</i>	$x \leq 1/1000$



Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente

Criterio di accettazione rischio

Risk Area	Risk Level
Acceptable	The risk is considered to be acceptable without the application of mitigation actions
Unacceptable	If a risk is in unacceptable area, further mitigations are required

Matrice del rischio

Severity	S5	Acceptable	Unacceptable	Unacceptable	Unacceptable	Unacceptable
	S4	Acceptable	Acceptable	Unacceptable	Unacceptable	Unacceptable
	S3	Acceptable	Acceptable	Acceptable	Unacceptable	Unacceptable
	S2	Acceptable	Acceptable	Acceptable	Acceptable	Unacceptable
	S1	Acceptable	Acceptable	Acceptable	Acceptable	Acceptable
		O1	O2	O3	O4	O5
		Occurrence				



PERCHE' FARE LA MAPPATURA

- Permette di realizzare una rappresentazione visiva del sistema da analizzare.
- Vantaggi:
 - facilita la comprensione del sistema,
 - facilita la spiegazione del sistema,
 - permette un'analisi sistematica di sistemi complessi,
 - permette di identificare i rischi associati al sistema.
- Può essere utilizzata come base per analisi successive e per l'utilizzo di strumenti di analisi del rischio.
- Comunicare e condividere informazioni.

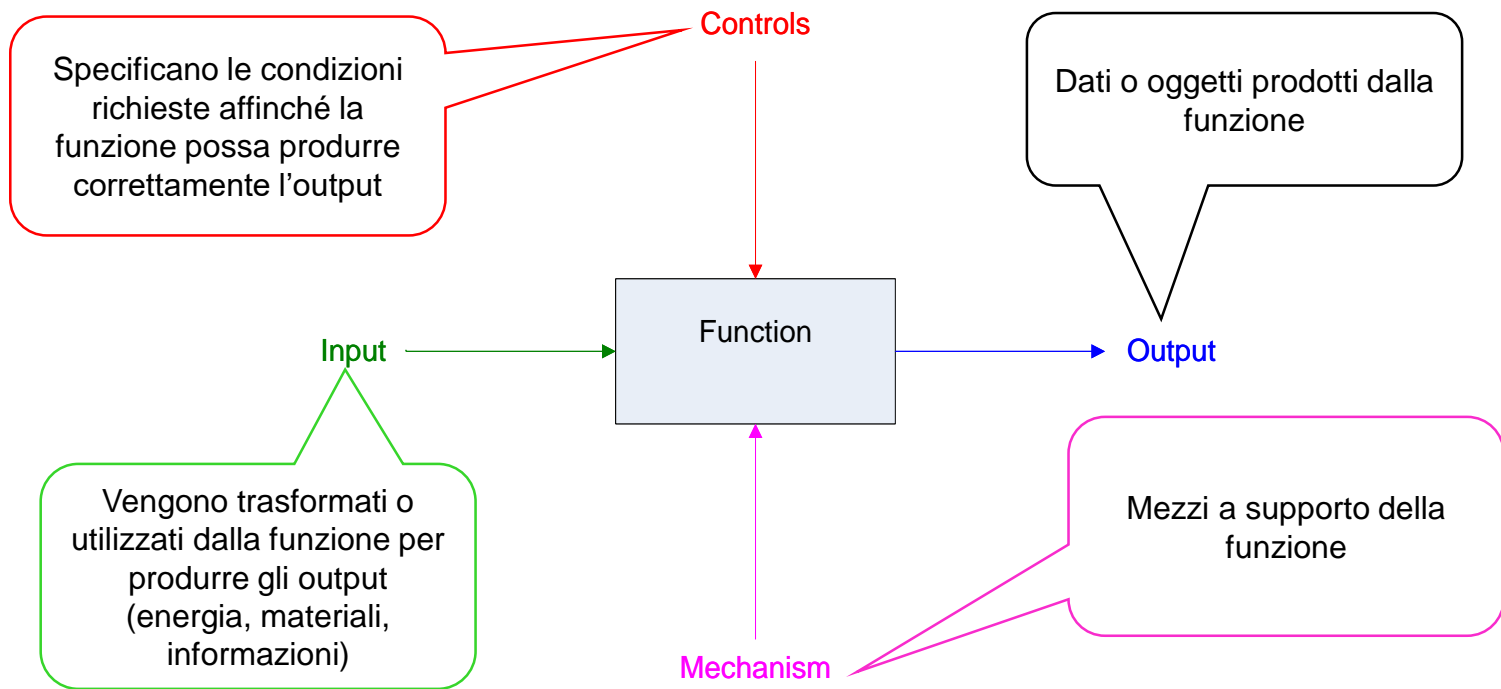


Schematizzazione processo per modello funzionale: IDEF

IDEF significa “Integration DEFinition languages”.

Permette di costruire un “MODELLO FUNZIONALE”, ovvero una rappresentazione strutturata delle funzioni, correlando attività o processi all’interno del sistema o dell’area oggetto di analisi.

Box: rappresenta una funzione (attività, processo, trasformazione) identificata mediante un verbo o una frase che descrive ciò che deve essere realizzato.



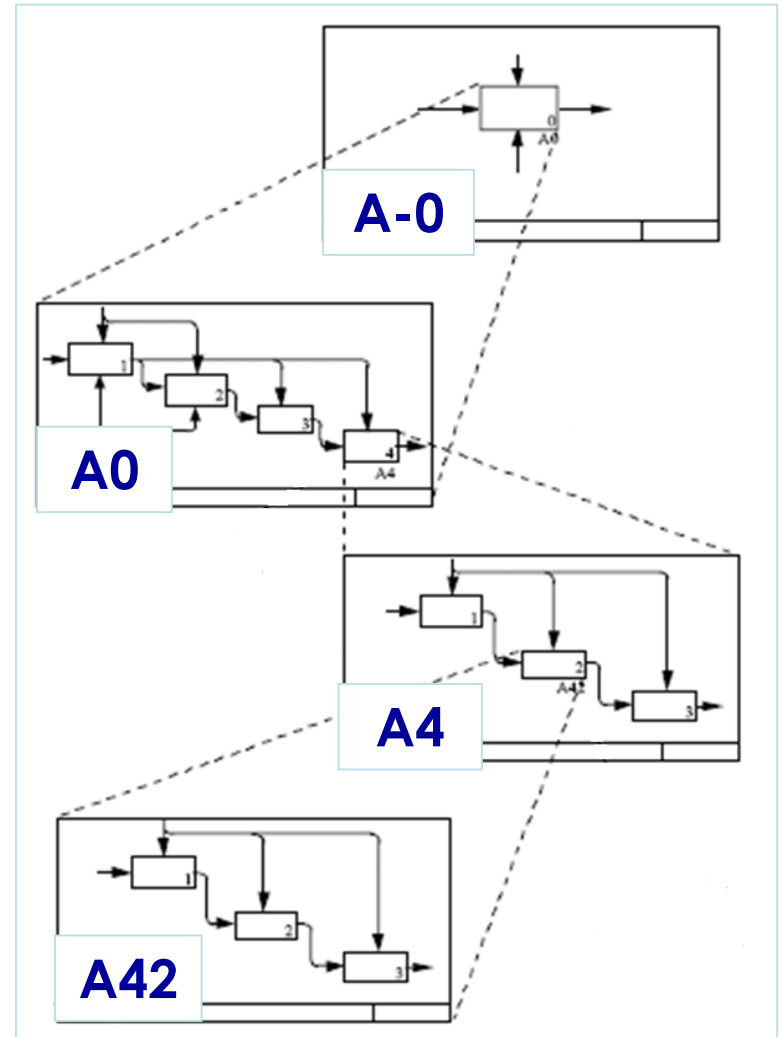


Top level diagram:

è il context diagram nel quale viene rappresentato l'intero sistema analizzato e vengono fissati i confini, la prospettiva e gli obiettivi dell'analisi (Identification: A-0).

Child diagram:

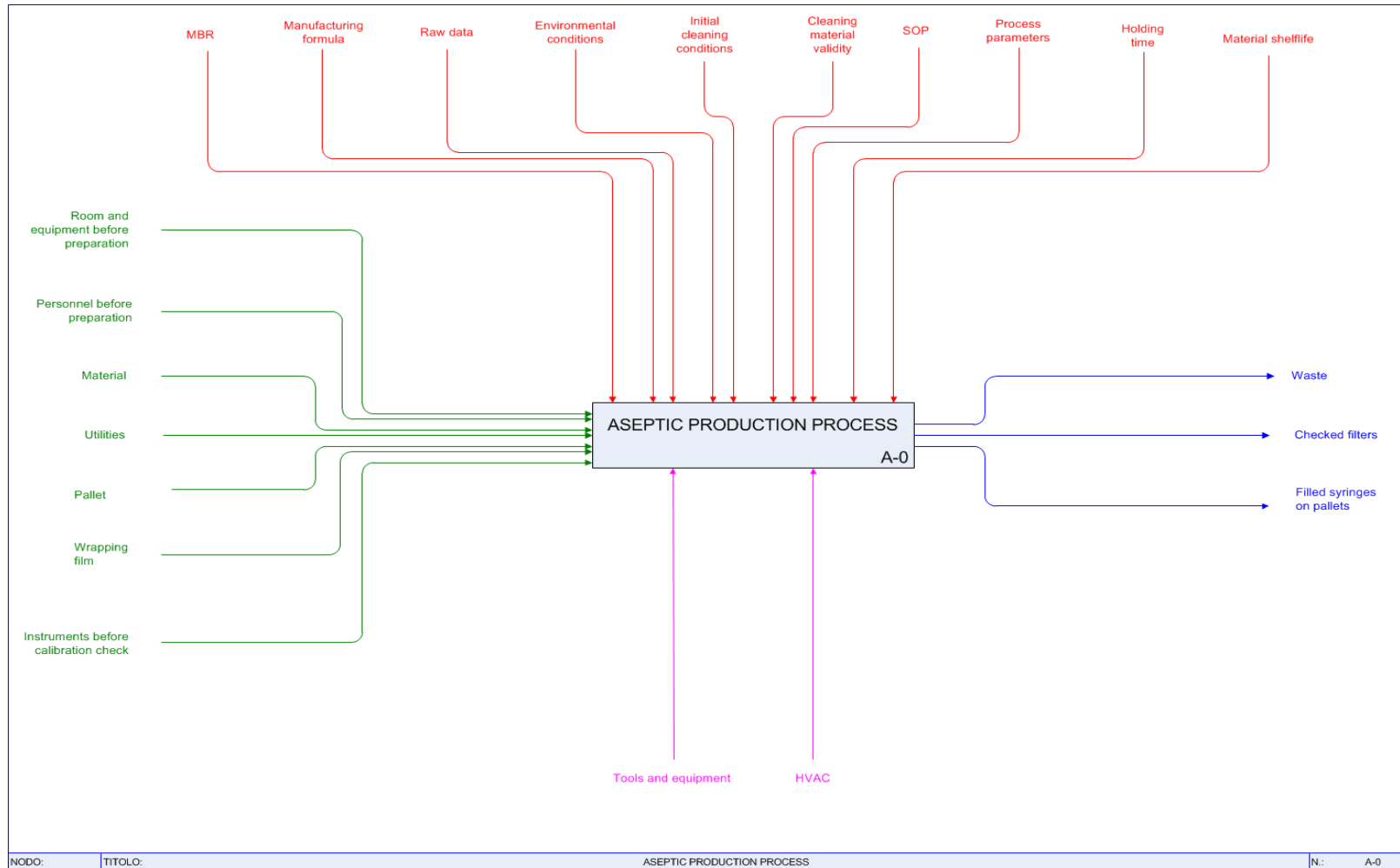
ogni singola funzione può essere scomposta in sotto-funzioni creando i suoi child diagrams.





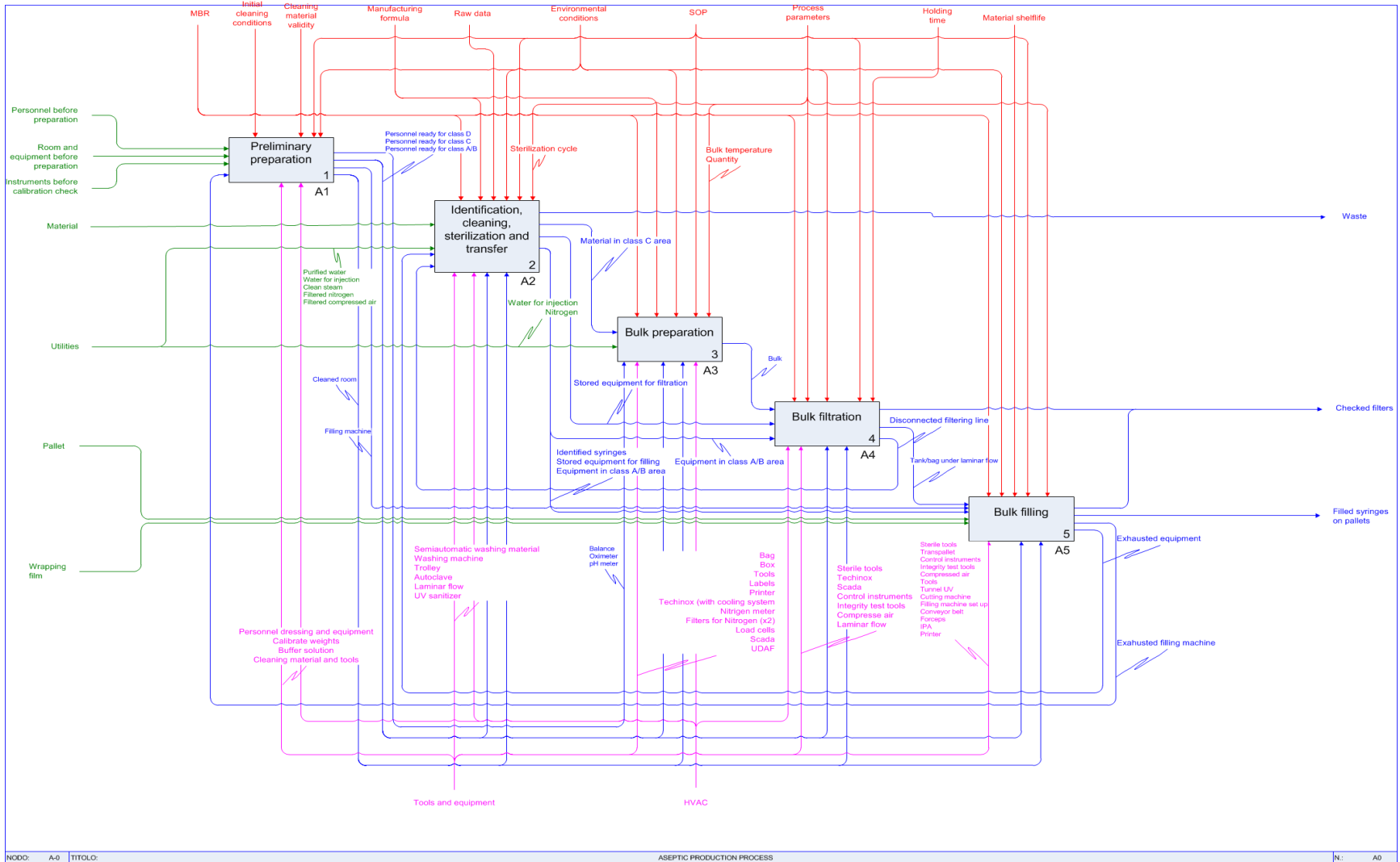
Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente

Top level diagram – A-0



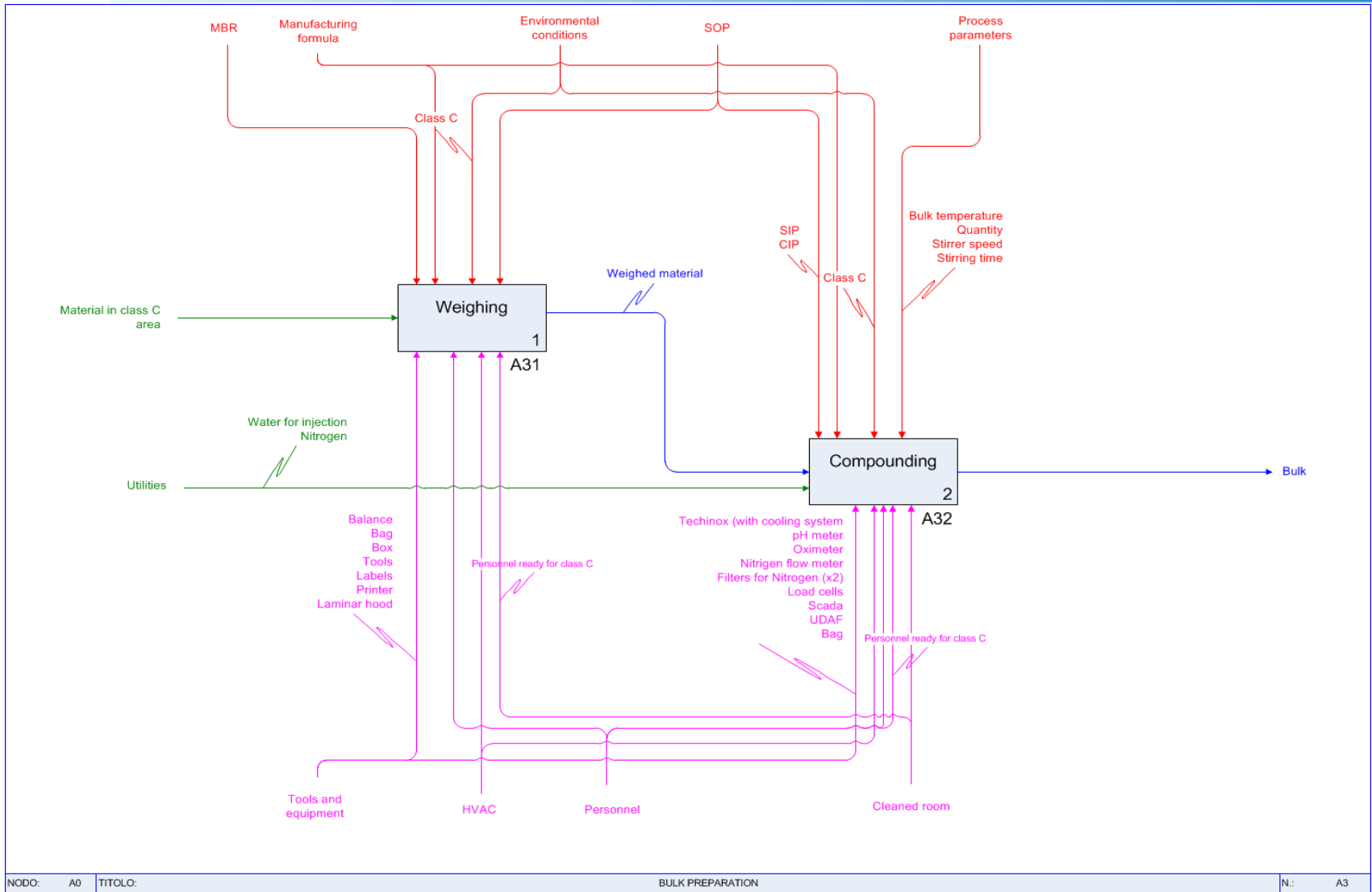


Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente





Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente





Potential failure mode

Il "Potential failure mode" rappresenta il modo nel quale accade un fallimento del "mechanism" cioè dello strumento/supporto che esegue una funzione/attività. Il "Potential failure mode" causa un effetto sulla qualità del prodotto.

Potential failure effects

Il "Potential failure effects" rappresenta l'effetto che un potenziale fallimento causa sul prodotto e quindi sulla specifica del prodotto (Quality Attributes) e di conseguenza la gravità per il paziente.

Potential causes

Le "Potential causes" rappresenta le ragioni del "Potential failure mode".

Current process controls

Le "Current process controls" permette di identificare le cause di un potenziale fallimento prima che accada determinando il "Potential failure mode".



Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente

FMEA Box A31: balance and HVAC

ID n°	A	B	C	D	Process step	Potential failure mode	Potential failure effects	QA	Hazard	SEV	Potential causes	FRE	Current process controls	DEI	OCC	Risk Index
A31	1	1	1	1	Weighing	Incorrectly weighed material	Incorrectly composed final product	Assay	Underdosage or overdosage	4	Balance failure	2	Calibration SOP	3	1	4
A31	2	1	1	1	Weighing	Contaminated weighed material	Contaminated final product (particles)	Foreign particles	Particle contamination	5	Incorrect difference of environmental pressure or HVAC failure	3	SCADA	1	1	5
A31	2	1	1	2	Weighing	Contaminated weighed material	Contaminated final product (particles)	Subvisible particles	Incorrect subvisible particles level	5	Incorrect difference of environmental pressure or HVAC failure	3	SCADA	1	1	5
A31	2	2	1	1	Weighing	Contaminated weighed material	Contaminated final product (chemical)	Product purity	Chemical contamination	5	Incorrect difference of environmental pressure or HVAC failure	3	SCADA	1	1	5

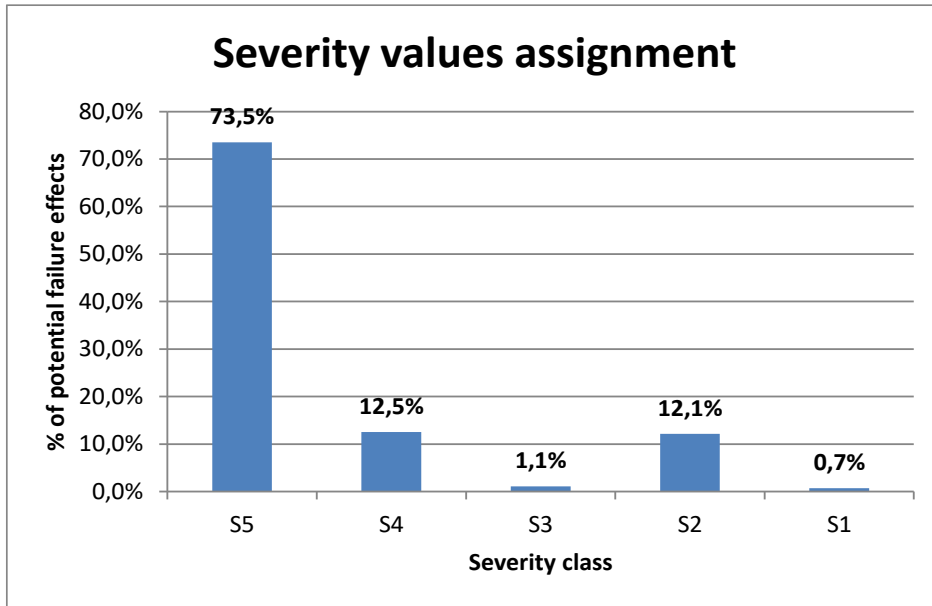
RISK REVIEW

ID N°	A	B	C	D	Process step	Potential causes	Notes	Document reference	New SEV	New FRE	New DET	New OCC	New IR	Ref. Change	Ref. Deviations	Ref. OOS	Ref. Complaints
A31	1	1	1	1	Weighing	Balance failure		SOP 201/04	4	2	3	1	4	/	/	/	/
A31	2	1	1	1	Weighing	Incorrect difference of environmental pressure or HVAC failure	Particle visual check performed at the end of the process, periodic validation of room classification		5	3	1	1	5	/	/	/	/
A31	2	1	1	2	Weighing	Incorrect difference of environmental pressure or HVAC failure	Periodic validation of room classification		5	3	1	1	5	/	/	/	/
A31	2	2	1	1	Weighing	Incorrect difference of environmental pressure or HVAC failure	Periodic cleaning validation, periodic validation of room classification		5	3	1	1	5	/	/	/	/



Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente

RISK EVALUATION



Severity	S5	73,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	S4	12,1%	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%
	S3	1,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	S2	10,7%	0,7%	0,4%	0,4%	0,0%
	S1	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
		O1	O2	O3	O4	O5
Occurrence						



Risk assessment e produzione: un metodo ed una strategia vincente

Quali vantaggi porta l'introduzione di uno strumento di analisi dei rischi come FMEA?

1. Analisi globale con successiva verticalizzazione secondo necessità.
2. Contributi di diverse professionalità. La partecipazione di un soggetto esterno introduce un punto di vista indipendente con esperienza trasversale nel mondo farmaceutico.
3. Valutazione dinamica del rischio che aumenta la sua solidità e affidabilità sulla base della acquisizione di nuovi dati (Risk Review).
4. Incremento conoscenza del processo e del prodotto.
5. Controllo del rischio mediante azioni di mitigazione/riduzione del rischio.
6. Strumento di comunicazione efficace.