UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE FARMACEUTICHE
Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche Maria Edvige Sangalli

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche – E25

Fabbricazione Industriale dei Medicinali – 4 CFU

Dott. Matteo Cerea

Quality Risk Management

Silvia Garzon

Quality Risk Management

Silvia Garzon
24 ottobre 2018

Agenda

- Il rischio
- Risk Management e Quality Risk Management
- Storia
- Riferimenti normativi
- Il processo di QRM
- Le tecniche
- I casi aziendali
- Il Risk Management Master Plan

Cos’è il Rischio?

Il Rischio

Google

definizione di rischio

Tutti | Immagini | Video | Shopping | Notizie | Altro | Impostazioni | Strumenti

Circa 775.000 risultati (0,49 secondi)

rischio

/rì·schio/

sostantivo maschile

1. Eventualità di subire un danno (più incerto di quello implicito in *pericolo*): la strada è ghiacciata, c'è il r. di scivolare; ho corso il r. di perdere il treno; mettere a r. la propria reputazione; mettersi, esporsi al r. di..
2. In varie determinazioni del linguaggio economico, commerciale, contabile, l'eventualità di una perdita: assicurarsi contro il r. di un incendio; la merce viaggia a r. del committente, avviso col quale l'amministrazione postale declina ogni responsabilità sui danni della merce.

Traduzioni, origine della parola e altre definizioni

Il Rischio

Le **AREE DI RISCHIO** sono quei fattori che:

- non sono controllabili direttamente (cioè che non dipendono unicamente dalle nostre scelte)
- non sono completamente prevedibili
- hanno impatto rilevante sugli obiettivi

Qualunque **conseguenza negativa** derivante dal verificarsi di un evento

RISCHIO = Gravità del Danno x Probabilità che questo si manifesti

EU GMP PARTE III (ICH Q9)

Risk Management

CHE COSA È IL RISK MANAGEMENT?

Il Risk Management è un processo sistematico per prendere decisioni e documentarne le motivazioni. Consente di identificare, valutare, assegnare opportuni criteri di priorità del rischio e di accettare o ridurre il rischio lungo tutta la vita di un prodotto.

Il Risk Management può essere implementato in diversi tipi di aziende (es. meccanica, alimentare, chimica, finanziaria, ecc.)

CHE COSA È IL QUALITY RISK MANAGEMENT?

Come definito nelle Eu GMP Parte III (ICH Q9), il Quality Risk Management (QRM) 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

Scopo del Quality Risk Management

Un'efficace implementazione del Quality Risk Management permette di assicurare al paziente un'elevata qualità del farmaco grazie ad un approccio proattivo di **identificazione e controllo dei possibili problemi di qualità** che possono verificarsi durante il suo sviluppo e la sua produzione (materie prime e materiali di confezionamento inclusi)

L'applicazione sistematica del QRM permette anche di **migliorare la capacità di prendere decisioni importanti** e tempestive per il business. Inoltre, se ben applicato, il QRM riduce significativamente i costi di sviluppo e produzione del prodotto farmaceutico

Un po’ di storia…

A seguito della Rivoluzione Industriale, i paesi industrializzati hanno dovuto fare i conti con i rischi che possono essere causati dalla tecnologia…

1800

Numerosi incidenti causati dall’invenzione dei motori a vapore e motori ad alta pressione

1900

Aumento delle malattie dovute allo sviluppo dell’industria chimica e all’avvento di sostanze come pesticidi o coloranti

Un po’ di storia…

Al fine di tutelare sia la salute dei lavoratori che quella dei consumatori, sono nate tecniche di valutazione del potenziale rischio associato a eventuali pericoli:

Nel **1975**, la U.S. Nuclear Regulatory Commission richiede l’utilizzo di un’analisi del rischio probabilistica, basata sull’utilizzo di dati sperimentali e storici di guasto per calcolare, quantitativamente, il rischio dei sistemi nella stesura dei report di valutazione

Nel **1990**, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) richiede ai produttori di alcuni tipi di cibi l’utilizzo della tecnica HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) per identificare, controllare e monitorare i rischi. Dal **2001** la FDA considera obbligatorio l’utilizzo della HACCP nella maggior parte delle aziende produttrici di alimenti

Un po’ di storia…

Nel **2004,** FDA pubblica il report «Pharmaceutical cGMPs in the 21st Century – A Risk Based Approach» nel quale dichiara che utilizzerà internamente il risk management per i propri processi decisionali (es. definizione della priorità delle ispezioni, preparazione di nuove normative, ecc)

Nel **2006** FDA pubblicazione la Guidance for Industry «Quality System Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations» dove il Quality Risk Management viene descritto come concetto chiave e componente di un moderno Sistema di Qualità e che può essere usato per definire specifiche di prodotto e parametri critici, valutare modifiche e determinare impatto ed estensione delle deviazioni

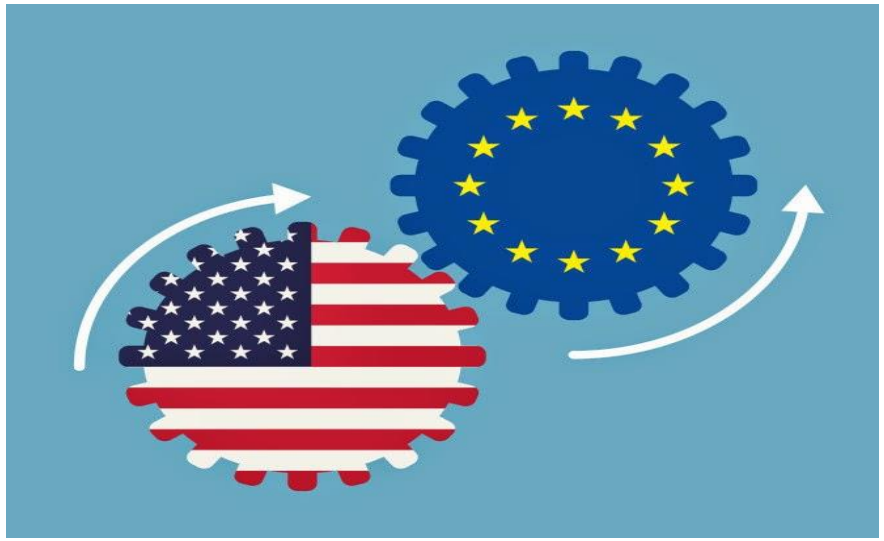
Un po’ di storia…

- Come si pongono in questo contesto l’Europa e le principali Organizzazioni come l’EMA o la WHO?

- Cambiano le Linee Guida di riferimento? Se sì, come e quando cambiano?

Un po’ di storia…

Nel **1998** la linea guida ISO 14971 descrive i principi di applicazione del risk assessment e del risk management ai dispositivi medici.

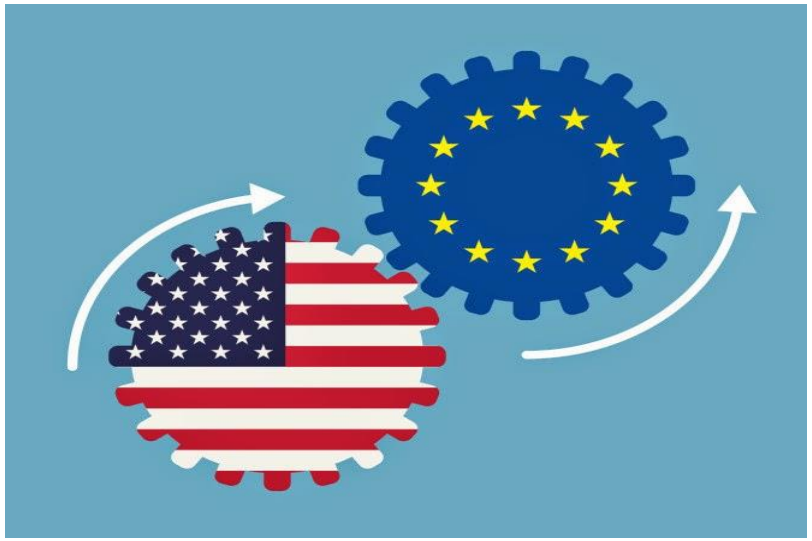


Nel **2005** viene pubblicata la linea guida ICH Q9 sul Quality Risk Management, in cui si definiscono i principi di applicazione e le tecniche di analisi del rischio, insieme con le linee guida ICH Q8 (Pharmaceutical Development) e Q10 (Pharmaceutical Quality System).

Nel **2008** si recepisce la Linea Guida ICH Q9 nell’Annex 20 delle GMP (ora Parte III).

Nel **2012** viene pubblicato l’Aide Memoire della PIC «Assessment on Quality Risk implementation», documento volto ad assistere gli ispettori GMP nella valutazione dell’implementazione del QRM nelle aziende durante le ispezioni.

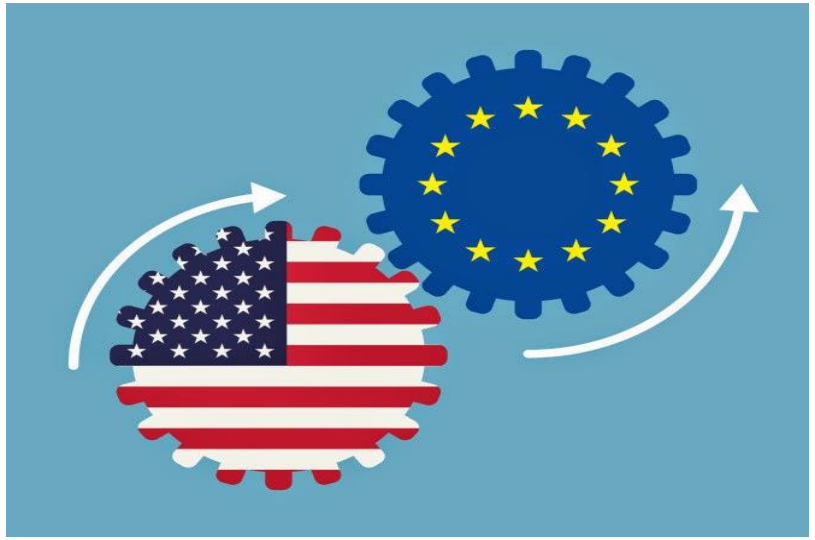
Un po’ di storia…



Nel **2013** viene pubblicata la linea guida WHO sul Quality Risk Management per lo sviluppo e l’implementazione di un efficace processo di QRM.

Nel **2014** sono pubblicati i nuovi capitoli 5 (Produzione) e 8 (Reclami e richiami) delle EU GMP dove si richiede l’applicazione dei concetti del Quality Risk Management per questi argomenti.

Un po’ di storia…



Nel **2015** vengono pubblicati sia la nuova edizione della Normativa ISO 9001 (ISO 9001:2015, settembre 2015), dove è richiesta l’applicazione trasversale del Quality Risk Management sull’intero sistema di qualità aziendale sia l’Annex 15 delle GMP riferito a Qualifica e Convalida aggiornato per implementare i concetti di ICH Q8, Q9 e Q10.

Nel marzo **2016** sono entrate in vigore le norme EU GMP sugli eccipienti e il QRM viene utilizzato come strumento per definire il livello di qualità atteso dai propri fornitori di eccipienti.

Il processo di Quality Risk Management

Il QRM si basa su due principi:

- La valutazione dei rischi per la qualità deve essere basata su conoscenze scientifiche e deve essere finalizzata alla sicurezza del paziente
- L'impegno aziendale, il grado di formalismo e di documentazione del processo di Quality Risk Management deve essere commisurati al livello di rischio

RISCHIO = Gravità del danno x probabilità che questo si manifesti

EU GMP PARTE III (ICH Q9)

Il processo di Quality Risk Management

CONSIDERATIONS

Risk Assessment: Risk Evaluation

A picture of the life cycle

= Risk Priority Number

Probability x ***Detectability*** x ***Severity***

- **Frequency of "occurences" driven by the number of trials**

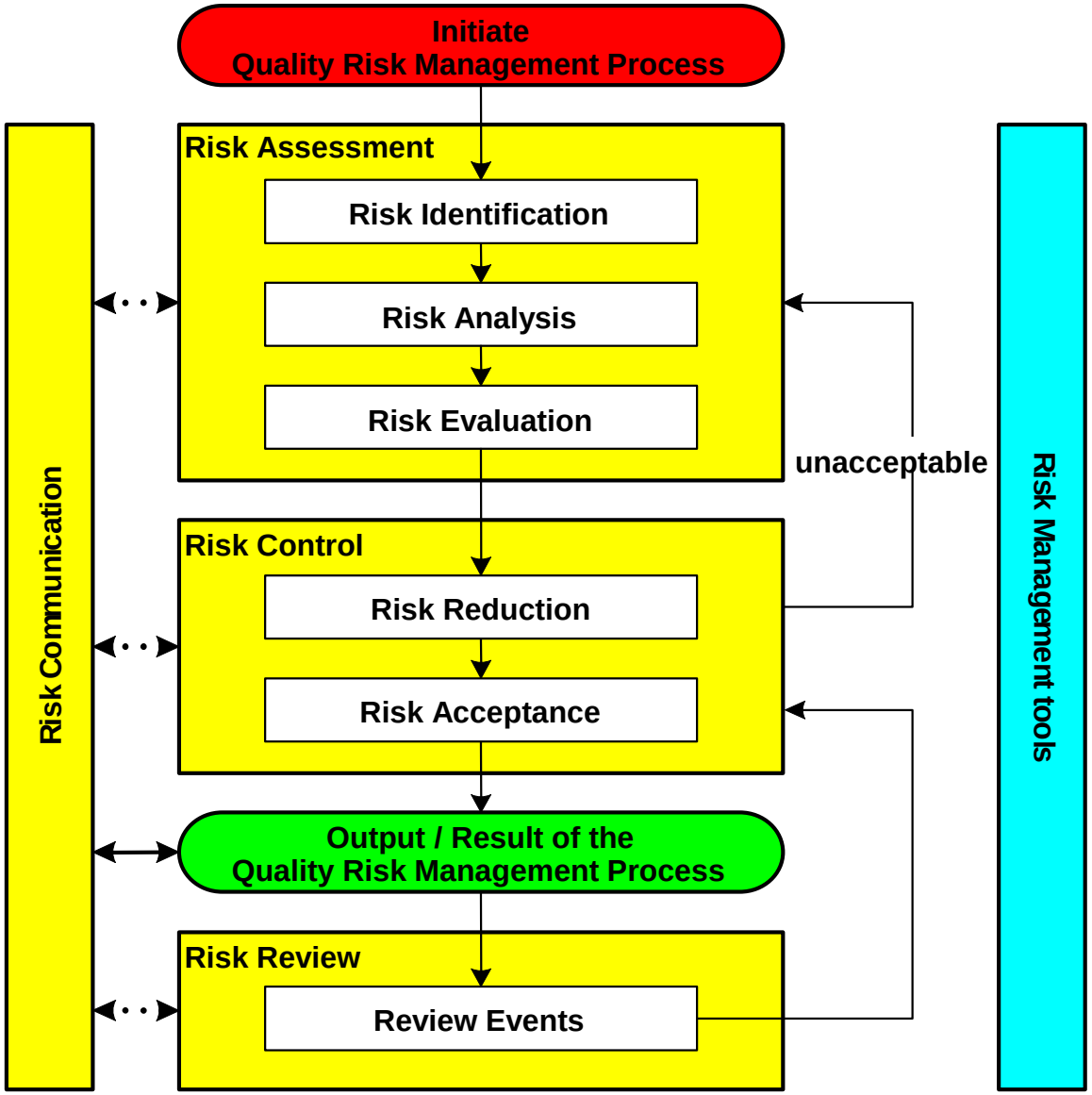
Data refers to

Can you find it?

Impact

past ***today*** ***future*** time

Il processo di Quality Risk Management



ICH Q9

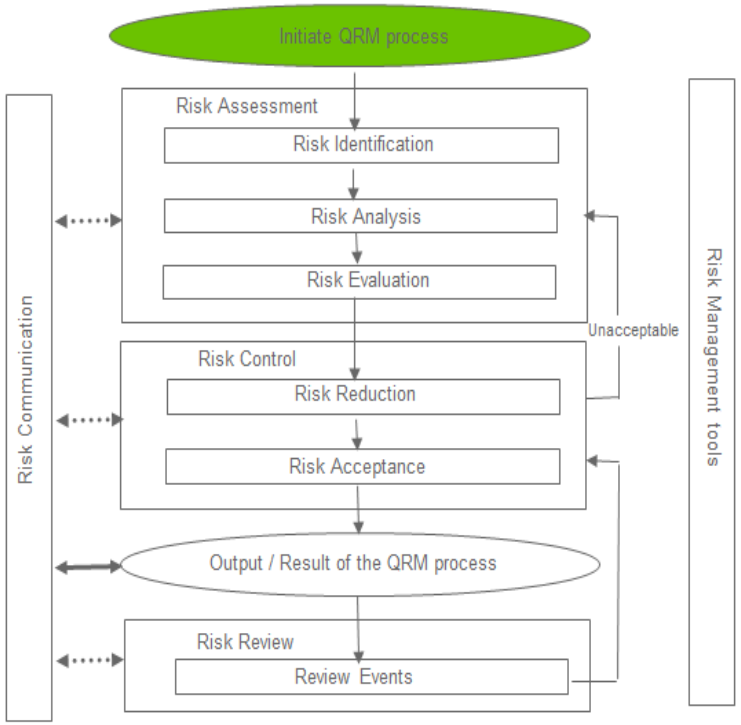
Quality Risk Management - Definizioni

Termine	Definizione	Esempio
PERICOLO	Potenziale fonte di un danno	Contaminazione microbiologica di un prodotto
DANNO	Qualunque conseguenza negativa sulla salute derivante dal verificarsi di un evento, inclusi i danneggiamenti dovuti alla perdita di qualità o disponibilità del prodotto	Setticemia da contaminazione microbiologica
GRAVITA'	La misura delle possibili conseguenze del pericolo	**Conseguenze** della setticemia dovuta a contaminazione microbiologica
PROBABILITA'	Possibilità che si verifichi un pericolo	La **Probabilità** che si verifichi una contaminazione microbiologica in un medicinale **dipende** dalla natura del prodotto, dalla tipologia del processo e dalle misure preventive in atto
RISCHIO	**La combinazione della gravità del danno e della probabilità che questo si verifichi**	**La contaminazione microbiologica di un medicinale solitamente ha conseguenze gravi ma può essere molto improbabile che si verifichi**

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



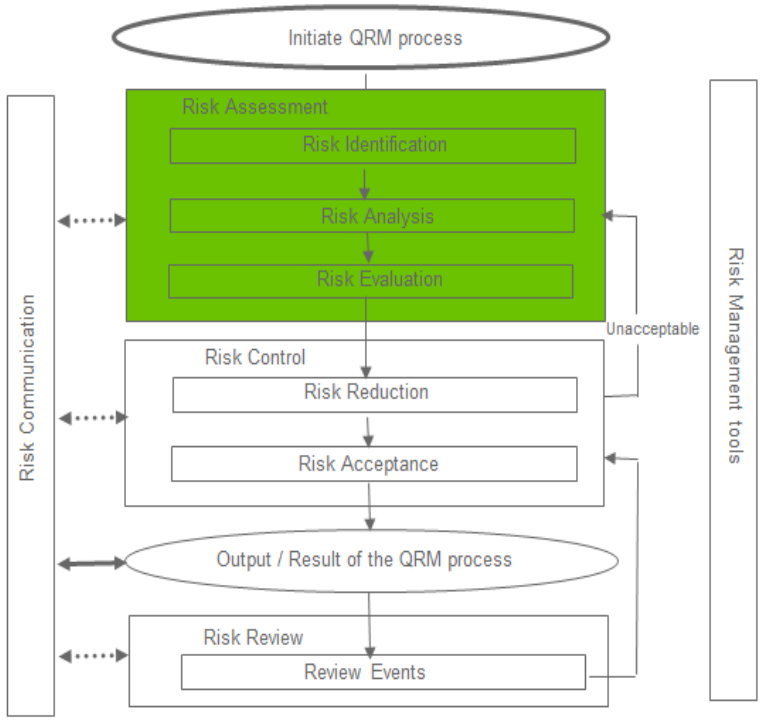
IL RISCHIO ZERO NON ESISTE!

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 / andare male?
- Qual è la probabilità che accada?
- Quali sono le conseguenze?



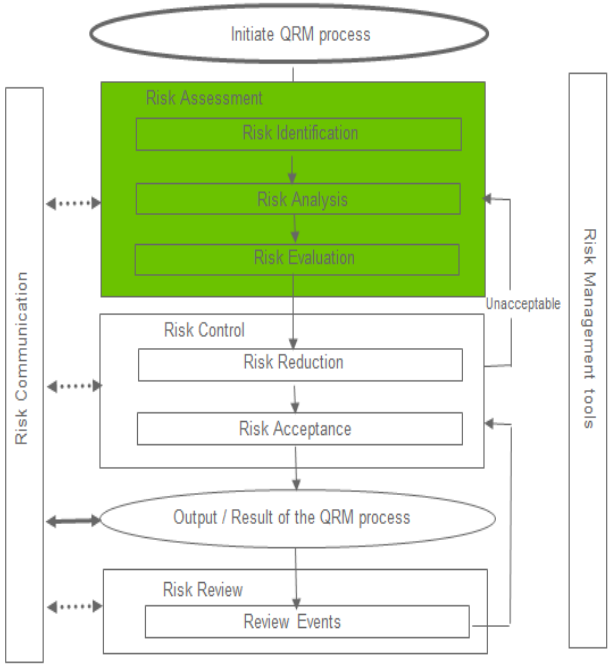
Il processo di QRM – Risk Assessment

Il **Risk Assessment** si divide in 3 sottofasi:

- **Risk Identification**
  Identificazione dei pericoli e risposta alla domanda “cosa può essere andato/andare male?”

- **Risk Analysis**
  Stima dei rischi associati ai pericoli identificati
  E’ il processo qualitativo o quantitativo di valutazione della Probabilità di accadimento e della Gravità del pericolo/danno

- **Risk Evaluation**
  Comparazione dei rischi identificati e quantificati contro i criteri di rischio stabiliti



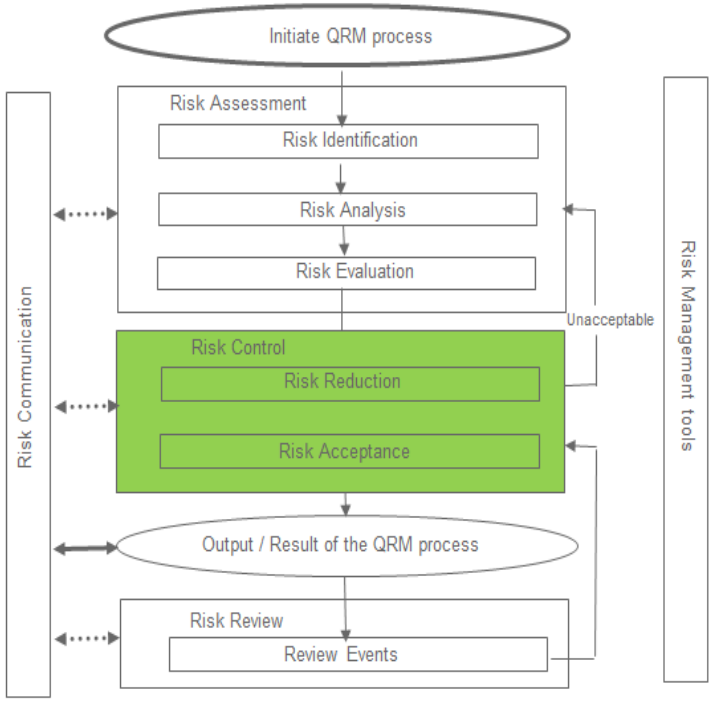
Il processo di QRM – Risk Control

La fase di **Risk Control** include le decisioni per ridurre o accettare il rischio e il suo scopo è quello di 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?
- Cosa si può fare per ridurre il rischio?
- Quale è il bilancio tra beneficio, rischi e risorse?
- Le CAPA stabilite per controllare il rischio introducono un rischio controllato e accettabile ?

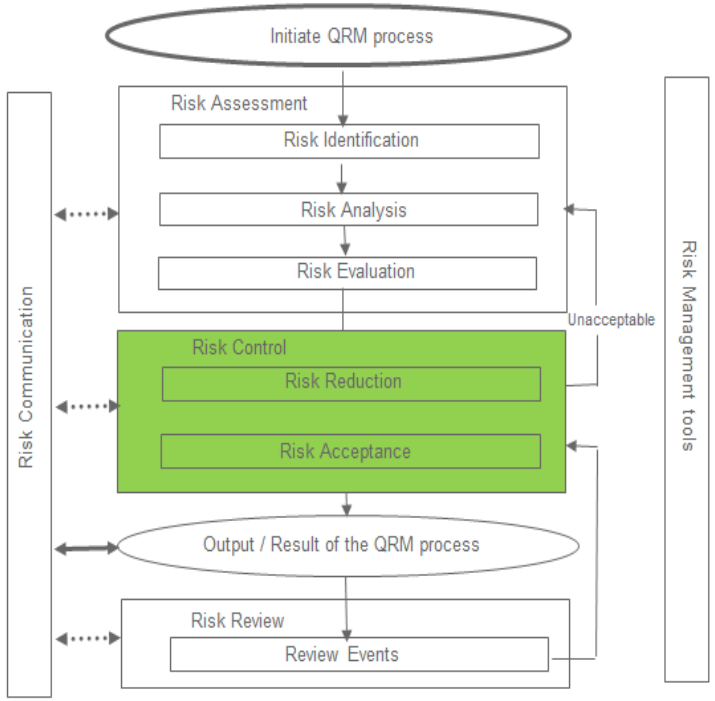


Il processo di QRM – Risk Control

Il **Risk Control** si divide in 2 sottofasi:

- **Risk Reduction**
  Focus sui processi per la mitigazione dei rischi quando superano il livello di accettabilità agendo su probabilità e rilevabilità

- **Risk Acceptance**
  Decisione di accettare il rischio ottenuto o il rischio residuo.
  Questa valutazione può essere fatta caso per caso, a seconda del rischio in oggetto e del contesto

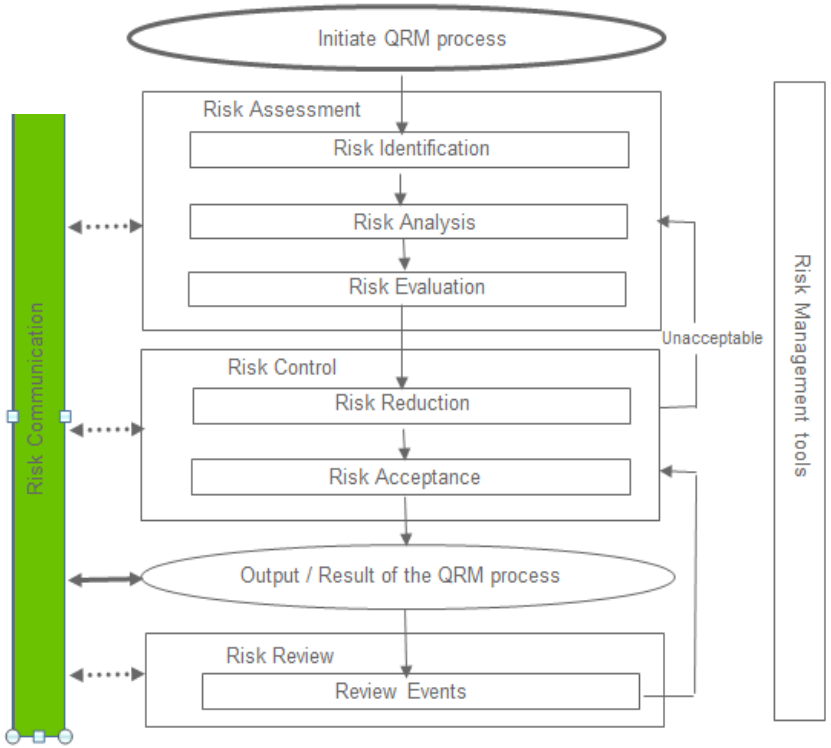


Il processo di QRM – Risk Communication

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

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

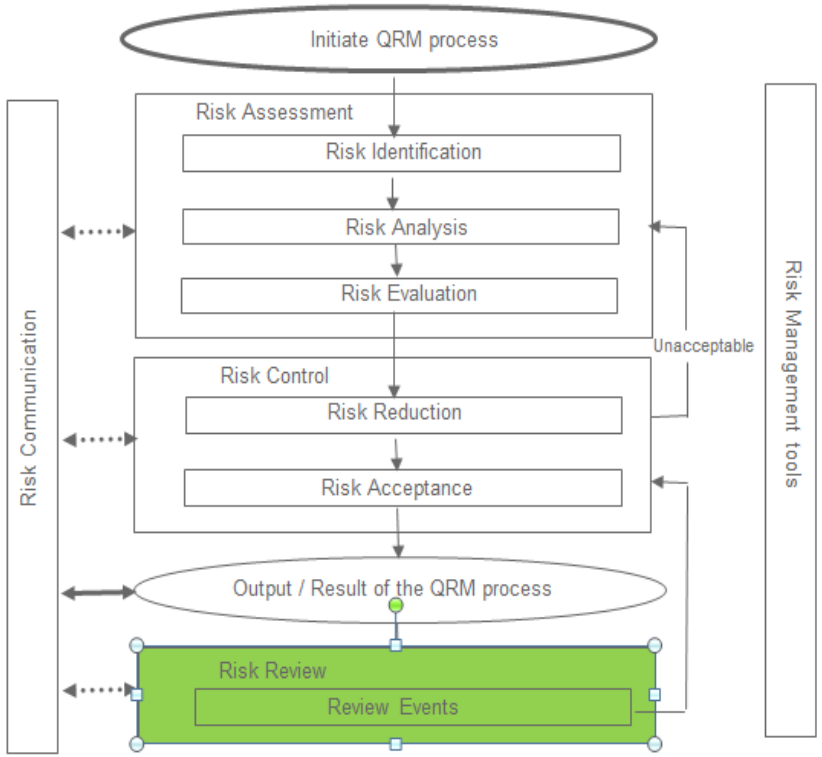
- Management
- Parti interessate (funzioni coinvolte)
- Autorità



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 della disponibilità di nuovi dati e/o un contesto modificato



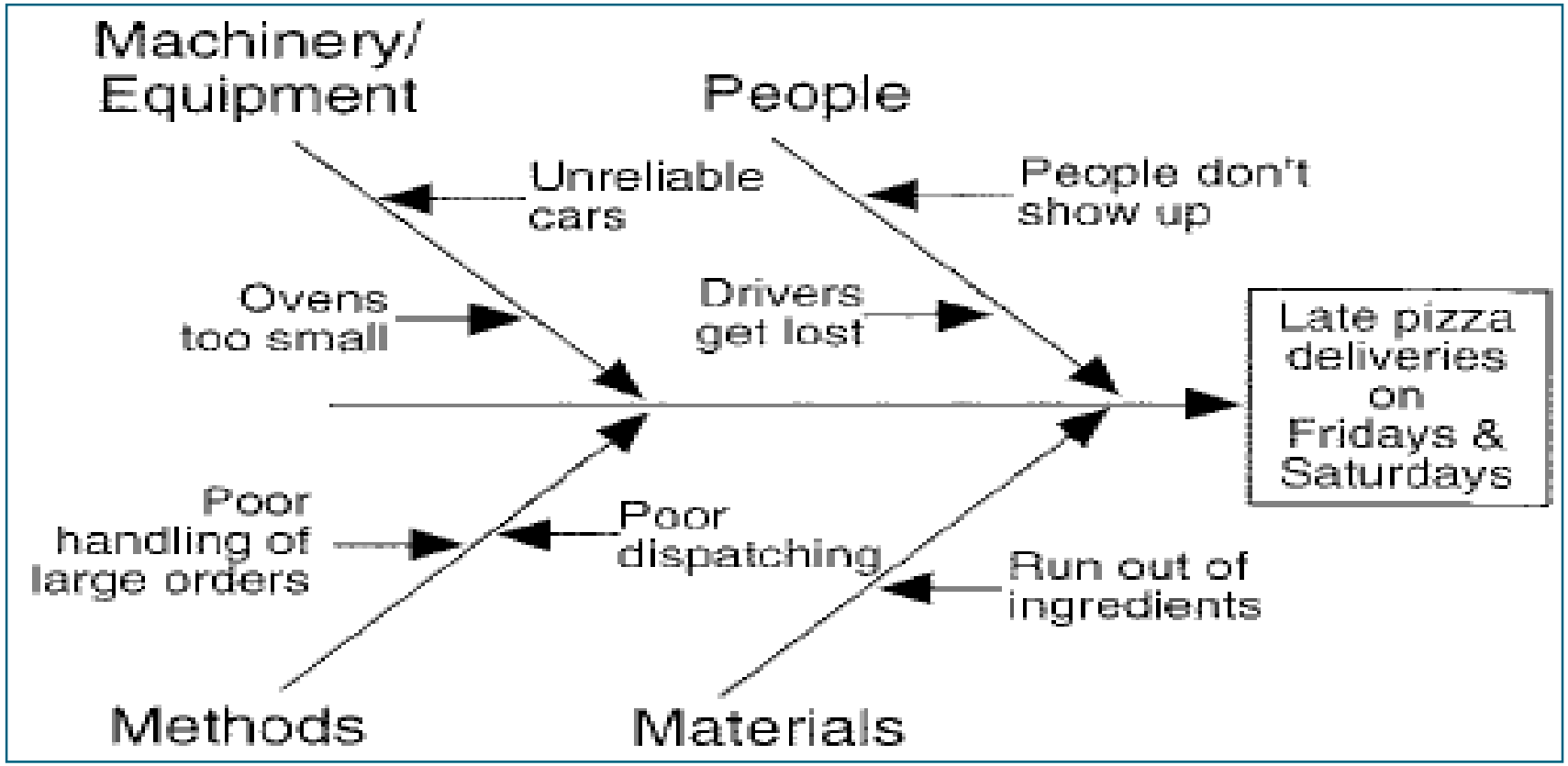
Il processo di QRM – Le tecniche

Nella **Parte III delle GMP (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!

Diagrammi Causa Effetto (Ishikawa / fish bone)



Il processo di QRM – Applicazione

- **FASE DI SVILUPPO** Definizione di Critical Process Parameters (CPP) e Critical Material Attributes (CMA)

- **APPROCCIO REATTIVO** Gestione delle deviazioni

  Deviazione: disallineamento da un requisito atteso

- **APPROCCIO PROATTIVO** Gestione delle modifiche

  Pianificazione delle attività

  Modifica: cambiamento con potenziale impatto su prodotti, impianti, sistemi

Il processo di QRM – Applicazione

- FASE DI SVILUPPO

Una volta definito il Quality Target Product Profile (QTPP) e i Critical Quality Attributes (CQA), allora posso definire i **Critical Process Parameters (CPP) e Critical Material Attributes (CMA)** mediante le tecniche di Quality Risk Management

Il processo di QRM – Applicazione

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

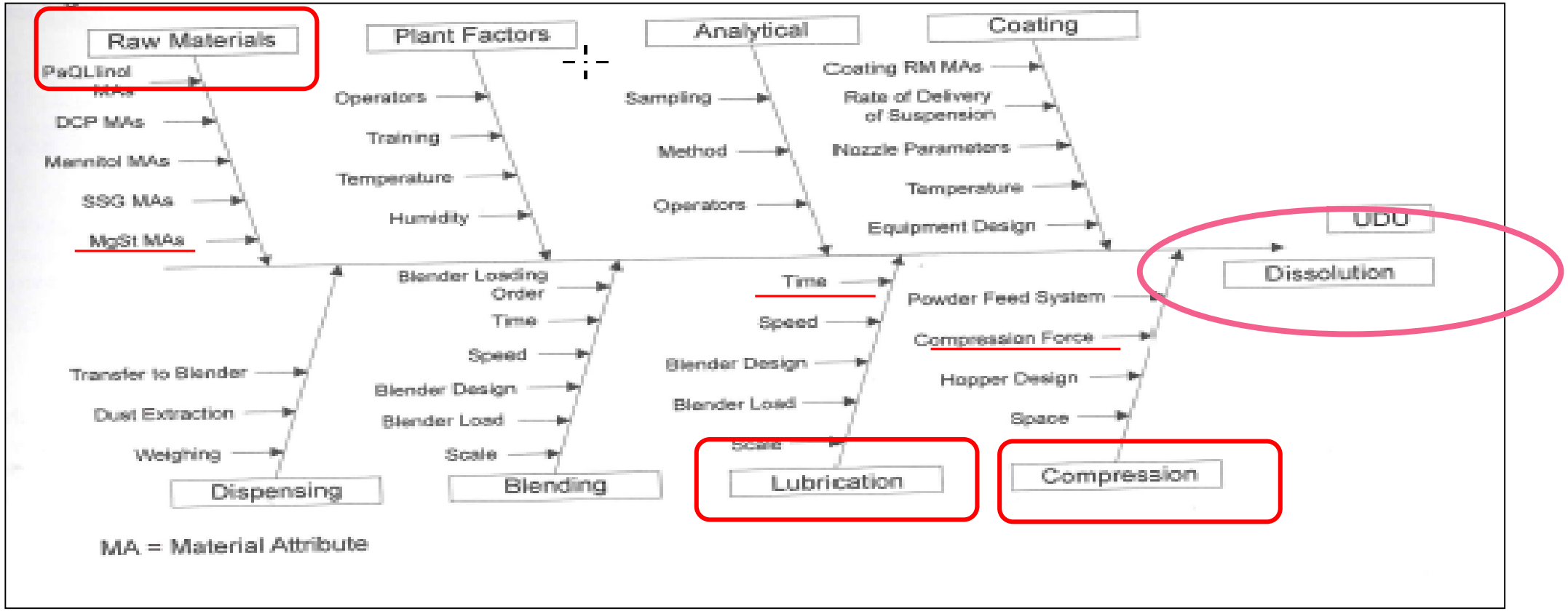
CQA	Formulation Composition	Blending	Lubrication	Compression	Coating
Appearance	H	L	M	M	M
Identity	L	L	L	L	L
Assay	M	M	L	L	L
Uniformity of Dosage Unit	H	H	M	M	L
Dissolution	H	L	H	H	L
Impurities	H	L	L	L	L
Microbiology	M	L	L	L	L
Water content	M	L	L	L	L

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

From ISPE Guide Series: Product Realization using Quality by Design (QbD)

Il processo di QRM – Applicazione

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



From ISPE Guide Series: Product Realization using Quality by Design (QbD)

Il processo di QRM – Applicazione

Utilizzo della metodica FMECA per identificare i <u>potenziali</u> Critical Quality Attributes e i Critical Process Parameters

RISCHIO (ICH Q9) = PROBABILITA' x GRAVITA'

FMECA → RPN (Risk Priority Number) = Gravità x Probabilità x <u>Rilevabilità</u>

<u>DEFINISCO LE PREMESSE AL CASO</u>

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

Il processo di QRM – Applicazione

GRAVITA' (Severity, S), PROBABILITA' (Probability, P) e RILEVABILITA' (Detectability, D)

Score		Severity (impact on patient if failure to meet CQA requirements)	Probability (Probability of not meeting CQA requirements)	Detectability
Minor	1	No impact on patient	Extremely low chance of occurring, never seen	Failure can be detected in unit operation
Major	2	Some impact on patient, but reversible	Low chance of occurring, but could happen	Failure can be detected after unit operation and before end product testing
Critical	3	Impact on patient, but not life threating	Will happen	Failure can be detected by end product testing
Catastrophic	4	High impact on patient which is reversible and potentially life threatening	High occurrence of failure	No ability to detect

From ISPE Guide Series: Product Realization using Quality by Design (QbD)

Il processo di QRM – Applicazione

- **SOGLIA DI ACCETTAZIONE DEL RISCHIO**

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

Modified from ISPE Guide Series: Product Realization using Quality by Design (QbD)

Il processo di QRM – Applicazione

- **RISK ASSESSMENT RELATIVO AL CQA «DISSOLUTION»**

Risk Analysis

Risk Evaluation

Process Parameter or Material Attribute	Effect/Suggested contingency/Comment	P	S	D	Risk Score (PxSxD)
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
[…]					
Mannitol MAs	30% of formulation. Unknown impact. Low chance, perhaps only in combination with high compression force	2	4	3	24
Blending time	Extremely low chance of a problem on dissolution	1	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[…]					

Risk Reduction

Risk Acceptance

Risk Identification

Modified from ISPE Guide Series: Product Realization using Quality by Design (QbD)

Il processo di QRM – Applicazione

- **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

Risk Reduction con azione sulla Probabilità:
Esecuzione di test (prove sperimentali)che permettano una maggiore conoscenza del prodotto e dell'impatto del particle size

Risk Reduction con azione sulla Detectability:
Introduzione del test del particle size nella specifica di analisi dell'API

P = 2
D = 1

RISK SCORE= 8
LOW

Modified from ISPE Guide Series: Product Realization using Quality by Design (QbD)

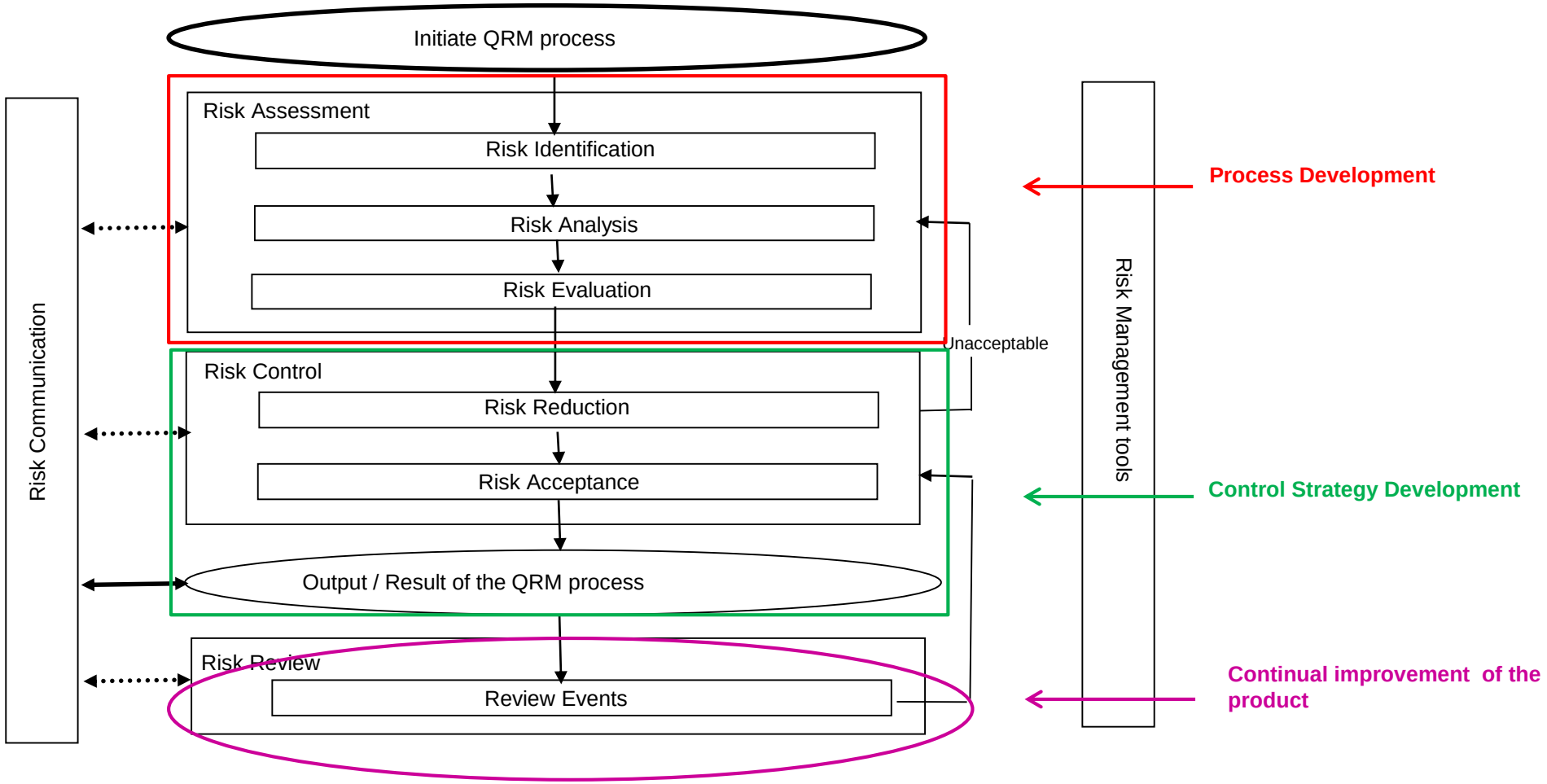
Il processo di QRM – Applicazione

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 e definizione del disegno sperimentale

Il processo di QRM – Applicazione



Il processo di QRM – Applicazione

- **FASE DI SVILUPPO** Definizione di Critical Process Parameters (CPP) e Critical Material attributes (CMA)

- **APPROCCIO REATTIVO** Gestione delle deviazioni

- **APPROCCIO PROATTIVO** Gestione delle modifiche
  Pianificazione delle attività

Il processo di QRM – Applicazione

- **APPROCCIO REATTIVO** **Gestione delle deviazioni**

Identificazione della root cause

- ✓ Check list
- ✓ Diagramma Causa – Effetto (diagramma di Hishikawa)
- ✓ FTA (Fault Tree Analysis)
- ✓ FMEA (Failure Mode and Effects Analysis)

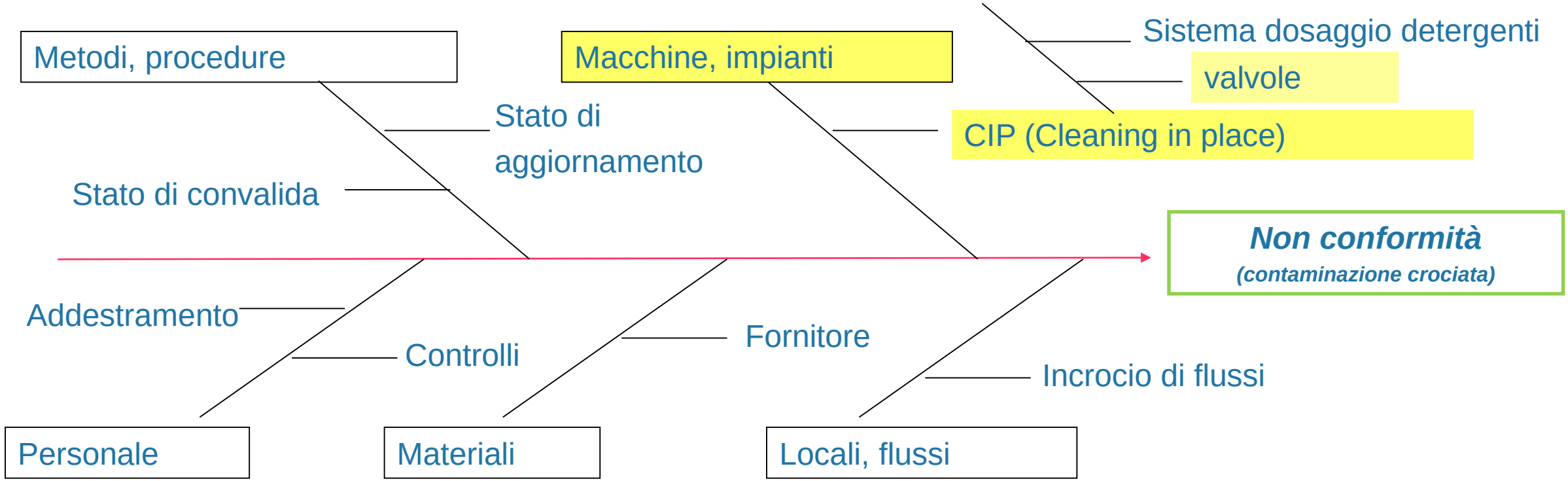
Identificazione dell'estensione e valutazione dell'impatto della deviazione

Caso aziendale 1: Contaminazione crociata

Caso aziendale 2: Out of Trend del profilo di degradazione del prodotto finito

Il processo di QRM – Il caso aziendale 1

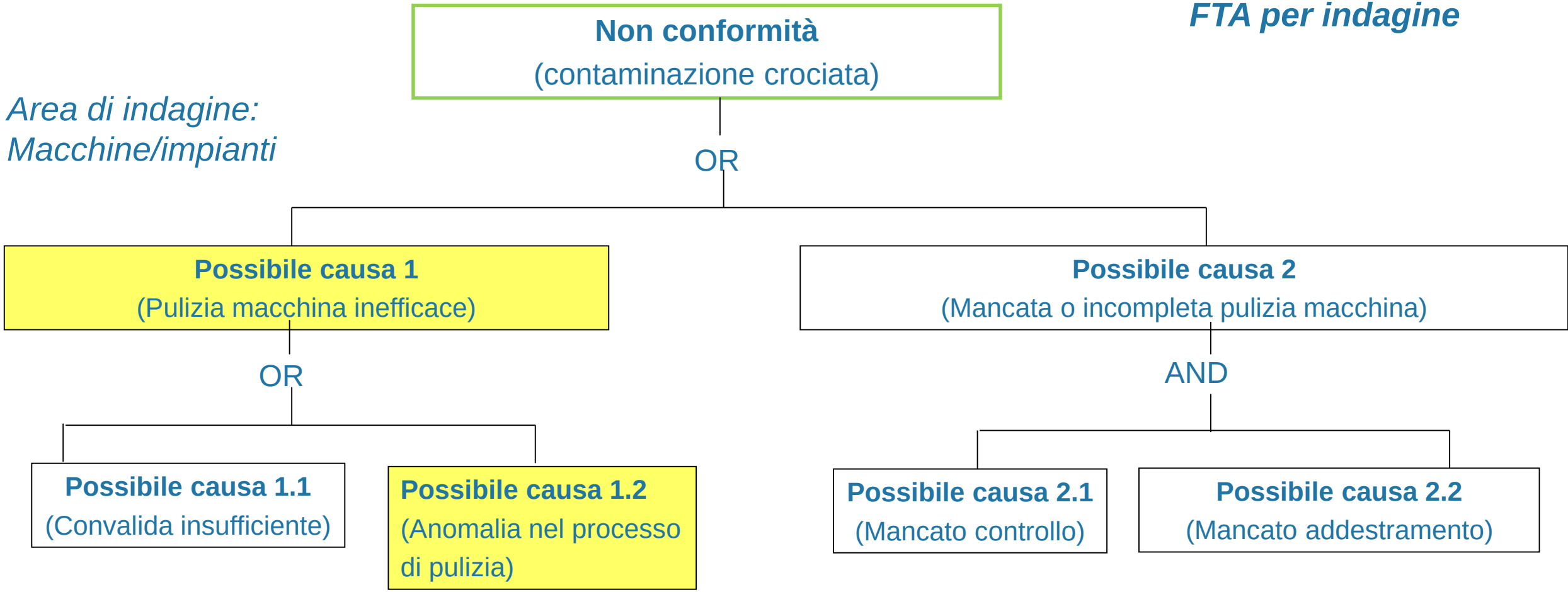
Diagramma causa - effetto per indagine (Ishikawa)



Il processo di QRM – Il caso aziendale 1

FTA per indagine

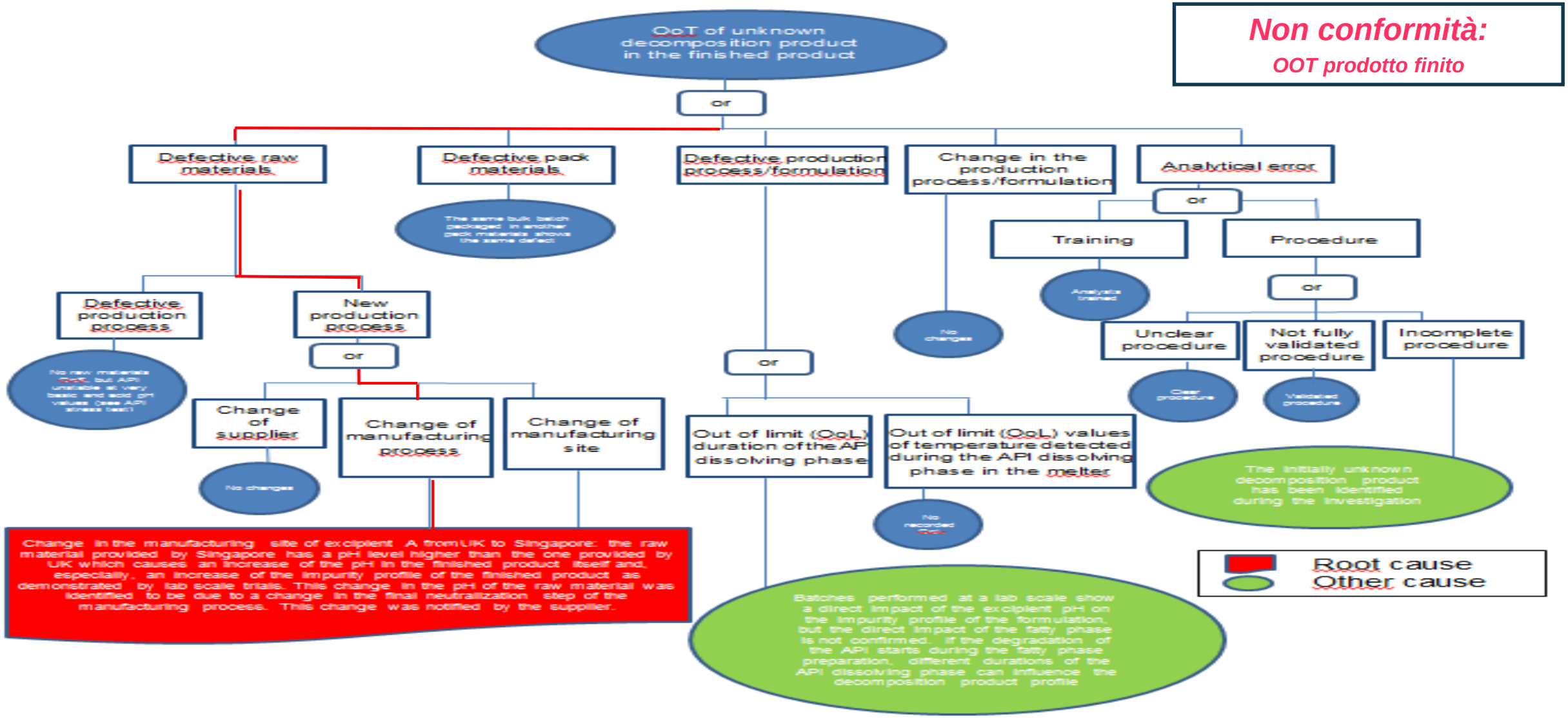
Area di indagine:
Macchine/impianti



Il processo di QRM – Il caso aziendale 2

Non conformità:

OOT prodotto finito



Il processo di QRM – Applicazione

- **FASE DI SVILUPPO** Definizione di Critical Process Parameters (CPP) e Critical Material attributes (CMA)
- **APPROCCIO REATTIVO** Gestione delle deviazioni
- **APPROCCIO PROATTIVO** Gestione delle modifiche
  Pianificazione delle attività

Il processo di QRM – Applicazione

- **APPROCCIO PROATTIVO**
  - **Gestione delle modifiche**
    - ✓ Check list
    - ✓ Diagramma di flusso
    - ✓ FMECA (Failure Mode, Effects and Critical Analysis)

Caso aziendale 3:
Sostituzione di una nuova linea per il confezionamento di semisolidi in tubetti con una linea simile ma tecnologicamente innovativa

  - **Pianificazione delle attività**
    - ✓ FMEA
    - ✓ FMECA

Caso aziendale 4:
Definizione piano di ispezioni ai fornitori di materie prime (eccipienti)

Il processo di QRM – Il caso aziendale 3

Gestione delle modifiche

Presentazione Modifica non Essenziale ad AIFA per installazione nuova linea di confezionamento: Rapporto di valutazione del rischio

Metodica utilizzata: CHECK LIST

Il processo di QRM – Il caso aziendale 3

- **Valutazione dell'impatto regolatorio:**

Determina n. 1608/2016 22 dicembre 2016 (GU n.6 del 9-1-2017)
Individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive. Definizione delle modifiche «non essenziali»

Rif, Allegato 1, Determina n. 1608/2016 22 dicembre 2016 (GU n.6 del 9-1-2017) Individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive. Definizione delle modifiche «non essenziali»		
Sono definite come «non essenziali» le modifiche che: (I requisiti sotto indicati devono sussistere cumulativamente; nel caso in cui almeno uno dei requisiti sopra indicati non sia soddisfatto, la modifica deve essere considerata modifica «essenziale».)		
	Si	No
a. non impattano sui processi produttivi (cioe' non comportano maggiori rischi di contaminazione, contaminazione crociata, frammischiamento);	☐	☐
b. non comportano una diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali precedentemente autorizzati oppure, pur comportando una diversa destinazione 'uso, non aumentano i rischi di contaminazione, contaminazione crociata, frammischiamento;	☐	☐
c. non comportano una variazione di configurazione (lay-out)[(2)]; (2) (2) per variazione di lay-out si intendono tutte le modifiche che implicano variazione della dimensione (superficie e altezza) dei locali/aree preesistenti. Tuttavia, pur comportando variazione della dimensione, non sono considerate variazioni di lay-out le seguenti modifiche: creazione di airlock/bussole per materiale e personale; installazione/sostituzione di celle climatiche all'interno di aree di stoccaggio e/o di aree di controllo qualita'; compartimentazioni di locali, purche' non vi siano cambiamenti di destinazione d'uso e purche' non vi sia variazione dei flussi tale da aumentare il rischio di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento; eventuali ampliamenti o riduzioni di locali gia' autorizzati, senza variazione della destinazione d'uso; creazione di passaggi tra locali purche' nonaumenti il rischio di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento. I casi sopra descritti sono da considerare come modifiche «non essenziali». Non e' da considerare una variazione di lay-out la modifica della disposizione delle apparecchiature di produzione e/o analitiche in un locale precedentemente autorizzato; tale tipologia di variazione non comporta l'obbligo della preventiva comunicazione/notifica all'AIFA.	☐	☐
d. non comportano una modifica di flussi del personale e/o dei materiali dell'area/locale oggetto della modifica oppure, pur comportando la modifica dei flussi del personale e/o dei materiali, non aumentano i rischi di contaminazione, contaminazione crociata, frammischiamento;	☐	☐
e. implicano la sostituzione «like-for-like» di macchine e/o apparecchiature produttive, intesa come la sostituzione di macchine e/o apparecchiature produttive che presentano la stessa funzionalita' di quelle precedentemente installate ed autorizzate e che possono rappresentare un miglioramento tecnologico, purche' non richiedano variazione di lay-out, modifica dei flussi del personale e dei materiali e diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali GMP come descritto ai precedenti punti a), b), c), e d);	☐	☐
f. implicano l'installazione di apparecchiature analitiche per nuove tipologie di test, utilizzate ai fini del rilascio di medicinali e sostanze attive, introdotte successivamente all'ultima ispezione GMP eseguita da AIFA;	☐	☐
g. implicano una modifica nella gestione dei dati di processo eanalitici da sistema cartaceo a sistema informatico purche' siafornita evidenza documentale di cui all'art. 3, comma 3, lettera g;	☐	☐
h. riguardano le sostituzioni/modifiche a utenze di produzione di acqua/gas/vapore;	☐	☐
i. non richiedono, in ogni caso, la modifica dell'autorizzazione alla produzione/importazione precedentemente rilasciata al sito produttivo ai sensi degli articoli 50 e 52-bis del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.	☐	☐

Il processo di QRM – Il caso aziendale 3

- **Valutazione dell'impatto GMP**

•	Compliance al Capitolo 3 delle EU GMP	Rischio		Note
		Sì	NO	
a.	Progettazione e caratteristiche costruttive	□	✓	Apparecchiatura progettata e costruita in conformità alle GMP
b.	Calibrazione e Qualificazione	□	✓	Attività di qualificazione conclusa con esito positivo
c.	Manutenzione	□	✓	La procedura di manutenzione è disponibile
d.	Pulizia	□	✓	La procedura d'uso della linea e la procedura di line clearance sono disponibili
e.	Documentazione tecnica	□	✓	Documentazione disponibile e archiviata presso l'Ufficio Tecnico
•	**Compliance al Capitolo 5 delle EU GMP**			
a.	Prevenzione della contaminazione crociata e dei mix-up	□	✓	La procedura d'uso (inclusa la pulizia) della linea e la procedura di line clearance sono disponibili
b.	Gestione dei controlli in processo	□	✓	La procedura dei controlli in processo è già disponibile
•	**Compliance all'Annex 15 delle EU GMP**			
a.	Procedure Operative Standard	□	✓	Le procedure d'uso e di manutenzione della linea sono disponibili
b.	Addestramento	□	✓	Il personale coinvolto è stato addestrato
c.	Documenti di qualificazione	□	✓	La qualificazione è stata conclusa con esito positivo
•	**Valutazione sulle produzioni concominanti**			
a.	**Eventuali rischi di contaminazione crociata**	□	✓	**L'intervento verrà eseguito durante la chiusura aziendale, pertanto a produzione ferma, e l'area di lavoro sarà compartimentata con cesate**

Il processo di QRM – Il caso aziendale 3

- **Valutazione dell'impatto sulla qualità del prodotto finito**

•	Potenziali rischi per i Critical Process Parameters (CPP)	Sì	NO	N.A.	Note
a.	La modifica ha impatto sui Critical Process Parameters (CPP)	□	✓	□	Modifica like for like, non si introducono attività con impatto sui CPP rispetto alla linea di confezionamento precedentemente installata
•	**Potenziali rischi per i Critical Quality Attributes (CQA)**	**Sì**	**NO**	**N.A.**	**Note**
a.	La modifica ha impatto sulle specifiche fisiche del prodotto finito	□	✓	□	Modifica like for like, non si introducono attività con impatto sui CQA rispetto alla linea di confezionamento precedentemente installata
b.	La modifica ha impatto sulle specifiche chimiche del prodotto finito	□	✓	□	
c.	La modifica ha impatto sulle specifiche microbiologiche del prodotto finito	□	✓	□	
d.	La modifica ha impatto sulla stabilità del prodotto finito	□	✓	□	
e.	La modifica ha impatto sugli stampati	□	✓	□	

OUTPUT DEL PROCESSO DI QRM:

Rapporto di valutazione del rischio a supporto della modifica proposta per presentazione comunicazione di Modifica non Essenziale ad AIFA

Il processo di QRM – Il caso aziendale 4

Pianificazione delle attività

ATTIVITA': Definizione piano di ispezioni ai fornitori di materie prime (eccipienti)

TECNICA: Metodica FMEA

PREMESSE

1. *Definizione delle scale di valori per i fattori* ***PROBABILITA' e GRAVITA'***
2. *Definizione della* ***SOGLIA DI ACCETTAZIONE DEL RISCHIO***

Il processo di QRM – Il caso aziendale 4

	Parametri	Valori	Descrizione
G	Criticità del processo produttivo	1	Sola purificazione, processo fisico o solo confezionamento
		2	Sintesi chimica non complessa o utilizzo di materiali derivati o estratti da vegetali
		3	Fermentazione classica, sintesi chimica complessa o utilizzo di materiali derivati o estratto da animali o umani
	Importanza strategica	1	Volumi di prodotto finito fino a 15 tonnellate (≤ 15t)
		3	Volumi di prodotto finito maggiori di 15 tonnellate
	Mercato di riferimento	1	Prodotto locale
		3	Prodotto commercializzato in più paesi
P	Provenienza geografica del fornitore	1	EU/US/JP (Ambiente produttivo regolato / Periodica supervisione delle Autorità)
		3	Altro (Ambiente produttivo meno regolato / Supervisione delle Autorità non periodica o non assicurata)
	Storia del fornitore	1	Compliance sostanziale
		2	Richiesti miglioramenti non significativi
		3	Richiesti miglioramenti significativi o storia fornitore negativa

INPUT: Annual review, audit precedenti, reclami, deviazioni, etc…

Il processo di QRM – Il caso aziendale 4

Esempi di "Matrice accettabilità rischio" quantitativa

(con e senza definzione delle priorità)

Valutazione rischio		
Rischio	**Rischio accettabile**	**Rischio non accettabile**
	1 - 32	33 - 243

Valutazione rischio			
Rischio	**Rischio accettabile**	**Rischio non accettabile** ***(Priorità 2)***	**Rischio non accettabile** ***(Priorità 1)***
	1 - 32	33 - 72	73 - 243

Rischio = **G (**Criticità del processo produttivo x Importanza strategica x Mercato di Riferimento) **x P** (Provenienza geografica del fornitore x Storia del fornitore)

Il processo di QRM – Il caso aziendale 3

Materiale	Produttore	Criticità del processo produttivo	Importanza strategica	Mercato di riferimento	Provenienza geografica del fornitore	Storia del fornitore	Rischio (GxP)
Acido poliacrilico	Produttore A	3	3	3	1	3	**81**
Glicerolo 85%	Produttore B (sintesi)	2	1	3	1	2	**12**
	Produttore C (diluzione)	1	1	3	1	1	**3**
Paraffina liquida	Produttore D	2	3	3	1	3	**54**
Cera bianca	Produttore E1	3	1	1	3	3	**27**
	Produttore E2	3	1	1	1	2	**6**
Acido benzoico	Produttore F	2	3	3	1	1	**18**
Lecitina	Produttore G	2	3	3	3	1	**54**
Acido sorbico	Produttore F	2	1	1	1	2	**4**
Acido cloridrico	Produttore G	1	3	3	1	1	**9**

Output: produttori di eccipienti da inserire nel piano di ispezioni per l'anno

Risk Management Master Plan

Processo	Fase del processo	Targa	Data (esecuzione/ ultima revisione)	Titolo	Data pianificazione
Acquisto materie prime	Selezione fornitore	R/005/01	01.2017	Supply chain	01.2020
	Ispezioni	R/003/01	11.2014	Ispezioni ai produttori di eccipienti	11.2017
	Qualificazione	-	-	-	12.2017
[…]					
Produzione sfuso	Omogeneizzazione	R/018/02	07.2013	Deviazione T omogeneizzazione	n.a.
[…]					
Convalida	Processo	R/015/01	11.2015	Ongoing Process Validation	11.2018
	Pulizia	R/008/01	09.2012	Selezione prodotti	Nuova formulazione o normativa

Grazie

silvia.garzon@bayer.com