

# QUALITY METRICS

Contenuti e novità per l'operatività delle  
imprese

*27 Aprile 2017 – Luisa Torchio - Corden Pharma Bergamo SpA*

Le informazioni utilizzate nella presentazione sono state tratte dai seguenti siti

[www.ich.org](http://www.ich.org)

[www.ispe.org](http://www.ispe.org)

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

[www.pda.org](http://www.pda.org)

[www.raps.org](http://www.raps.org)

[www.regulation.gov](http://www.regulation.gov) - docket # FDA-2015-D-2537

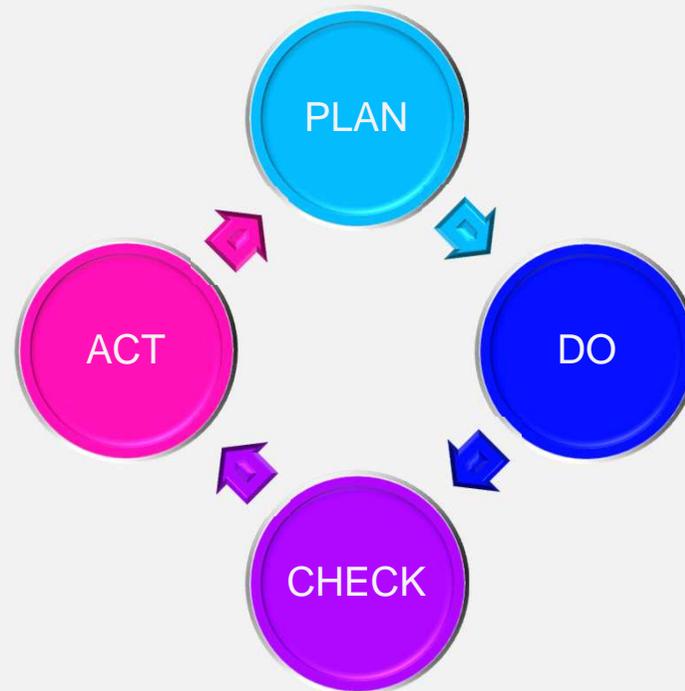
[www.pharmtech.org](http://www.pharmtech.org)

[www.phrma.org](http://www.phrma.org)

[www.gpha.org](http://www.gpha.org)

## IL CICLO DI DEMING E LA NORMA ISO 9001

Il Ciclo di Deming è la metodologia di gestione dei processi alla base della norma ISO 9001. Prevede quattro fasi, volte ad ottenere un continuo miglioramento dei risultati dell'organizzazione



Uno dei requisiti della norma è l'individuazione da parte dell'organizzazione di una serie di indicatori che permettano di monitorare l'andamento dei processi aziendali ( UNI EN ISO 9001:2015, Capitolo 9, Valutazione delle prestazioni).

Tale monitoraggio corrisponde alla fase «CHECK» del ciclo di Deming.

La valutazione dell'andamento degli indicatori, effettuata in sede opportune ( es. Riesame della Direzione ) permette, in caso di risultato non in linea con le aspettative, di attivare le azioni correttive del caso (ACT).

## PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEMS: ICH Q10

La lineaguida ICH Q10, pubblicata nel 2001, inizia un processo di armonizzazione tra la norma ISO 9001 e le GMP, trasferendo molti dei concetti ISO all' interno dei sistemi di qualità applicati dall' industria farmaceutica. La necessità di avere adeguati indicatori che permettano di valutare i risultati dei processi interni è sottolineata in varie parti del documento (es. paragrafi 1.5, 2.3, 4.0).

*Performance Indicators: measurable values used to quantify objectives to reflect the performance of an organisation, process or system, also known as performance indicators.*

## L' APPLICAZIONE IN EUROPA...

L' effettuazione di valutazioni periodiche per seguire l' evoluzione delle prestazioni di processi e/o sistemi è parte dei requisiti GMP di base, ad esempio in

EU GMP, Part I      Chapter 1 – Quality Management  
                            Chapter 5 - Validation  
                            Chapter 8 – Complaints

EU GMP, Part II     Chapter 1 – Quality Management

La verifica dei documenti relativi a tali valutazioni è quindi normalmente parte delle ispezioni GMP periodiche e le Aziende hanno già studiato e predisposto i propri indici e parametri.

## ... E L' APPLICAZIONE NEGLI USA

### - *PHARMACEUTICAL cGMPs FOR THE 21 ° CENTURY: A RISK-BASED APPROACH*

Viene emesso nell' Agosto 2002 ed è un documento che descrive il nuovo approccio dell' US-FDA alla valutazione della qualità in ambito farmaceutico, basata su criteri di gestione del rischio, in modo da poter concentrare le risorse laddove necessario.

*To encourage the implementation of Quality System approaches to all the aspects of pharmaceutical production and quality assurance*

*To encourage the implementation of risk-based approach that focus both industry and Agency attention on critical areas*

## - **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION SAFETY AND INNOVATION ACT (FDASIA)**

Viene emesso nel 2012, e ridefinisce alcuni degli ambiti di competenza dell' FDA.

Section 711 of FDASIA added a new sentence to the end of Section 501of the FDCA.

*For purposes of paragraph (a)(2)(B), the term 'current good manufacturing practice' includes the implementation of oversight and controls over the manufacture of drugs to ensure quality, including managing the risk of and establishing the safety of raw materials, materials used in the manufacturing of drugs, and finished drug products.*

## - **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION SAFETY AND INNOVATION ACT (FDASIA)**

Section 706, added a new subparagraph to Section 704(a) of the FDCA.

*Any records or other information that the Secretary may inspect under [Section 704] from a person that owns or operates an establishment that is engaged in the manufacture, preparation, propagation, compounding, or processing of a drug shall, upon the request of the Secretary, **be provided to the Secretary by such person, in advance of or in lieu of an inspection**, within a reasonable timeframe, within reasonable limits, and in a reasonable manner, and in either electronic or physical form, at the expense of such person.*

## DRAFT GUIDANCE. REQUEST FOR QUALITY METRICS - 2015

Viene emessa a Luglio del 2015 ed è indirizzata a tutte le strutture che entrano direttamente o indirettamente nella catena produttiva di farmaci (formulatori, produttori di APIs, laboratori e/o fornitori di servizi ecc).

E' il risultato di una iniziativa lanciata nel 2013, indirizzata agli operatori di settore, in cui si iniziava a parlare della possibilità di utilizzare metriche all' interno di un sistema risk-based per rendere più semplice, efficiente e flessibile l' approccio regolatorio ed ispettivo.

- a. *Modernisation of Regulatory Oversight of Drug Quality and Promotion of Post-Approval improvements*
- b. *Use of Quality metrics by FDA for Risk-Based inspection scheduling and prediction of drug shortages.*

Gli indicatori che l'agenzia intende determinare sono quattro

1. Lot acceptance rate
2. Product quality complaint rate
3. Invalidated out-of-specification (OOS) rate
4. Annual Product Review (APR) or Product Quality Review (PQR) on-time rate

ottenuti dall'elaborazione di una serie di informazioni ( es. lotti prodotti, lotti rilasciati, numero di risultati OOS, numero di lotti respinti per OOS, numero di risultati OOS non confermati) da fornire all'Agenzia in formato elettronico attraverso una opportuna modulistica (Quality Metrics Technical Conformance Guide, June 2016).

Facoltativamente, sono accettati anche i seguenti parametri, che dovrebbero fornire informazioni circa la cultura della qualità in azienda verificando

- coinvolgimento della dirigenza
- efficacia delle CAPA
- performance dei processi.

Il reporting è annuale (Ottobre – Settembre), i dati vanno suddivisi per trimestri, la funzione responsabile è la QU, i dati sono divisi per FDFs e relativi APIs.

La bozza diventa subito oggetto di discussione pubblica nell' Agosto 2015 in un incontro tra l' FDA e gli operatori di settore ( Quality Metrics Public Meeting, Silver Spring) e in seguito, tramite l' apposito sito dell' FDA, riceve circa 80 commenti da parte di enti (ISPE, USP), associazioni di settore, aziende e privati.

I commenti vertono in generale su

- L'ambito legale e normativo
- La reale confrontabilità delle informazioni
- Il reporting relativo a catene produttive complesse
- Site reporting vs product reporting
- L'interpretazione delle definizioni
- L'efficacia nel prevenire shortages
- Le modalità di calcolo dei metrics
- I costi che le aziende devono sostenere
- L'opportunità di limitare la valutazione a farmaci ad alto rischio
- Le modalità di comunicazione e trasmissione
- L'esito della valutazione
- La richiesta di un periodo di prova

L' iSPE, nel frattempo, sta portando avanti un programma esplorativo (ISPE Wave 2, Quality Metrics Pilot Program) che coinvolge 28 società, 83 siti e 60 prodotti.

Il documento finale è pubblicato nel giugno 2016; evidenzia come questo approccio possa essere difficile da sostenere per le Aziende più piccole e l' elaborazione di un risultato chiaro sia complessa.

## DRAFT GUIDANCE – SUBMISSION OF QUALITY METRICS DATA – NOVEMBRE 2016

La bozza viene quindi riconsiderata, ed una nuova versione viene emessa a Novembre 2016.

Rispetto alla precedente, il numero dei Primary Quality Metrics è ridotto da quattro a tre:

- Lot acceptance rate
- Invalidated OOS results rate
- Product Quality Complaints rate

Le definizioni sono migliorate rispetto alla lineaguida precedente e la sezione delle Appendici riporta diversi esempi di applicazione.

Il reporting potrà essere per sito o per prodotto ed avverrà tramite un portale che sarà attivato da Gennaio 2018, a seguito della revisione della precedente Technical Conformance Guide prevista per l' autunno 2017.

E' previsto uno spazio per commenti da parte dell' Azienda.

Si prevede una fase volontaria a partire dal 2018, durante la quale le aziende sono incoraggiate ad inviare i propri Metrics, anche se non perfettamente equivalenti a quelli richiesti, per permettere all' Agenzia di iniziare ad organizzare la raccolta e l' elaborazione delle informazioni.

Verrà pubblicato un Quality Reporters List, comprendendo le aziende che hanno inviato tutte o alcune delle informazioni richieste.

A seguito della emissione della nuova bozza, si è aperto un nuovo periodo per i commenti da parte delle aziende.

Su richiesta di alcune organizzazioni di settore, la deadline prevista per la fine di gennaio 2017 è stata spostata alla fine di Marzo.

Al termine del periodo, gli ulteriori commenti sono stati circa 30.

Pur apprezzando le semplificazioni apportate, i commenti sottolineano

- Il carico di lavoro necessario alla raccolta dei dati
- La necessità di ulteriori chiarimenti tecnici
- Le modalità di coinvolgimento dei CMOs sono da chiarire
- La necessità di chiarire questioni legate alla confidenzialità
- La necessità di un sito Q&A che possa rispondere ai dubbi delle Aziende

Alcune organizzazioni di settore chiedono di valutare la possibilità di una pausa di riflessione per fare il punto della situazione.

Al momento quindi, il progetto dell' FDA è ancora in divenire ed il confronto con le parti interessate è ancora in corso.

In Europa, al momento, non sembrano esserci progetti analoghi per l' utilizzo di Quality Metrics al di fuori del contesto originario.

Gli sviluppi futuri e l' eventuale necessità di rivisitare e rivedere i sistemi che le Aziende già applicano al loro interno potranno essere valutati solo nei prossimi mesi.