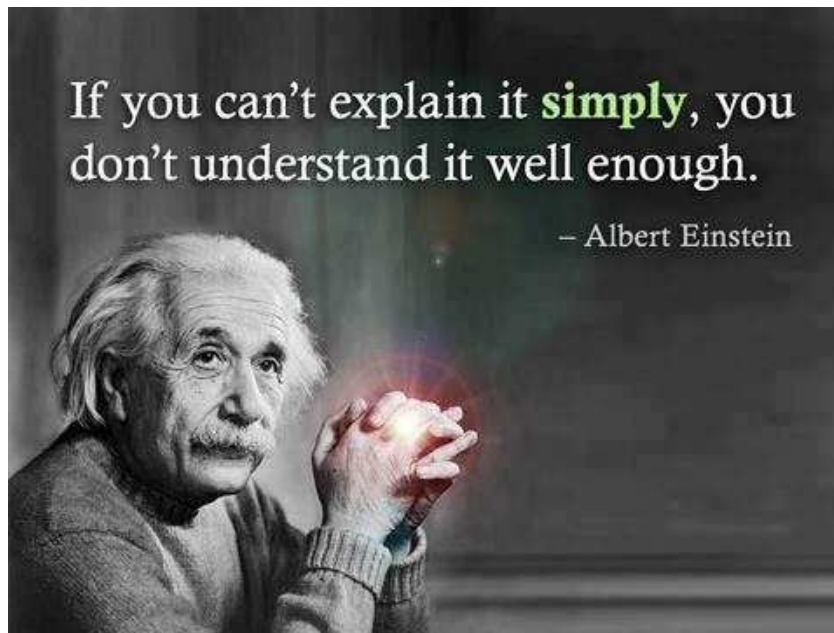


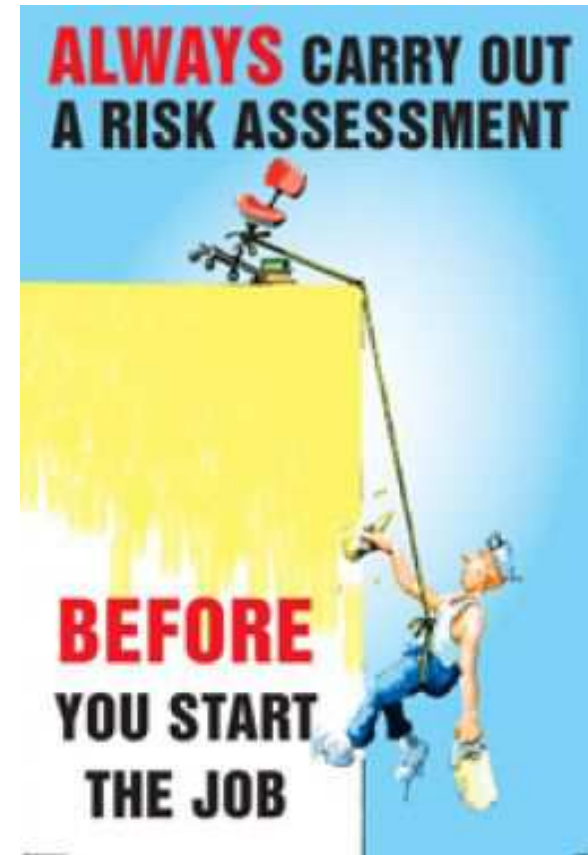
Il Risk Assessment nella produzione di API e sue applicazioni



Damiana Gentili
QP and QU Director

Agenda

- ❖ Introduction
- ❖ Regulatory framework
- ❖ Quality risk management & case studies
- ❖ Conclusions



Quality Risk Management

QRM is a process supported by science and practical decisions inside a quality system

- Quality Risk Management is the full process
- Quality Risk Assessment, Control, Review etc.
represent only individual steps
- Quality risk management is linked to knowledge management

Overview of the Regulatory Framework

- Risk management is not a new concept in EU GMP and US legislation
 - ICH Q9 Quality Risk Management (part III EU GMP)
 - FDA Guidance for Industry – Q9 Quality Risk Management
- «Risk» concept is mentioned in several documents in EU GMP legislation and guidance
- «Unless otherwise justified» is a concept frequently used in both GMP and Quality guidelines

QRM & EU GMP Guide part I

Chapter 1 – Quality system

- Comprehensive and correct implemented system of Quality Assurance including GMP, QC and QRM
- QRM system is based on scientific knowledge, process experience and focused on protection of the patient
- QRM effort, formality and documentation is related to risk level

Chapter 3 and 5 – Premises & Equipment and Production

- Dedicated manufacturing facility
- If not dedicated, suitable contained systems, design of manufacturing process, closed systems, ease of cleaning, etc.

Chapter 8 – Complaints and Product Recall

- QRM principles when complaints are under investigation and when making decision on recalls

QRM & EU GMP Guide part II

2.1 – Principles

- 2.19 To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented quality system incorporating Good Manufacturing Practice, Quality Control and Quality Risk Management

2.2 Quality Risk Management

- 2.20 Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the active substance. It can be applied both proactively and retrospectively
- 2.21 The quality risk management system should ensure that:
 - the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient through communication with the user of the active substance
 - the level of effort, formality and documentation of the quality risk management process is commensurate with the level of risk

Milestone

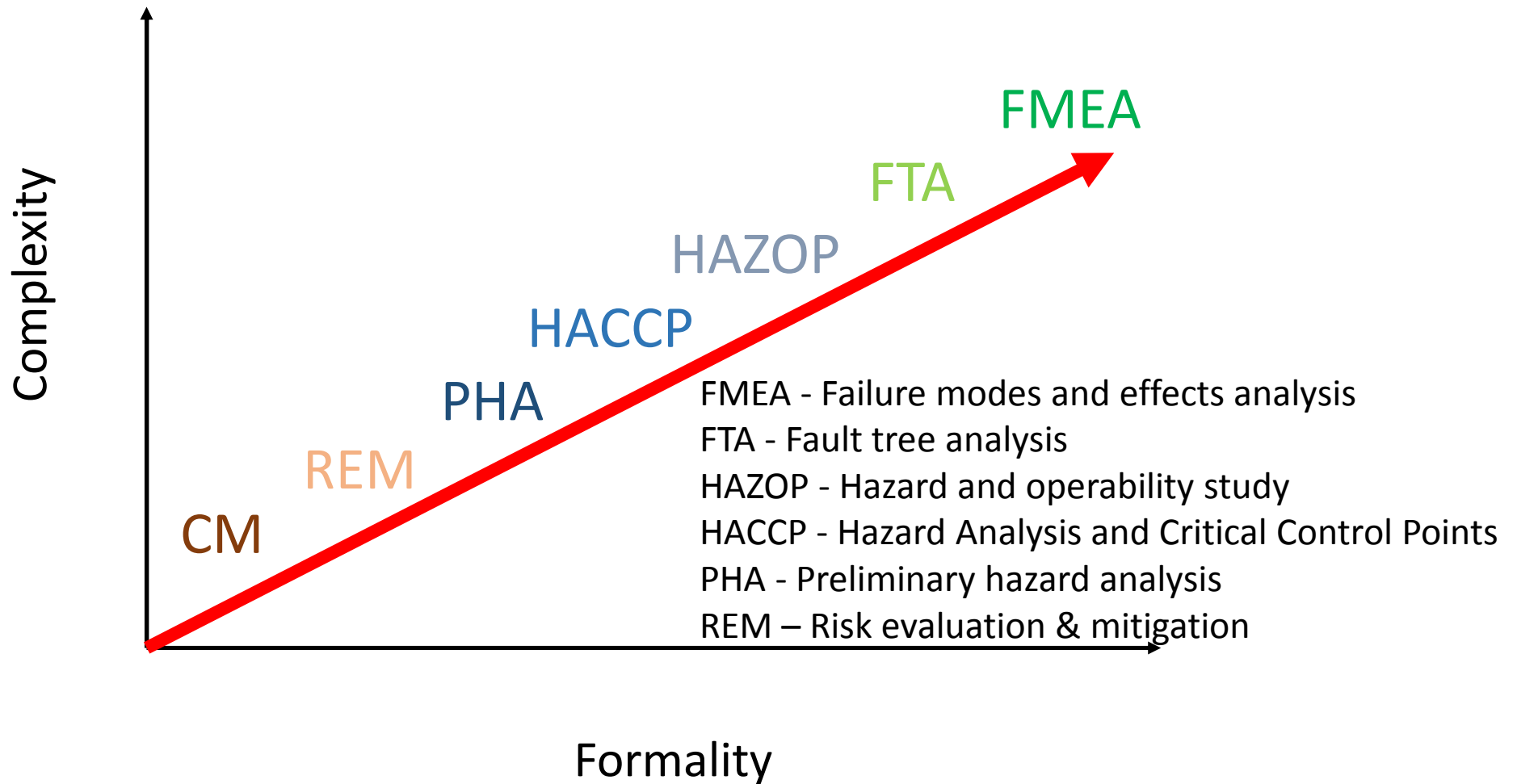


Soft tool

Multi disciplinary team «Risk-based thinking»

- Everybody's business : risk-based thinking is something to do automatically and often sub-consciously
- Risk-based thinking is already part of the process approach
- Risk-based thinking makes preventive action as part of the daily routine
- Risk is often considered having a negative sense. Risk-based thinking can also identify opportunities. It is the positive side of the risk

Hard tools



Challenges

Formality level or less formal approach ?

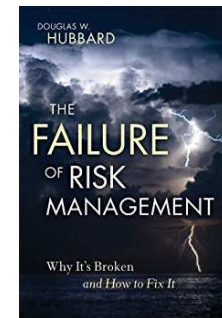
- It is not necessary using always a formal risk management process (using recognized tools and SOP)
- Use of informal risk management processes (using empirical tools and/or internal procedures) can also be considered acceptable (ICH Q9)



Case studies – contexts

- Containment risk analysis
- Equipment allocation
 - Rescoring

Hubbard, Douglas W. (2009): The Failure of Risk Management
Why It's Broken and How to Fix It



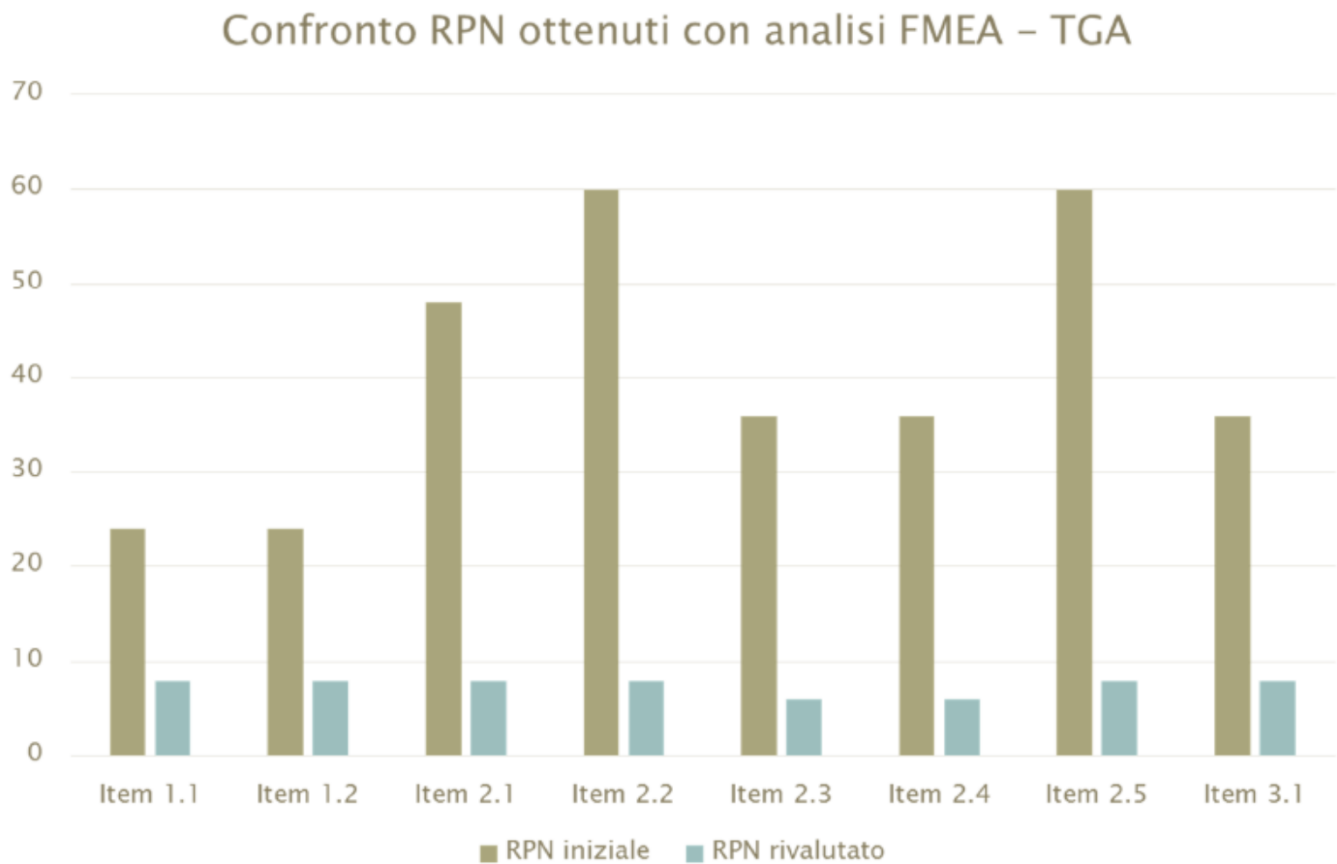
Containment risk analysis

PROCESS MAPPING						FMEA				INITIAL RISK ANALYSIS							
Tracker	Activity description	Tracker	SubActivity description	Type of Material (solid / liquid)	Quantity	Failure Mode	Failure Effect	Failure Cause	Mitigation Factor Failure detection method	Severity	Occurrence	Risk Score (O*C)	Rank Index (RI)	Detection	Risk Index (RI*D)	Risk Score	
0.1	Entrata nel reparto	0.1.1	<p>Personale del reparto HP di Procos Si direziona (a seconda del sesso) nello spogliatoio generale; lascia abiti civili e si mette uniforme di reparto (maglia, camicia, pantalone e scarpe antinfortunistiche); inoltre deve prelevare gli occhiali di sicurezza, i quali dovranno essere indossati all'interno dei locali di lavoro. Esce dallo spogliatoio comune con l'uniforme di reparto (maglia, camicia, pantalone e scarpe antinfortunistiche) passa attraverso la bussola, esce nel corridoio e si dirige verso le aree di lavoro (laboratori e aree di produzione)</p>	NA	NA				La polverosità residua potenziale presente all'interfaccia con gli spogliatoi generali è nella routine non presente. Tutte le aree di lavoro (Suite 300, kilolab e laboratori) sono delimitate da SAS personali e materiale con Δp maggiore rispetto al locale di lavoro.								
		0.1.2	<p>Visitatore (e/o Personale Procos di altri reparti) Si direziona nello spogliatoio dei visitatori e indossa camicia disposable e sopra scarpe; inoltre deve prelevare gli occhiali di sicurezza, i quali dovranno essere indossati all'interno dei locali di lavoro. Esce da spogliatoio comune con uniforme per visitatore (camicia e sopra scarpe), passa attraverso la bussola, esce nel corridoio e si dirige verso le aree di lavoro (laboratori e aree di produzione)</p>	NA	NA	Trasferimento della potenziale contaminazione e attraverso l'aria ambientale	Diffusione di materiale contaminante all'esterno	Sbilanciamento dei differenziali di pressione	Spogliatoio: 0 Pa; bussola di accesso al corridoio comune: + 15 Pa; corridoio comune: 0 Pa; magazzino: 0 Pa; bussola per accesso all'area dispensing: + 15 Pa; area dispensing: -25 Pa;	1	1	1	Low	5	5	Low	
		0.1.3	<p>Manutentore/Strumentista Si direziona nello spogliatoio dei visitatori e indossa camicia disposable e sopra scarpe; inoltre deve prelevare gli occhiali di sicurezza i quali dovranno essere indossati all'interno dei locali di lavoro. Esce da spogliatoio comune con uniforme per visitatore (camicia e sopra scarpe), passa attraverso la bussola, esce nel corridoio e si dirige verso le aree di lavoro (laboratori e aree di produzione)</p>					Qualifica iniziale e periodica impianto HVAC; HVAC dedicato ad ogni area; Implementare il controllo giornaliero dei Δp su logbook delle aree di lavoro									

Equipment allocation

Item no	Item / Function	Potential Failure Mode(s)	Potential Effect(s) of Failure	Sev	Potential Cause(s)/ Mechanism(s) of Failure	Prob	Current Design Controls	Det	RPN	Recommended Action(s)	Target Completion Date	Actions Results					
												Actions agreed	New Sev	New Prob	New Det	New RPN	
2	Esecuzione dell'analisi																
2.1	Foratura capsula e posizionamento campione sul crogiolo	Perdita campione durante foratura	Contaminazione area e operatore	4	Errore dell'analista durante la manipolazione	4	Strumento alloggiato fuori cappa	3	48	L'operazione deve essere effettuata almeno in cappa chimica classe A. Prevedere procedura di decontaminazione e Training del personale. Adozione DPI idonei			2	2	2	8	
2.2	Impostazione e accensione dello strumento da tastiera pc	Possibile contaminazione dell'apparato se utilizzati con i guanti già utilizzati nella preparazione del campione.	Contaminazione area/pc	4	Analista imposta parametri strumentali con guanti contaminati	3	PC posto in prossimità dello strumento	5	60	Definizione procedura ad hoc. Cambio frequente guanti. Prevedere operazioni di pulizia area a fine lavoro			2	2	2	8	
2.3	Esecuzione analisi	Perdita di prodotto fuso o degradato	Rischio di contaminazione area e parti di strumento	3	Insito nel tipo di processo	4	Strumento attualmente alloggiato fuori cappa.	3	36	Posizionare lo strumento almeno sotto cappa chimica di classe A. Prevedere operazioni di pulizia area a fine lavoro. Uso DPI idonei			2	3	1	6	

Equipment allocation and rescoring



Difficulties to overcome in RA analysis

- If applied at early stages, it requires a predictive vision among the team
- Unclear definitions of problem statement
- Unclear qualitative grading
- The RA exercise is perceived too complex
- The RA exercise is not done in a timely manner
- Process knowledge is not available
- Team is not multifunctional/multidisciplinary and appropriate contribution of each member is required
- The outcome is already decided
- It is sometimes easy to forget during daily work activity and insufficient Review & Communication may jeopardize the work done



It has to be part of the culture

Paybacks

- Create or establish a risk-based culture in the organization
- Greater assurance of quality through risk control
 - Facilitate the awareness of risks
 - Risk can be predicted, prevented and controlled
- Better comprehension between stakeholders and QP, Reg.Aff., manufacturers, GMP inspectors, EU authorities
- Increasing confidence between industry and competent authorities, if the science applied to risk management process is acceptable



QRM: conclusions

- ❖ Expanding risk management approach helps preventing potential future losses
- ❖ The biggest value lays in the promotion of
 - ✓ continuous improvement
 - ✓ diligent management practices
 - ✓ ongoing monitoring

To ensure business continuity



Thank you very much



gentili@procos.it

