



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi  
e intermedi per l'industria farmaceutica

# IL QRM APPLICATO ALLA GESTIONE DELLE NON CONFORMITA', DEVIAZIONI E MODIFICHE

Maura Garlaschelli  
INTENDIS MANUFACTURING S.p.A.

Milano, 14 aprile 2011

# Contenuti

- Il processo di QRM applicato alle non conformità
- Il processo di QRM e le modifiche
- Applicazione pratica del Risk Assessment alle non conformità
- Applicazione pratica del Risk Assessment alle modifiche



## Il processo di QRM e le non conformità

<i><b>Risk Assessment</b></i>	<i><b>Risk Control</b></i>	<i><b>Risk Communication</b></i>	<i><b>Risk Review</b></i>
Identificazione e valutazione di pericoli e rischi associati alla non conformità rilevata	Valutazione e accettazione del rischio Riduzione del rischio	Informazione / comunicazione del rischio residuo alle parti coinvolte	Revisione periodica del rischio
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Corrispondenza alle specifiche di qualità (rilascio e shelf-life)</li> <li>✓ Compliance alle GMP</li> <li>✓ Compliance alla AIC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Trattamento della non conformità (test addizionali, rilavorazione, selezione, rilascio non eseguito, richiamo dal mercato)</li> <li>✓ Azioni correttive / preventive (CAPA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Comunicazione interna (azienda, casa madre)</li> <li>✓ Comunicazione esterna (autorità sanitaria, clienti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Processo CAPA</li> <li>✓ Quality Management Review</li> <li>✓ Product Quality Review</li> <li>✓ Ispezioni interne</li> </ul>



# Il processo di QRM e le modifiche

<i>Risk Assessment</i>	<i>Risk Control</i>	<i>Risk Communication</i>	<i>Risk Review</i>
Identificazione e valutazione di pericoli e rischi associati alla modifica	Valutazione e accettazione del rischio Riduzione del rischio	Informazione / comunicazione del rischio residuo alle parti coinvolte	Revisione periodica del rischio
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Corrispondenza alle specifiche di qualità (rilascio e shelf-life)</li> <li>✓ Compliance alle GMP</li> <li>✓ Compliance regolatoria (AIC / MA)</li> <li>✓ Stato qualificazione impianti</li> <li>✓ Stato convalida processi e metodi</li> <li>✓ Stato qualificazione fornitori / terzisti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Gestione modifica secondo linee guida regolatorie</li> <li>✓ Attività di qualificazione e convalida</li> <li>✓ Technology transfer</li> <li>✓ Formazione e addestramento</li> <li>✓ Studi di compatibilità e stabilità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Comunicazione interna (azienda, casa madre)</li> <li>✓ Comunicazione esterna (autorità sanitaria, clienti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Processo gestione delle modifiche</li> <li>✓ Quality Management Review</li> <li>✓ Product Quality Review</li> <li>✓ Ispezioni interne</li> </ul>



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## *Diverse fasi di applicazione*

1. Indagine (definizione causa ed estensione della non conformità)
2. Valutazione impatto della non conformità a livello qualità, GMP e regolatorio



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

Esempi di tecniche di analisi dei rischi applicabili in fase di indagine in caso di Non Conformità:

- ↪ Check list
- ↪ Diagramma Causa - Effetto
- ↪ Fault Tree Analysis (FTA)
- ↪ Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)

***Esempio Non Conformità: contaminazione crociata***



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## **1. Fase di indagine ⇒ Cosa può essere andato male?**



***Lo scopo è identificare la causa e l'estensione della non conformità***



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## ESEMPIO

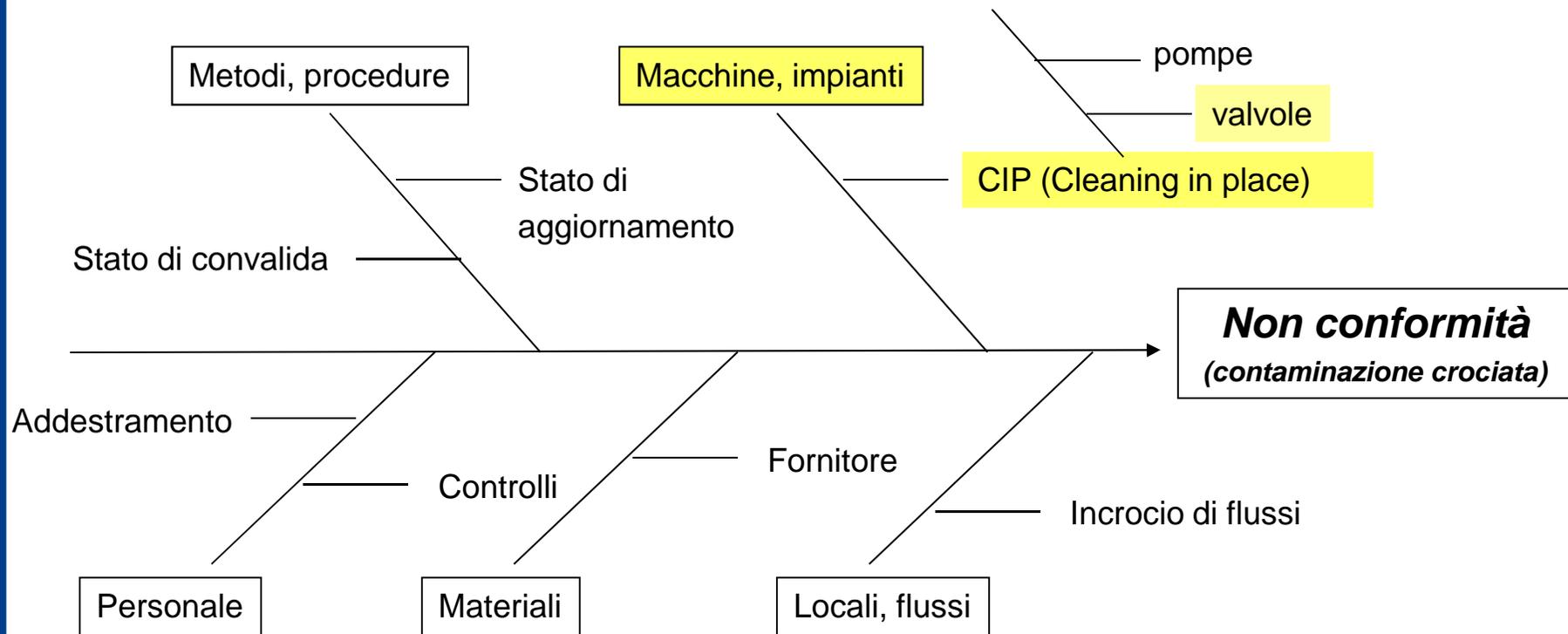
### Check - list per indagine

Argomento	Probabile ?	Note sulla probabilità	Indagini	Risultati indagini
Materiali	<input type="checkbox"/> Sì <input checked="" type="checkbox"/> No	nessun effetto previsto	n.a.	n.a.
Personale	<input checked="" type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	possibile errore set-up CIP	verifica batch record / formazione	nessuna anomalia identificata
Metodi - procedure	<input checked="" type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	possibile carenza di convalida	verifica dati di convalida	nessuna carenza identificata
Macchine - impianti	<input checked="" type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	possibile malfunzionamento	verifica CIP record	identificata anomalia (blocco valvola vapore)
Locali - flussi	<input checked="" type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	possibile carenza di pulizia o di razionalità nei flussi	verifica record di pulizia e dei flussi	nessuna carenza identificata
.....	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No			



# ESEMPIO Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## Diagramma causa - effetto per indagine

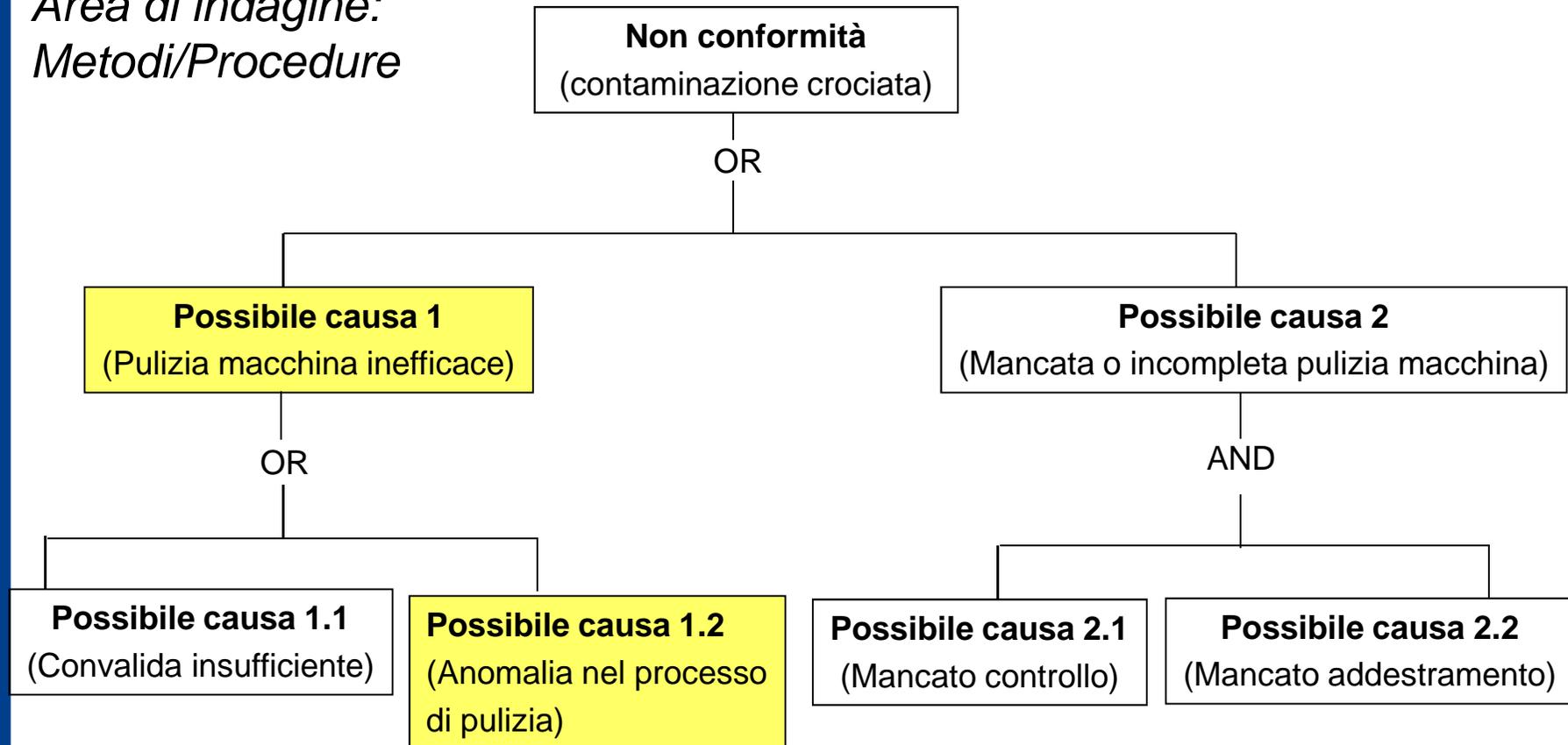


# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## ESEMPIO

### FTA per indagine

*Area di indagine:  
Metodi/Procedure*



**ESEMPIO** Applicazione pratica del QRM - Non conformità  
**FMEA per indagine**  
*Area di indagine: metodi / procedure*

Fase processo	Potenziale anomalia	Possibile causa	Valutazione della causa	Probabilità della causa	Indagini ulteriori
Ciclo di pulizia	Pulizia macchina inefficace	Convalida insufficiente	Ciclo convalidato, rapporto disponibile, monitoraggio effettuato con successo	Bassa	Nessuna ulteriore necessaria
		Anomalia nel processo di pulizia	Verificati parametri del ciclo ⇒ anomalia nella erogazione di vapore pulito	Alta	Verificare impianto vapore pulito
	Mancata o incompleta pulizia macchina	Mancato controllo	Verificato rapporto di pulizia ⇒ mancata registrazione controllo	Alta	Verificare addestramento supervisore su procedure di pulizia
		Mancato addestramento	Verificato training record operatore ⇒ esistente	Media	Verificare efficacia training



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## *2. Fase di valutazione*

- ~ Qual è l'estensione della non conformità?**
- ~ Quali sono le conseguenze sul prodotto e sul paziente?**
- ~ Quali sono le probabilità che il difetto si verifichi?**
- ~ Il rischio corrisponde al livello di accettabilità predefinito?**
- ~ Cosa si può fare per ridurre il rischio?**



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità



## Lo scopo è:

- ✘ stimare il rischio associato alla non conformità in termini di gravità (delle conseguenze sul prodotto e sul paziente) e di probabilità di accadimento**
- ✘ confrontare la stima di rischio con il livello di accettabilità predefinito**
- ✘ verificare la rilevabilità dei difetti legati alla non conformità**



# Applicazione pratica del QRM - Non Conformità

Esempi di tecniche di analisi dei rischi applicabili in fase di valutazione:

- ↪ Check list
- ↪ Failure Mode, Effects & Criticality Analysis (FMECA)

*Esempio Non Conformità:*

*OOL di temperatura durante il processo di produzione sfuso*



# Applicazione pratica del QRM- Non conformità

## ESEMPIO - FMECA

### Esempio di tabella di valutazione

	Gravità		Probabilità		Non rilevabilità	
	N.C. Interna	N.C. Esterna (Rapid Alert)	N.C. Interna	N.C. Esterna (Estensione)	N.C. Interna (Azienda)	N.C. Esterna (Paziente)
<b>Alta</b>	Impatto sulle specifiche di rilascio o stabilità	Danno serio alla salute del paziente (classe I e II)	Evento probabile e frequentemente accaduto	Lotto intero o più lotti	Non disponibili sistemi o metodi di controllo	Non rilevabile dal paziente
<b>Media</b>	Difetto minore	Danno minore alla salute del paziente (classe III)	Evento occasionalmente accaduto	Alcune unità	Verifica su base statistica (es. AQL, IPC, test di rilascio)	Difficilmente rilevabile dal paziente
<b>Bassa</b>	Difetto "cosmetico"	Danno non significativo per la salute del paziente	Evento improbabile e mai accaduto	Caso isolato	Controllo al 100%	Rilevabile dal paziente



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## ESEMPIO - FMECA

### Esempio di criterio di accettabilità per Gravità alta

	NON RILEVABILITA'		
PROBABILITA'	Alta	Media	Bassa
Alta	Rischio non accettabile	Rischio non accettabile	Rischio non accettabile
Media	Rischio non accettabile	Rischio non accettabile	Rischio accettabile
Bassa	Rischio non accettabile	Rischio accettabile	Rischio accettabile



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## ESEMPIO - FMECA

Parametri di qualità al rilascio e di shelf-life prodotto finito	Possibile difetto	G	P	NR	Note	Criticità Sì/No	Azioni	P	NR	Rischio ridotto e accettabile?
Aspetto microscopico	Disomogeneità del prodotto finito	A	B	M	Separazione di fase causata dall'errata temperatura di processo di una delle due fasi	No	Nessuna	n.a	n.a	n.a.
Titolo API	Fuori specifica	A	M	M	L'API instabile potrebbe essersi decomposto a causa dell'alta temperatura	Sì	Campionamento e test estesi addizionali sul lotto ⇒ riduzione NR	M	B	Sì
pH	Nessuno previsto	n.a	n.a.	n.a.	La deviazione non ha effetto previsto sul pH	No	Nessuna	n.a	n.a	n.a.



# Applicazione pratica del QRM - Non conformità

## Conclusioni

Attraverso la standardizzazione dei metodi di indagine, l'obiettivo del Quality Risk Management applicato alla gestione delle non conformità è la **valutazione oggettiva e documentata** della non conformità per quanto riguarda sia la **classificazione/valutazione del rischio** (estensione della n.c. e conseguenze sul prodotto) sia la **definizione delle opportune CAPA**



Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi  
e intermedi per l'industria farmaceutica

## Applicazione pratica del QRM - Modifiche

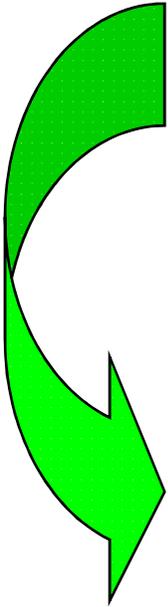
**Lo scopo è:**

- **stimare il rischio di non-conformità associato alla modifica in termini di gravità (delle conseguenze sulla qualità del prodotto e quindi sul paziente) e di probabilità di accadimento**
- **verificare la rilevabilità delle possibili non conformità**
- **verificare la efficacia in termini di riduzione del rischio delle misure preventive previste dal processo di gestione della modifica**
- **attivare eventuali ulteriori misure preventive atte a :**
  - **ridurre la probabilità di accadimento**
  - **aumentare la rilevabilità della possibile non conformità**



# Le tecniche di analisi dei rischi

## Annex I to Annex 20 Eu GMP



- ✓ Check List
- ✓ FMECA
- ✓ FMEA
- ✓ FTA
- ✓ HACCP
- ✓ HAZOP
- ✓ PHA



# Le tecniche di QRM da applicare alle modifiche

## *RAZIONALE*

La check list viene scelta come tecnica standard per la gestione delle modifiche poiché di semplice applicazione.

La tecnica FMECA si applica a sistemi complessi o a sistemi con impatto su altri sistemi; la scelta di una tecnica BOTTOM – UP come la FMECA permette di individuare tutti i rischi relativi a un particolare prodotto/processo e quindi identificare opportune azioni preventive partendo da una valutazione delle potenziali anomalie ad esso associate



# Applicazione pratica del QRM - Modifiche

## *ESEMPIO* → IL CASO AZIENDALE

Installazione di una nuova linea per il confezionamento di semisolidi in tubetti

*N.B. La nuova linea di confezionamento affiancherà altre linee già presenti in azienda simili sia per principi di funzionamento sia per tipo di processo farmaceutico*



# Applicazione pratica del QRM - Modifiche

## ESEMPIO – FMECA

### Esempio di tabella di valutazione

	<b>Gravità (G)</b>	<b>Probabilità (P)</b>	<b>Non Rilevabilità (NR)</b>
<b>HIGH</b>	<b>Il difetto è potenzialmente dannoso o potrebbe causare un rischio serio alla salute del paziente</b>	<b>Difetto ricorrente su linee simili</b>	<b>Non esiste alcun controllo da parte dell'azienda</b>
<b>MEDIUM</b>	<b>Il difetto potrebbe causare malattia o errato trattamento</b>	<b>Difetto verificatosi occasionalmente su linee simili</b>	<b>Esiste un controllo statistico</b>
<b>LOW</b>	<b>Il difetto è minimo e non è causa rischi significativi per la salute</b>	<b>Difetto mai verificatosi su linee simili</b>	<b>Esiste un controllo al 100%</b>



# Applicazione pratica del QRM - Modifiche

## ESEMPIO – FMECA

### ***SOGLIA DI ACCETTAZIONE DEL RISCHIO***

**Il rischio per il paziente, definito come prodotto tra G e P dall'Annex 20 delle GMP, è stato ritenuto *CRITICO* quando:**

- ⊕ **la Gravità è definita "HIGH" indipendentemente dal valore di rischio assunto dalla probabilità**
- ⊕ **la Gravità è definita "MEDIUM" e la probabilità è indicata come "HIGH" o "MEDIUM"**



# Applicazione pratica del QRM - Modifiche

## ESEMPIO – FMECA

Fase	Componente linea	Potenziale anomalia	Causa	Effetti sul prodotto	P	G	Critico	NR	Azione
Alimentazione tubi	Nastro trasportatore tubi	Cappa a flusso laminare non funzionante	Filtro non conforme: il controllo della differenza di pressione dei filtri non corrisponde	Contaminazione del prodotto	L	H	<b>Sì</b>	L	No
			Motore non funzionante	Contaminazione del prodotto	L	H	<b>Sì</b>	M	No
		Cappa a flusso laminare spenta	Errore dell'operatore	Contaminazione del prodotto	L	H	<b>Sì</b>	M	No
...									
Caricamento prodotto	Tramoggia di carico	Il prodotto fuoriesce dalla tramoggia	Errato funzionamento del sensore che attiva la pompa	Contaminazione esterna dei tubi	H	L	No	-	-
			Errato montaggio del sensore che attiva la pompa	Contaminazione esterna dei tubi	L	L	No	-	-
		Agitatore e superficie interna della tramoggia vengono a contatto	Errata manipolazione della tramoggia e dell'agitatore durante lo smontaggio, il trasporto e il lavaggio con conseguenti deformazioni degli stessi	Contaminazione del prodotto	L	H	<b>Sì</b>	L	No
			Usura cuscinetto agitatore	Contaminazione del prodotto	L	H	<b>Sì</b>	<b>H</b>	<b>Sì</b>
...									
Flusso personale	n.a.	Il flusso del personale non rispetta le procedure di reparto	Installazione nuova linea	Contaminazione crociata	L	H	<b>Sì</b>	L	No



# Applicazione pratica del QRM - Modifiche

## Conclusioni

Il QRM applicato alla gestione delle modifiche consente :

- la corretta gestione della modifica stessa
- il miglioramento continuo della prestazione del processo e della qualità del prodotto

