



**GŁÓWNY INSPEKTOR
FARMACEUTYCZNY**

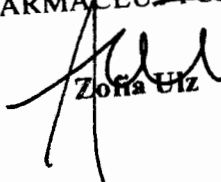
Warszawa, dnia 4.XI 2008 r.

Komunikat
Głównego Inspektora Farmaceutycznego
dotyczący stosowania Aneksu 20 „Zarządzanie Ryzykiem Jakości” Europejskiego
Przewodnika Dobrej Praktyki Wytwarzania Produktów Leczniczych Przeznaczonych
dla Ludzi i Zwierząt

W związku z wejściem w życie w dniu 1 listopada 2008 r. rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143) Główny Inspektor Farmaceutyczny informuje, iż nie dokonał implementacji treści Aneksu 20 „Zarządzanie Ryzykiem Jakości” Europejskiego Przewodnika Dobrej Praktyki Wytwarzania Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi i Zwierząt ze względu na jego fakultatywny charakter i brak bezwzględnego wymogu wprowadzenia do systemu prawnego poszczególnych państw członkowskich Unii Europejskiej.

Jednocześnie Główny Inspektor Farmaceutyczny informuje, iż Aneks 20 przetłumaczony na język polski jest dostępny na stronie internetowej Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, jako załącznik do niniejszego Komunikatu.

**GŁÓWNY INSPEKTOR
FARMACEUTYCZNY**


Zofia Uiz

Aneks 20

Zarządzanie Ryzykiem w Jakości

Spis treści

- Przedmowa i Zakres Stosowania**
- 1 Wprowadzenie**
- 2 Zakres**
- 3 Zasady Zarządzania Ryzykiem w Jakości**
- 4 Ogólne wymagania w zakresie Procesu Zarządzania Ryzykiem w Jakości**
 - 4.1. Odpowiedzialność
 - 4.2. Wprowadzenie Procesu Zarządzania Ryzykiem w Jakości
 - 4.3. Ocena Ryzyka
 - 4.4. Sterowanie Ryzykiem
 - 4.5. Komunikacja w procesie Ryzyka
 - 4.6. Przegląd procesu Ryzyka
- 5 Metody i narzędzia stosowane w Zarządzaniu Ryzykiem**
- 6 Wdrożenie Zarządzania Ryzykiem w Jakości w procedurach procesu wytwarzania oraz ustawodawczych**
- 7 Definicje**
- 8 Odniesienia**

Aneks I. Metody i Narzędzia w Zarządzaniu Ryzykiem

- I.1** Stosowane metody ułatwiające przeprowadzenie Zarządzania Ryzykiem
- I.2** Analiza Przyczyn i Skutków Wad (FMEA)
- I.3** Analiza Rodzajów Przyczyn, i Krytyczności Wad (FMECA)
- I.4** Analiza Drzewa Błędów (FTA)
- I.5** Analiza Zagrożeń i kontrola Punktów Krytycznych (HACCP)
- I.6** Analiza Zagrożeń i Możliwości Działania (HAZOP)
- I.7** Wstępna Analiza Zagrożeń (PHA)
- I.8** Hierarchizacja i Klasyfikacja Ryzyka
- I.9** Stosowane Narzędzia Statystyczne

Aneks II. Potencjalne Zastosowania Zarządzania Ryzykiem w Jakości

- II.1** Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Zintegrowanego Zarządzania Jakością
- II.2** Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Działań Organów Prawno - regulacyjnych
- II.3** Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Rozwoju
- II.4** Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Zarządzania Infrastrukturą
- II.5** Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Zarządzania Materiałami
- II.6** Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Produkcji i kontroli procesu
- II.7** Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Kontroli Laboratoryjnej i Badań Stabilności
- II.8** Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Pakowania i Znakowania

Przedmowa i Zakres Stosowania

Nowy Aneks 20 do wytycznych GMP jest zgodny z wytyczną ICH Q9 dot. Zarządzania Ryzykiem w Jakości. Aneks stanowi wytyczne do systematycznego podejścia w zarządzania ryzykiem, ułatwiając osiągnięcie zgodności z wymaganiami GMP oraz z innymi jakościowymi wymaganiami. Aneks przedstawia zasady możliwe do zastosowania w procesach oraz metody i narzędzia, które mogą być wykorzystane podczas realizacji zarządzania ryzykiem w jakości .

W celu zapewnienia spójności część I rozdział 1 Wytycznych GMP dotycząca Zarządzania Jakością została poprawiona tak, aby włączyć elementy zarządzania ryzykiem do systemu jakości wytwórcy. Podobna zmiana przewidziana jest dla części II Wytycznych GMP. Podczas kolejnych nowelizacji pozostałe części Wytycznych GMP, zostaną uzupełnione o elementy zarządzania ryzykiem w jakości. Wraz ze zmianami w rozdziałach dotyczących zarządzania jakością w części I i II Wytycznych GMP zarządzanie ryzykiem w jakości stanie się integralną częścią systemu jakości wytwórcy. Celem Aneksu 20 nie jest tworzenie jakichkolwiek ustawowych wymagań lecz przedstawienie międzynarodowych metod i narzędzi stosowanych w zarządzaniu ryzykiem wraz z opcjami ich zastosowania przez wytwórcę.

Wiadomo, że wytyczne ICH Q9 został opracowane z myślą o zarządzaniu ryzykiem w jakości dotyczącym produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Korzyści płynące z wprowadzenia w Aneksie 20 wytycznych co do zastosowania metod oraz narzędzi zarządzania ryzykiem w procesach, mogą mieć również zastosowanie w wytwarzaniu weterynaryjnych produktów leczniczych.

Wytyczne GMP są skierowane przede wszystkim do wytwórców, podczas gdy wytyczne ICH Q9 mają powiązanie z innymi wytycznymi co do jakości i zawierają ponadto rozdziały przeznaczone dla organów kompetentnych. Jednakże celem zachowania podejścia całościowego i spójności wytyczne ICH Q9 zostały przeniesione bez zmian do Aneksu 20.

Dalsze rozważania w zakresie regulacji takich jak aktualizacja „Wspólnotowej Procedury Kompilacyjnej dotyczącej Inspekcji oraz Wymiany Informacji” , a także niektóre wytyczne w zakresie jakości publikowane przez EMEA będą stopniowo uzupełniane.

1 Wprowadzenie

Zasady Zarządzania ryzykiem są skutecznie wykorzystywane w wielu obszarach biznesu i administracji, takich jak finanse, ubezpieczenia, bezpieczeństwo pracy, zdrowie publiczne, pharmacovigilance oraz przez organy nadzorujące. W przemyśle farmaceutycznym już dzisiaj spotyka się przykłady zastosowania zarządzania ryzykiem w jakości, tym niemniej stosowane jest ono na niewielką skalę i bez wykorzystania wszystkich jego możliwości. Znaczenie stosowania systemów jakości w przemyśle farmaceutycznym jest już znane, tak więc staje się oczywiste, że zarządzanie ryzykiem w jakości może stanowić istotną składową efektywnego zarządzania systemem jakości.

Powszechnie jest wiadomo, że ryzykiem określa się: prawdopodobieństwo wystąpienia szkody oraz skutków tej szkody. Trudno jednak, aby każdy wytwórca w podobny sposób podchodził do zastosowania zarządzania ryzykiem. Każdy z nich może bowiem postrzegać potencjalne szkody w inny sposób, przypisywać każdej z możliwych szkód inne prawdopodobieństwo wystąpienia oraz inną wagę. W odniesieniu do produktów leczniczych, chociaż istnieje wiele stron zainteresowanych, w tym: pacjenci, personel służby zdrowia, administracja, to ochrona pacjentów poprzez właściwe zarządzanie ryzykiem w jakości powinna być nadrzędna.

Wytwarzanie oraz zastosowanie produktu leczniczego włączając jego składniki siłą rzeczy niesie pewien stopień ryzyka. Ryzyko związane z jakością leku jest jedną ze składowych całkowitego ryzyka. Ważne jest zrozumienie, że jakość produktu powinna być utrzymana poprzez cały cykl jego życia, tak by właściwości istotne dla jakości produktu leczniczego były zgodne z właściwościami produktu stosowanego w badaniach klinicznych. Efektywne podejście do zarządzania ryzykiem w jakości może w przyszłości zapewnić właściwą jakość produktu leczniczego dla pacjenta poprzez zapewnienie odpowiednich środków pozwalających na identyfikację i kontrolę potencjalnego ryzyka związanego z rozwojem i wytwarzaniem. Dodatkowo wykorzystanie zarządzania ryzykiem w jakości może ułatwić podejmowanie właściwych decyzji w przypadku pojawienia się problemów z jakością produktu leczniczego. Skuteczne zarządzanie ryzykiem w jakości może ułatwić podejmowanie lepszych i bardziej uzasadnionych decyzji, jak i również może też zapewnić organom kompetentnym większą pewność co do zdolności wytwórcy w zakresie rozwiązywania problemów jakościowych oraz może korzystnie wpłynąć na zakres i poziom bezpośredniego nadzoru.

Celem tego dokumentu jest przedstawienie usystematyzowanego podejścia do zarządzania ryzykiem w jakości. Służy on jako dokument bazowy bądź źródłowy, który choć niezależny od innych dokumentów jakościowych ICH, wspiera istniejące praktyki jakościowe, wymagania, standardy i przewodniki obowiązujące w przemyśle farmaceutycznym i organach kompetentnych. W szczególności dostarcza wskazówek co do zasad stosowania niektórych narzędzi zarządzania ryzykiem w jakości, które mogą umożliwić podejmowanie bardziej skutecznych i logicznych decyzji opartych na znajomości ryzyka, zarówno przez wytwórcę jak i organy kompetentne, w odniesieniu do jakości substancji aktywnych jak i produktów leczniczych w czasie całego życia produktu. Dokument ten nie wprowadza jakichkolwiek nowych uregulowań, ponad aktualne wymagania prawne.

Nie zawsze jest możliwe i właściwe wdrożenie formalnego procesu zarządzania ryzykiem (z wykorzystaniem uznanych narzędzi lub wewnętrznych procedur, np. SOP-ów). Akceptowalne jest również nieformalne podejście do procesu zarządzania ryzykiem (przy wykorzystaniu tych narzędzi lub wewnętrznych procedur). Zastosowanie zarządzania ryzykiem w jakości przez wytwórcę może ułatwić, lecz nie może zwolnić wytwórcy z zobowiązania do działań zgodnych z wymaganiami prawnymi i nie zastępuje też właściwej komunikacji pomiędzy wytwórcą a organem kompetentnym.

2 Zakres

Wytyczna przedstawia przykładowe zasady zarządzania ryzykiem w jakości oraz narzędzia które mogą mieć zastosowanie w jakości wytwarzania produktów leczniczych. Zasady te obejmują: rozwój, wytwarzanie, dystrybucję, inspekcję i przeglądy procesów podczas cyklu życia substancji leczniczych, produktów leczniczych, produktów biologicznych i biotechnologicznych (włączając użycie surowców, rozpuszczalników, substancji pomocniczych, materiałów opakowaniowych i zadrukowanych materiałów opakowaniowych dla produktów leczniczych, produktów biologicznych i biotechnologicznych).

3 Zasady Zarządzania Ryzykiem w Jakości

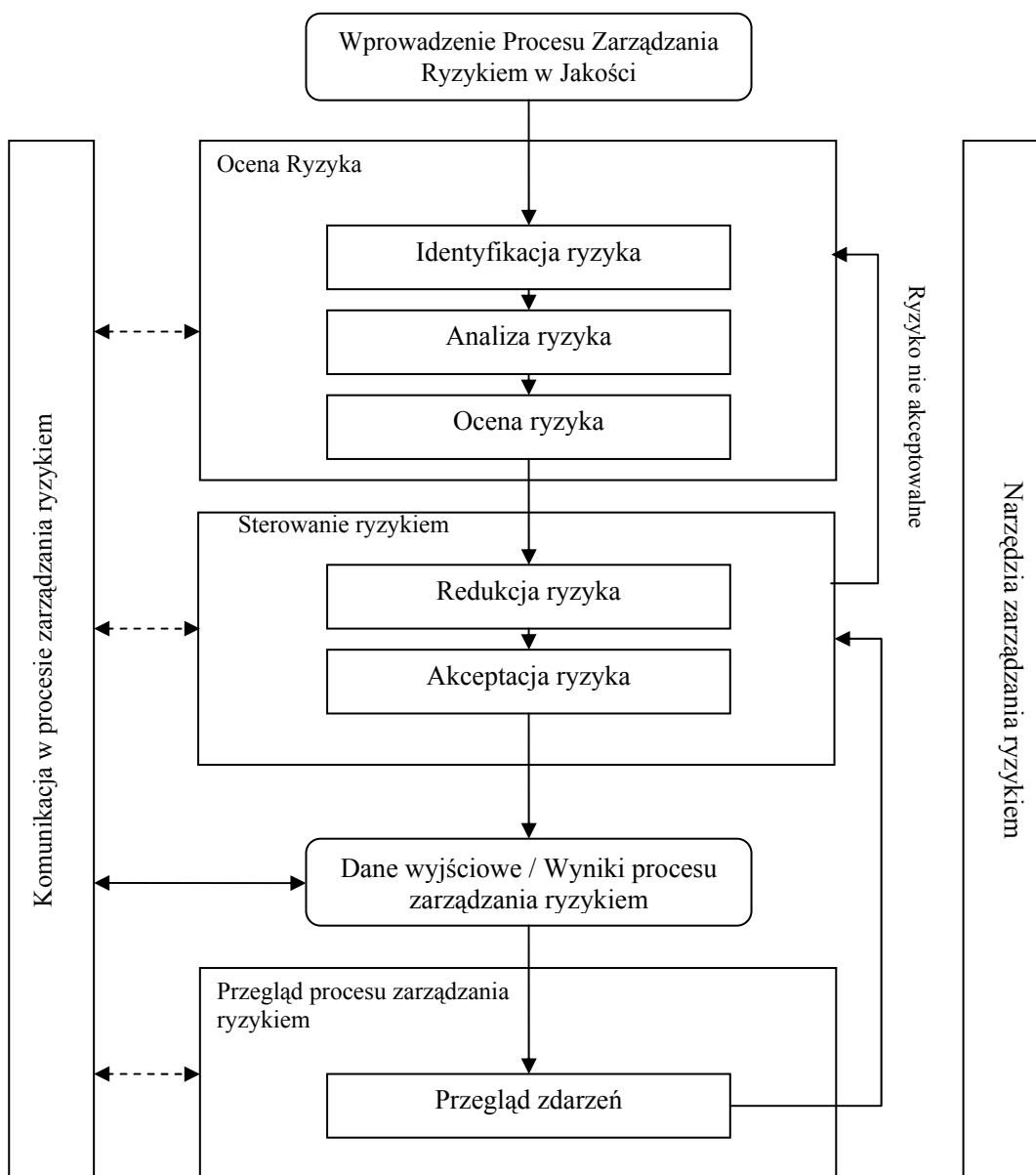
Dwie podstawowe zasady zarządzania ryzykiem dla jakości to:

- Ocena ryzyka w jakości powinna uwzględniać podstawy naukowe w powiązaniu z bezpieczeństwem pacjenta
- Dokumentowanie procesu zarządzania ryzykiem powinno być współmierne do poziomu ryzyka

4 Ogólne wymagania w zakresie Procesu Zarządzania Ryzykiem w Jakości

Zarządzanie ryzykiem w jakości jest usystematyzowanym procesem oceny, komunikacji i przeglądu kontroli ryzyka w jakości produktu leczniczego w czasie jego cyklu życia. Schemat zarządzania ryzykiem w jakości jest przedstawia (Rysunek 1). Mogą też mieć zastosowanie inne modele. W zależności od przypadku, którego ryzyko dotyczy, należy uwzględnić wszystkie jego aspekty mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo w zależności od specyfiki ryzyka.

Rysunek 1. Przegląd typowego procesu zarządzania ryzykiem



Powyższy schemat nie zawiera „węzłów” decyzyjnych, ponieważ decyzje mogą być podejmowane na każdym etapie procesu. Decyzją taką może być powrót do poprzedniego etapu i poszukiwanie innych informacji, dostosowanie modeli ryzyka, lub nawet zakończenie procesu zarządzania ryzykiem w oparciu o informacje, które uprawniają do podjęcia właściwej decyzji.

Uwaga: „Ryzyko nie akceptowalne” na tym schemacie nie odnosi się jedynie do wymagań prawnych, lecz także do powtórzenia procesu oceny ryzyka.

4.1 Odpowiedzialność

Działania związane z zarządzaniem ryzykiem w jakości zazwyczaj, choć nie zawsze podejmowane są przez zespoły interdyscyplinarne. W skład zespołu wchodzi następujący eksperci (np. Działu kontroli jakości, Działu rozwoju i zarządzania, Działu technicznego, Działu prawnego, Działu produkcji, Działu sprzedaży i marketingu, Działu statystyki, Działu klinicznego), posiadający także wiedzę na temat procesu zarządzania ryzykiem w jakości.

Osoby podejmujące decyzje powinny

- Być odpowiedzialne za koordynację zarządzania ryzykiem w jakości na wszystkich etapach działania i w różnych działach organizacji
- Zapewnić, że proces zarządzania ryzykiem w jakości został zdefiniowany, udokumentowany, wdrożony i podlega przeglądowi z udziałem kompetentnych osób.

4.2 Wprowadzenie Procesu Zarządzania Ryzykiem w Jakości

Zarządzanie ryzykiem w jakości powinno być procesem, w którym zaprojektowano w usystematyzowany sposób, koordynację decyzji w ramach podjętych działań w doskonaleniu procesów z wykorzystaniem najnowszej wiedzy w dziedzinie technologii z uwzględnieniem analizy ryzyka. Wprowadzenie i planowanie procesu zarządzania ryzykiem w jakości może zawierać następujące elementy:

- Zdefiniowanie problemu lub pytania związanego z ryzykiem, łącznie z przypuszczeniem co do możliwości jego wystąpienia
- Zestawienie niezbędnych informacji lub danych na temat potencjalnego zagrożenia, szkody, mogącej mieć wpływ na ludzkie zdrowie a związanych z oceną ryzyka
- Zapewnienia niezbędnych zasobów oraz wyznaczenie lidera
- Przygotowanie planu zarządzania ryzykiem zgodnie z procesem zarządzania ryzykiem. .

4.3 Ocena Ryzyka

Na ocenę ryzyka składa się identyfikacja zagrożeń oraz analiza i ocena ryzyka związanego z wystawieniem/ narażeniem na te zagrożenia (jak zdefiniowano poniżej). Szacowanie ryzyka w jakości powinno uwzględniać właściwe zdefiniowanie problemu, jego opis lub pytania związane z przeprowadzaniem zarządzaniem ryzykiem. Właściwe zdefiniowanie pytania zawierającego odpowiednią identyfikację ryzyka umożliwia wykorzystanie odpowiednich narzędzi stosowanych w zarządzaniu ryzykiem (zobacz przykłady w aneksie 5). Do oceny ryzyka jako pomocy przy jego szacowaniu używa się następujących przykładowych trzech pytań:

1. Co może się nie udać ?
2. Jakie jest prawdopodobieństwo, że się nie uda ?
3. Jakie mogą być tego konsekwencje (dotkliwość) ?

Identyfikacja ryzyka jest usystematyzowanym wykorzystaniem informacji w celu identyfikacji zagrożeń odnoszących się pytania związanego z ryzykiem lub opisu problemu.. Informacja może dotyczyć danych historycznych, analiz teoretycznych, uzyskanych opinii i obaw zainteresowanych stron. Identyfikacja ryzyka odpowiada na pytanie „Co może się nie udać ?” oraz określa możliwe tego konsekwencje. Powyższe stwarza podstawy dla dalszych kroków w procesie zarządzania ryzykiem w jakości.

Analiza ryzyka jest oceną ryzyka związanego ze zidentyfikowanymi niebezpieczeństwami. Jest to jakościowy i ilościowy proces wiążący prawdopodobieństwo wystąpienia szkody i wagę szkody. W niektórych narzędziach zarządzania ryzykiem prawdopodobieństwo wykrycia szkody jest również czynnikiem oceny ryzyka.

Ocena ryzyka jest porównaniem zidentyfikowanego i rozpatrywanego ryzyka z ustalonymi jego kryteriami.

Przy ocenie ryzyka brana jest pod uwagę siła argumentów zebranych w trakcie odpowiedzi na wszystkie trzy podstawowe pytania..

W przeprowadzaniu efektywnego szacowania ryzyka, istotna jest wiarygodność zbioru danych, gdyż determinuje ona jakość danych wyjściowych. Ujawnienie przypuszczeń i uzasadnionych źródeł niepewności wzmocni zaufanie do danych wyjściowych lub pomoże zidentyfikować ich ograniczenia. Niepewność jest wynikiem połączenia niepełnej wiedzy o procesie i jego spodziewanej lub niespodziewanej zmienności. Typowe źródła niepewności to niedostateczna wiedza, luki w naukach farmaceutycznych i zrozumieniu procesu, źródłach szkody (np. przyczyny wad w procesie, źródła zmienności) oraz prawdopodobieństwo wykrycia problemów.

Efektom oceny ryzyka jest bądź jakościowe jego oszacowanie bądź ilościowy opis wielkości ryzyka. Gdy ryzyko przedstawiane jest w sposób ilościowy, prawdopodobieństwo jego wystąpienia wyrażane jest liczbowo. Ryzyko może też być przedstawiane przy użyciu jakościowych deskryptorów takich jak „wysokie”, „średnie” lub „niskie”, które powinny być określone w sposób tak szczegółowy, jak to tylko jest możliwe. Czasem używa się „punktacji ryzyka” do dalszego definiowania deskryptorów w zaszeregowaniu ryzyka. W ilościowej ocenie ryzyka jego wartość stanowi prawdopodobieństwo wystąpienia określonych następstw przy danym zestawie okoliczności, które stwarzają ryzyko. Dlatego też ilościowa ocena ryzyka jest pomocna dla jednego konkretnego następstwa w czasie. Alternatywnie, niektóre narzędzia zarządzania ryzykiem wykorzystują względne kryterium ryzyka, by powiązać różne poziomy wagi i prawdopodobieństwa w całościowe obliczenie względnego ryzyka. W etapach pośrednich procesu oceniania może być czasem zastosowane ilościowe obliczanie ryzyka.

4.4 Sterowanie Ryzykiem

Sterowanie ryzykiem jest to podejmowanie decyzji w celu zmniejszenia lub akceptacji ryzyka. Celem sterowania ryzykiem jest jego **zmniejszenie** do akceptowalnego poziomu. Wkład pracy poświęconej na sterowanie ryzykiem powinien być proporcjonalny do wagi ryzyka. Decydenci mogą korzystać z różnych procesów, łącznie z analizą korzyść – koszty, dla zrozumienia optymalnego poziomu sterowania ryzykiem.

Sterowanie ryzykiem może skupić się na następujących pytaniach:

- Czy ryzyko przekracza akceptowalny poziom ?
- Co można zrobić, aby zmniejszyć lub wyeliminować ryzyko ?
- Co stanowi właściwe wyważenie pomiędzy korzyścią, ryzykiem i zasobami ?
- Czy nie pojawiają się nowe ryzyka powstałe jako skutek faktu, iż ryzyka zidentyfikowane są pod kontrolą ?

Redukcja ryzyka skupia się na zmniejszaniu lub unikaniu ryzyka w jakości, gdy przekracza ono ustalony (akceptowalny) poziom. (zobacz rys. 1) Redukcja ryzyka może polegać na działaniach podejmowanych w celu zmniejszenia wagi i prawdopodobieństwa szkody. Procesy, które ułatwiają wykrywanie niebezpieczeństw i ryzyka w jakości mogą również być wykorzystywane jako część strategii sterowania ryzykiem. Zastosowanie środków redukcji ryzyka może wprowadzić nowe rodzaje ryzyka do systemu lub zwiększyć znaczenie innych obecnych rodzajów ryzyka. Dlatego też może być właściwe powtórzenie oceny ryzyka, w celu identyfikacji i oceny wszystkich możliwych zmian w ryzyku powstałych po wdrożeniu procesu redukcji ryzyka.

Akceptacja ryzyka jest decyzją o zaakceptowaniu określonego poziomu ryzyka. Akceptacja ryzyka może być formalną decyzją o akceptacji ryzyka szacunkowego lub decyzją bierną, gdzie ryzyko szacunkowe nie jest skonkretyzowane. Dla niektórych rodzajów szkody nawet najlepsze praktyki zarządzania ryzykiem w jakości nie są w stanie wyeliminować ryzyka w całości. W tych okolicznościach można przyjąć, że zastosowano właściwą strategię zarządzania ryzykiem w jakości i że ryzyko to jest zredukowane do ustalonego

(akceptowalnego) poziomu. Ten (ustalony) akceptowalny poziom będzie zależeć od wielu czynników, a decyzje powinny być podejmowane w zależności od konkretnego przypadku.

4.5 Komunikacja w procesie Zarządzania Ryzykiem

Komunikowanie ryzyka jest dzieleniem się informacjami o ryzyku i zarządzaniu ryzykiem pomiędzy decydentami i pozostałymi stronami. Strony mogą wymienić informacje na każdym etapie procesu zarządzania ryzykiem (zobacz rys.1, strzałki przerywane). Wynik procesu zarządzania ryzykiem w jakości powinien być właściwie zakomunikowany i udokumentowany (zobacz rys.1 strzałki ciągłe). Wymiana informacji może odbywać się pomiędzy zainteresowanymi stronami; np. instytucje nadzorujące - przemysł, pacjent, wewnątrz firmy, w obrębie przemysłu czy instytucji kontrolujących, władz itp.

Informacja może dotyczyć występowania, natury, formy, prawdopodobieństwa, wagi, akceptowalności, kontroli, postępowania, wykrywalności i innych aspektów ryzyka dla jakości. Przekazywanie informacji nie jest konieczne w przypadku każdej decyzji o akceptacji ryzyka. Pomiedzy przemysłem a organami kontrolnymi przekazywanie informacji dot. decyzji z zakresu zarządzania ryzykiem w jakości może odbywać się istniejącymi kanałami, jak wynika to z przepisów.

4.6 Przegląd procesu Zarządzania Ryzykiem

Zarządzanie ryzykiem powinno być stałym elementem procesu zarządzania jakością. Powinien być wprowadzony mechanizm pozwalający na przegląd lub monitorowanie zdarzeń. Dane wyjściowe/rezultaty procesu zarządzania ryzykiem powinny być przeglądane w celu uwzględnienia nowej wiedzy lub doświadczenia. Gdy proces zarządzania ryzykiem w jakości został rozpoczęty, powinien być kontynuowany, aby mógł być wykorzystany dla zdarzeń, które mogą wpłynąć na początkowe decyzje z zakresu zarządzania ryzykiem w jakości, niezależnie od tego czy zdarzenia jw. są planowane (np. rezultat przeglądu produktu, inspekcje, audyty, kontrola zmian) czy nie (np. wyjaśnianie podstawowej przyczyny wady, wycofania) Częstotliwość każdego przeglądu powinna zależeć od poziomu ryzyka. Przegląd ryzyka może prowadzić do ponownego rozważenia decyzji o akceptacji ryzyka. (sekcja 4.4)

5 Metody i narzędzia stosowane w Zarządzaniu Ryzykiem

Zarządzanie ryzykiem w jakości jest pomocą w naukowym i praktycznym podejściu do podejmowania decyzji. Dostarcza udokumentowanych, przejrzystych i powtarzalnych metod do realizacji etapów procesu zarządzania ryzykiem w jakości w oparciu o aktualną wiedzę o szacowaniu prawdopodobieństwa, wagi a czasami wykrywalności ryzyka.

Tradycyjnie, ryzyko dla jakości szacowano i postępowano z nim na wiele nieformalnych sposobów (empiryczne lub wg wewnętrznych procedur) bazując np. na zebranych obserwacjach, trendach lub innych informacjach. Podobne sposoby stosowane są nadal dostarczając użytecznych informacji, mogących pomóc w podejściu do postępowania z reklamacjami, defektami jakościowymi, odstępstwami i alokacją zasobów.

Dodatkowo, przemysł farmaceutyczny oraz instytucje nadzorujące mogą szacować i zarządzać ryzykiem używając uznanych narzędzi zarządzania ryzykiem lub procedur wewnętrznych (np. SOPów). Poniżej podano przykładową listę niektórych z tych narzędzi (dalsze szczegóły w Aneksie I i rozdziale 8)

- Metody Ułatwiające Zarządzanie Ryzykiem (schematy przepływu, arkusze kontrolne itp.)
- Analiza Przyczyn i Skutków Wad (FMEA)
- Analiza Rodzajów Przyczyn i Krytyczności Wad (FMECA)
- Analiza Drzewa Błędów (FTA)

- Analiza Zagrożeń i kontrola Punktów Krytycznych (HACCP)
- Analiza Zagrożeń i Zdolności Działania (HAZOP)
- Wstępna Analiza Zagrożeń (PHA)
- Hierarchizacja i Klasyfikacja Ryzyka
- Stosowane Narzędzia Statystyczne

Może być właściwe, by dostosować te narzędzia dla wykorzystania ich w specyficznych obszarach związanych z jakością substancji i produktów leczniczych. Metody zarządzania ryzykiem w jakości oraz wspierające narzędzia statystyczne mogą być wykorzystane łącznie (np. probabilistyczna ocena ryzyka), co stwarzając większą „elastyczność” ułatwić może zastosowanie zasad zarządzania ryzykiem w jakości.

Poziom sformalizowania i rygoru zarządzania ryzykiem w jakości powinien odzwierciedlać dostępną wiedzę i być współmierny do stopnia złożoności lub krytyczności problemu, którego dotyczy.

6 Wdrożenie Zarządzania Ryzykiem w Jakości w procedurach procesu wytwarzania oraz ustawodawczych

Zarządzanie ryzykiem w jakości jest procesem pomagającym w podejmowaniu decyzji opartych na wiedzy naukowej oraz praktyce, wtedy gdy jest zintegrowany z systemami jakości (patrz Aneks II). Jak wspomniano we wstępie, właściwe zastosowanie zarządzania ryzykiem w jakości nie zwalnia przemysłu z obowiązku działania zgodnego z wymaganiami prawnymi. Jednakże skuteczne zarządzanie ryzykiem w jakości może ułatwić podejmowanie lepiej uzasadnionych decyzji, może przekonać instytucje nadzorujące o lepszym sposobie postępowania z potencjalnymi ryzykami w danej firmie. Ponadto zarządzanie ryzykiem w jakości może umożliwić lepsze wykorzystanie zasobów przez każdą ze stron.

Szkolenie personelu z przemysłu jak i pracowników instytucji nadzorujących z zakresu procesu zarządzania ryzykiem w jakości umożliwi lepsze zrozumienie procesów podejmowania decyzji i zbuduje zaufanie do wyników zarządzania ryzykiem w jakości.

Zarządzanie ryzykiem w jakości powinno być włączone w istniejącą działalność i odpowiednio udokumentowane. Aneks II przedstawia przykłady sytuacji, gdzie użycie procesu zarządzania ryzykiem dostarczyć może informacji, które mogą być wykorzystane w rozmaitych procesach i procedurach farmaceutycznych. Przykłady te przywołane zostały jedynie dla zilustrowania i nie powinny być uważane za wyczerpującą i ostateczną listę. Nie jest zamiarem przytoczonych przykładów tworzenie jakichkolwiek nowych oczekiwań ponad wymagania wynikające z aktualnych przepisów prawa.

Przykłady działalności przemysłowej i ustawodawczej (patrz Aneks II)

- Zarządzanie Jakością

Przykłady dla działań i operacji przemysłowych (patrz Aneks II)

- Rozwój
- Pomieszczenia, wyposażenie i systemy
- Zarządzanie materiałami
- Produkcja
- Kontrole laboratoryjne i badanie stabilności
- Pakowanie i etykietowanie

Przykłady dla działalności kompetentnych urzędów (patrz Aneks II)

- Działalność związana z inspekcją i oceną

Podczas gdy decyzje organów kompetentnych podejmowane są lokalnie, wspólne zrozumienie i stosowanie zasad zarządzania ryzykiem w jakości może zwiększyć wzajemne zaufanie i wspierać wydawanie bardziej spójnych decyzji podejmowanych przez organy kompetentne, na podstawie tych samych informacji.

Taka współpraca jest ważna dla rozwoju strategii i wytycznych, których zadaniem jest integracja i wsparcie dla praktyk zarządzania ryzykiem w jakości.

7 Definicje

Podejmujący decyzje – osoba/y posiadająca kompetencje i upoważnienie do podejmowania we właściwym czasie odpowiednich decyzji z zakresu zarządzania ryzykiem w jakości

Wykrywalność – zdolność do wykrywania lub stwierdzania istnienia, obecności lub wystąpienia niebezpieczeństwa

Szkoda – uszczerbek na zdrowiu, włączając ten, który wynika z niewłaściwej jakości lub dostępności produktu

Zagrożenie – potencjalna przyczyna powstania szkody

Cykl życia produktu – wszystkie fazy życia produktu począwszy od wstępnej fazy jego rozwoju, poprzez obrót produktem aż po zaprzestanie produkcji

Jakość – stopień, spełnienia przez produkt zbioru właściwych dla niego cech, fakt spełnienia przez system lub proces spełnienia wymagań (zobacz definicję szczególną dla „jakości” substancji leczniczej i produktu leczniczego w ICH Q6a)

Zarządzanie ryzykiem w jakości - systematyczny proces szacowania, kontroli, przekazywania stosownych informacji i przeglądu zagrożeń dla jakości produktu leczniczego

System Jakości – suma wszystkich aspektów systemu, która wprowadza strategię zarządzania polityką jakości i zapewnia, że cele jakościowe są spełnione.

Wymagania – wyraźne lub ukryte potrzeby lub oczekiwania pacjentów lub „zastępców” (np. pracowników służby zdrowia, organów kontrolnych i ustawodawczych). W dokumencie tym „wymagania” odnoszą się nie tylko do wymagań statutowych czy prawnych, lecz także do takich potrzeb i oczekiwań

Ryzyko – kombinacja prawdopodobieństwa wystąpienia szkody i wagi tej szkody (ISO/IEC Guide 51)

Akceptacja ryzyka – decyzja o akceptacji ryzyka (ISO Guide 73)

Analiza ryzyka – ocena ryzyka związana ze zidentyfikowanymi zagrożeniami

Szacowanie ryzyka – systematyczny proces gromadzenia informacji w celu pomocy w podejmowaniu decyzji w ramach procesu zarządzania ryzykiem. Składa się ono z identyfikacji zagrożeń oraz analizy i oceny ryzyk związanych z ekspozycją na te zagrożenia.

Przekazywanie informacji o ryzyku - dzielenie się informacjami na temat ryzyka i zarządzania ryzykiem pomiędzy podejmującymi decyzje i pozostałymi zainteresowanymi stronami

Sterowanie ryzykiem – działania wprowadzające decyzje z zakresu zarządzania ryzykiem (ISO Guide 73)

Ocena ryzyka – porównanie przewidywanego ryzyka z określonymi kryteriami ryzyka przy użyciu jakościowej lub ilościowej skali w celu określenia ważności ryzyka

Identyfikacja ryzyka – systematyczne wykorzystanie informacji w celu identyfikacji potencjalnych źródeł szkody (zagrożeń) powiązanych z pytaniem dotyczącym ryzyka lub opisem problemu

Zarządzanie ryzykiem – systematyczne zastosowanie strategii zarządzania jakością, procedur, i praktyk w celu szacowania, kontroli, komunikowania i przeglądu ryzyka

Redukcja ryzyka – działania podejmowane w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia szkody i wagi tej szkody

Przegląd ryzyka – przegląd lub monitoring danych wyjściowych/ skutków procesu zarządzania ryzykiem biorąc pod uwagę (jeśli ma to znaczenie) nową wiedzę i doświadczenia z zakresu ryzyka

Waga – miara możliwych skutków zagrożenia

Zainteresowane strony – każda jednostka, grupa lub organizacja, która może być sprawcą ryzyka, której może dotyczyć ryzyko, bądź odczuwa, że może jej dotyczyć ryzyko. Podejmujący decyzję mogą także być zainteresowanymi stronami. W rozumieniu niniejszych wytycznych głównymi zainteresowanymi stronami są pacjenci, pracownicy służby zdrowia, instytucje nadzorujące i przemysł.

Trend – pojęcie statystyczne odnoszące się do kierunku lub szybkości zmiany zmiennej(-ych)

8 Odniesienia

ICH Q8 Pharmaceutical development
(Rozwój farmaceutyczny)

ISO/IEC Guide 73:2002 – Risk Management – Vocabulary – Guidelines for use In Standards

ISO/IEC Guide 51:1999 – Safety Aspects – Guideline for their inclusion in standards

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739

IEC 61025 – Fault Tree Analysis (FTA)
(PN-EN:2007 Analiza Drzewa Uszkodzeń)

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability – Procedures for failure mode and effects Analysis (FMEA)
(PN-IEC 812: 1994 Techniki analizy nieuszkodzonych systemów. Procedura analizy rodzajów i skutków uszkodzeń)

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D.H. Stamatis, ISBN 0849319102

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 Application of Hazard Analysis and critical Control Points (HACCP) methodology to pharmaceuticals

IEC 61882 – Hazard Operability Analysis (HAZOP)
(PN-IEC:2005 Badanie zagrożeń i zdolności do działania)

ISO 14971: 2000 – Application of Risk Management to Medical Devices
(PN-ISO:2004 Wyroby medyczne – Zastosowanie zarządzania ryzykiem do wyrobów medycznych)

ISO 7870:1993 – Control Charts
(PN-ISO:2006 Karty kontrolne. Ogólne wytyczne i wprowadzenie)

ISO 7871: 1997 - Cumulative Sum Charts

ISO 7966: 1993 Acceptance Control Charts
(Uznane karty Kontrolne)

ISO 8258: 1991 Shewart Control Charts
(Karty kontrolne Shewarta)

What is total *Quality Control?*; *The Japanese Way*, Karou Ishikava (Translated by David j. Liu, 1985, ISBN 0139524339

Aneks I. Metody i Narzędzia Zarządzania Ryzykiem

Aneks niniejszy przedstawia ogólny przegląd i odwołania do niektórych podstawowych narzędzi, które mogą być wykorzystywane w zarządzaniu ryzykiem w jakości zarówno przez przemysł, jak instytucje nadzorujące. Odwołania te włączono, by przedstawić więcej szczegółowych informacji dot. poszczególnych narzędzi. Nie jest to lista wyczerpująca. Ważne jest podkreślenie, że żadne z narzędzi ani zestawów narzędzi nie nadaje się do zastosowania w każdej sytuacji, w której wykorzystuje się procedury zarządzania ryzykiem w jakości.

I.1 Wybrane Metody Ułatwiające Zarządzanie Ryzykiem

Oto kilka używanych prostych technik, będących w powszechnym użyciu w zarządzaniu ryzykiem ułatwiających podejmowanie decyzji :

- diagramy przepływu
- arkusze kontrolne
- mapowanie procesu
- diagramy przyczynowo-skutkowe (zwane również diagramem Ishikawy lub diagramem rybiego szkieletu)

I.2 Analiza Przyczyn i Skutków Wad (FMEA)

FMEA (zobacz IEC 60812) służy ocenie potencjalnych przyczyn wad w procesach i ich prawdopodobnych skutków na wyniki lub wykonanie produktu. Gdy przyczyny wad są ustalone można użyć redukcji ryzyka by wyeliminować, podzielić, zmniejszyć lub kontrolować potencjalne wady. FMEA opiera się na zrozumieniu procesu i produktu. FMEA metodycznie upraszcza analizę złożonych procesów poprzez rozłożenie ich na prostsze elementy. Jest to skuteczne narzędzie podsumowujące przyczyny wad, czynniki powodujące powstanie wad i prawdopodobne skutki wad.

Potencjalne obszary wykorzystania.

FMEA może być wykorzystana przy ustalaniu hierarchii występujących zagrożeń i monitorowaniu skuteczności działań związanych z kontrolą ryzyka.

FMEA może być zastosowana do urządzeń oraz obiektów i może być wykorzystana do analizy operacji wytwórczych oraz ich wpływu na produkt lub proces. Identyfikuje ona elementy/ operacje wewnątrz systemu, które czynią system „wrażliwym”. Dane wyjściowe/ rezultaty FMEA mogą być wykorzystane jako podstawa projektowania lub dalszej analizy albo jako wskazówka dotycząca rozmieszczenia zasobów.

I.3 Analiza Rodzajów Przyczyn i Krytyczności Wad (FMECA)

FMEA może być rozszerzona w sposób taki, by włączyć badanie zakresu wagi skutków, prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych skutków oraz ich wykrywalności, stając się w ten sposób Analizą Przyczyn, Skutków i Krytyczności Wad (FMECA; zobacz IEC 60812). W celu przeprowadzenia takiej analizy powinny być ustalone specyfikacje produktu lub procesu. FMECA jest w stanie zidentyfikować miejsca, w których wprowadzenie dodatkowych działań zapobiegawczych może zminimalizować zagrożenia.

Potencjalne obszary wykorzystania

Zastosowanie FMECA w przemyśle farmaceutycznym powinno mieć miejsce dla wad i zagrożeń związanych z procesem wytwarzania; choć nie jest ograniczone tylko do tego. Dane wyjściowe FMECA to względna „punktacja” dla każdego rodzaju wady, którą wykorzystana jest do klasyfikacji wad na podstawie względnego ryzyka..

I.4 Analiza Drzewa Błędów (FTA)

Narzędzie FTA (zobacz IEC 61025) jest podejściem, które zakłada wystąpienie wady w funkcjonalności produktu lub procesu. Narzędzie to ocenia wady systemu (lub podsystemu) jednorazowo, lecz potrafi powiązać wielorakie przyczyny wad identyfikując łańcuch przyczynowy. Wyniki przedstawiane są obrazowo w formie drzewa rodzajów wad. Na każdym poziomie drzewa połączenia rodzajów wad są opisane za pomocą logicznych operatorów (i, lub, itd.). FTA funkcjonuje w oparciu o umiejętność identyfikacji czynników przyczynowych przez ekspertów od procesu.

Potencjalne obszary wykorzystania

FTA może być wykorzystana do ustanowienia ścieżki do miejsca powstania wady. Można ją zastosować do badania reklamacji lub odchyień, w celu pełnego zrozumienia ich podstawowych przyczyn i do zapewnienia, że planowana poprawa w pełni rozwiąże ten problem nie stwarzając innych problemów (tj. rozwiąże problem, lecz spowoduje inny problem). Analiza Drzewa Wad jest skutecznym narzędziem w ocenie, w jaki sposób wielorakie czynniki oddziałują na daną sprawę. Dane wyjściowe z FTA uwzględniają wizualne przedstawienie rodzajów wad. Jest to użyteczne zarówno w ocenie ryzyka jak i rozwoju programów monitoringowych.

I.5 Analiza Zagrożeń i Kontrola Punktów Krytycznych (HACCP)

HACCP jest usystematyzowanym, aktywnym i zapobiegawczym narzędziem dla zapewnienia jakości, wiarygodności i bezpieczeństwa produktu (zobacz WHO Technical Report Series No 908 2003 Aneks 7). Jest to podejście zbudowane w oparciu o podstawy techniczne i naukowe do analizy, oceny, zapobiegania i kontroli ryzyka lub niekorzystnych skutków zagrożeń przy projektowaniu, rozwoju, produkcji i korzystaniu z produktów.

HACCP składa się z następujących siedmiu etapów:

- (1) przeprowadzenia analizy zagrożeń i identyfikacji środków zapobiegawczych dla każdego etapu procesu
- (2) określenia krytycznych punktów kontroli
- (3) ustalenia limitów krytycznych
- (4) ustanowienia systemu do monitorowania krytycznych punktów kontroli
- (5) ustanowienia działań naprawczych, które zostaną zastosowane, gdy monitoring pokaże, że krytyczne punkty kontroli nie są w stanie zapewnić kontroli
- (6) ustanowienia systemu weryfikującego, czy system działa skutecznie
- (7) ustanowienia systemu przechowywania zapisów

Potencjalne obszary wykorzystania

HACCP może być stosowany w celu identyfikacji i zarządzania ryzykami związanymi z zagrożeniami fizycznymi, chemicznymi i biologicznymi (łącznie z kontaminacją mikrobiologiczną) HACCP jest najbardziej użyteczny, gdy zrozumienie produktu i procesu jest dostatecznie rozległe, by pomóc w identyfikacji krytycznych punktów kontroli. Danymi wyjściowymi z analizy HACCP jest informacja z zakresu zarządzania ryzykiem, która ułatwia monitorowanie punktów krytycznych nie tylko podczas procesu wytwarzania, lecz również w dalszych fazach życia.

I.6 Analiza Zagrożeń i Możliwości Działania (HAZOP)

HAZOP (zobacz IEC 61882) jest oparta na teorii zakładającej, że zdarzenia ryzyka są spowodowane przez odstępstwa od projektu lub zamierzonego działania. Jest to systematyczna technika burzy mózgow w celu identyfikacji zagrożeń przy użyciu tzw. „słów- wskazówek”(guide-words) np. Nie, Więcej, Inny niż, Część z, itp. ”Słowa – wskazówki” są stosowane do odpowiednich parametrów (np. zanieczyszczenie, temperatura), by pomóc w identyfikacji potencjalnych odchyłeń od normalnego użycia lub zaprojektowanego celu. HAZOP często korzysta z zespołu ludzi posiadających specjalistyczną wiedzę z zakresu projektowania procesu lub produktu i jego zastosowań.

Potencjalne obszary wykorzystania

HAZOP może być zastosowany do procesów wytwarzania, łącznie z produkcją zlecaną na zewnątrz i formulacją, jak również do dostawców surowców, do wyposażenia i obiektów dla substancji farmaceutycznych i produktów leczniczych. Pierwotnie HAZOP był stosowany w przemyśle farmaceutycznym w celu oceny zagrożeń dla bezpieczeństwa procesu. Podobnie jak w przypadku HACCP danymi wyjściowymi z analizy HAZOP jest lista operacji krytycznych z punktu widzenia zarządzania ryzykiem. Ułatwia to regularne monitorowanie krytycznych punktów w procesie wytwarzania.

I.7 Wstępna Analiza Zagrożeń (PHA)

PHA jest narzędziem analizy opartym o zastosowanie wcześniejszego doświadczenia lub wiedzy o zagrożeniu lub niepowodzeniu do identyfikacji przyszłych zagrożeń, niebezpiecznych sytuacji lub zdarzeń, które mogą spowodować wadę/szkodę, jak również oszacować prawdopodobieństwo ich wystąpienia w odniesieniu do danej działalności, obiektu produktu lub systemu. Narzędzie składa się z :1) identyfikacji możliwości, że ryzykowne zdarzenie wystąpi, 2) jakościowego oszacowania zakresu możliwego urazu lub uszczerbku na zdrowiu, które mogą być skutkiem zdarzenia, 3) względnej klasyfikacji zagrożenia stanowiącej połączenia wagi zdarzenia i prawdopodobieństwa jego wystąpienia i 4) identyfikacji możliwych środków zaradczych

Potencjalne obszary wykorzystania

PHA może być przydatna podczas analizy istniejących systemów lub ustalania priorytetów zagrożeń, w sytuacjach gdy okoliczności uniemożliwiają zastosowanie bardziej szczegółowych technik. PHA może być użyta w odniesieniu do projektu produktu, procesu lub obiektu jak również do oceny rodzajów zagrożeń dla ogólnego typu produktu, następnie klasy produktów i w końcu określonego produktu. PHA najpowszechniej stosowana jest we wczesnych etapach rozwoju projektu, gdy nie ma wielu informacji o szczegółach projektu lub procedurach operacyjnych; a zatem

będzie często wstępem do dalszych badań. Zazwyczaj zagrożenia zidentyfikowane poprzez PHA są dalej oceniane za pomocą innych narzędzi zarządzania ryzykiem, takich jak podane w tej sekcji.

I.8 Hierarchizacja i Klasyfikacja Ryzyka

Hierarchizacja i Klasyfikacja ryzyka jest narzędziem służącym do porównywania i klasyfikacji ryzyk. Klasyfikacja ryzyka w złożonych systemach zwykle wymaga oceny różnorodnych ilościowych i jakościowych parametrów dla każdego ryzyka. Narzędzie to rozkłada podstawowe pytania dot. ryzyka na tyle składowych, ile potrzeba, by uchwycić czynniki włączone w ryzyko. Te parametry połączone są w pojedynczy względny wynik ryzyka, który może być następnie użyty do klasyfikacji ryzyk. Takie "filtry" w postaci czynników wagowych lub warunków odciążenia czynników ryzyka, mogą być użyte do oceny lub dopasowania hierarchii ryzyka w trakcie formułowania celów strategicznych

Potencjalne obszary wykorzystania

Klasyfikacja i hierarchizacja ryzyka może być wykorzystana przez instytucje nadzorujące bądź przemysł do ustalania priorytetów i kolejności inspekcji/audytów w poszczególnych miejscach wytwarzania. Metody klasyfikacji ryzyka są szczególnie przydatne w sytuacjach, w których lista występujących zagrożeń, którymi należy zarządzać i ich skutków, jest zróżnicowana i trudna do porównania za pomocą pojedynczego narzędzia. Klasyfikacja ryzyka jest użyteczna, gdy zarządzający potrzebuje ocenić zarówno jakościowo jak i ilościowo szacowane ryzyka w obrębie tej samej struktury organizacyjnej.

I.9 Stosowane Narzędzia Statystyczne

Stosowanie narzędzi statystycznych może wesprzeć i ułatwić zarządzanie ryzykiem dla jakości. Narzędzia te mogą umożliwić skuteczne szacowanie danych, pomóc w określaniu znaczenia zbioru danych, i ułatwić rzetelne podejmowanie decyzji. Poniżej przedstawiona jest lista niektórych głównych narzędzi statystycznych wykorzystywanych w przemyśle farmaceutycznym:

- (i) Karty kontrolne, na przykład:
 - Karty Akceptacji Procesu (zobacz ISO 7966)
 - Karty Kontrolne Wartości z Wewnętrznymi Granicami (zobacz ISO 7873)
 - Cumulative Sum Charts (zobacz ISO 78710)
 - Karty Kontrolne Shewharta (zobacz ISO 8258)
 - Ważona średnia krocząca
- (ii) Projektowanie Eksperymentów (DOE)
- (iii) Histograms
- (iv) Wykres Pareto
- (v) Ocena Zdolności Jakościowej Procesu

Aneks II. Potencjalne Zastosowania Zarządzania Ryzykiem w Jakości

Celem tego Aneksu jest pokazanie możliwego zastosowania zasad zarządzania ryzykiem w jakości przez przemysł oraz instytucje nadzorujące. Wybór konkretnych narzędzi do zarządzania ryzykiem całkowicie zależy jednak od określonych faktów i okoliczności.

Wybrane przykłady jedynie obrazują i sugerują możliwe zastosowanie zarządzania ryzykiem w jakości. Nie jest intencją tego dokumentu, by stwarzać jakikolwiek nowe oczekiwania ponad aktualne wymagania prawne.

II.1 Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Zintegrowanego Zarządzania Jakością

Dokumentacja

Dokonanie przeglądu aktualnej interpretacji i zastosowania oczekiwań instytucji nadzorujących

Określenie przydatności lub udoskonalenie treści standardowych procedur operacyjnych (SOP), wytycznych itd.

Szkolenie i wykształcenie

Określenie zakresów i efektywności wstępnych i okresowych sesji szkoleniowych w oparciu o wykształcenie, doświadczenie i nawyki przy pracy personelu, jak również na podstawie okresowej oceny poprzednich szkoleń (jego skuteczność)

Określenie zakresu szkoleń, posiadanego doświadczenia i kwalifikacji oraz zdolności fizycznych, które pozwolą personelowi rzetelnie wykonywać operacje w sposób taki, który nie powoduje niekorzystnego wpływu na jakość produktu.

Wady jakościowe

Dostarczenie podstawy do identyfikacji, oceny i przekazania informacji na temat możliwego wpływu podejrzanej wady jakościowej, reklamacji, trendu, odchylenia, postępowania wyjaśniającego, wyniku OOS, itd. na jakość

Ułatwienie komunikowania ryzyka i określania odpowiednich działań nakierowanych na istotne wady produktu we współpracy z organami kompetentnymi (np. wycofania).

Audytywanie/Inspekcja

Ustalenie częstotliwości i zakresu audytów, zarówno wewnętrznych jak i zewnętrznych biorąc pod uwagę czynniki takie jak:

- istniejące wymagania prawne
- spełnienie ogólnych wymagań przez firmę oraz historia firmy lub zakładu

- stałość/niezmiennosc (robustness) dzialan firmy w zakresie zarzadzania ryzykiem jakosci
- zlozoność procesow prowadzonych w wytworni
- zlozoność procesu wytwórczego
- zlozoność produktu i jego terapeutycznego znaczenia
- liczba i znaczenie defektów jakościowych (np. wycofania)
- wyniki poprzednich audytów/inspekcji
- istotne zmiany dot. budynków, wyposazenia, procesów, personelu kluczowego
- doświadczenie w wytwarzaniu produktu (np. częstotliwość, objętość, liczba serii)
- wyniki badan wykonywanych w oficjalnych laboratoriach kontrolnych

Przegląd okresowy

Dokonanie wyboru, oceny i interpretacji wyników trendów z danych pochodzących z przeglądu jakości produktu

Zinterpretowanie danych z monitoringu (np. dla uzasadnienia potrzeby rewalidacji lub zmian w próbkowaniu)

Zarządzanie zmianami/ kontrola zmian

Zarządzanie zmianami bazując na wiedzy i informacjach zgromadzonych podczas rozwoju farmaceutycznego oraz wytwarzania

Dokonanie oceny wpływu zmian na dostępność produktu końcowego

Dokonanie oceny wpływu zmian w obiektach, wyposazeniu, materiałach, procesie wytwarzania lub transferach technologii na jakość produktu

Ustalenie odpowiednich dzialan poprzedzających wprowadzenie zmiany, np. dodatkowe badania, (re)kwalifikacje, (re)walidacje lub komunikowanie się z organami kompetentnymi

Ciągła poprawa

Ułatwienie ciągłej poprawy procesów podczas całego cyklu życia produktu

II.2 Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Działan Organów Kompetentnych

Działania związane z inspekcją i oceną

Dokonanie oceny zasobów włączając w to np. planowanie i częstotliwość inspekcji, inspekcji i ich ocen (zobacz sekcję „Audytowanie” w Aneksie II.1)

Dokonanie oceny znaczenia np. wad jakościowych, możliwych wycofań i wyników z inspekcji

Dokonanie oceny rodzaju dzialan poinspekcyjnych związanych z następstwami prawnymi

Dokonanie oceny informacji otrzymanych od wytwórców, włączając informacje z zakresu rozwoju farmacji.

Dokonanie oceny wpływu zaproponowanych zmian

Dokonanie identyfikacji ryzyka, w zakresie komunikacji pomiędzy inspektorami i oceniającymi w celu właściwej kontroli ryzyka (np. zwalnianie parametryczne, Process Analytical Technology /PAT/)

II.3 Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Części dotyczącej Rozwoju

Projektowanie jakości produktu oraz jego wytwarzanie zawarto w wytycznej (patrz ICH Q8).

Rozszerzenie wiedzy o produkcie leczniczym poprzez właściwości rodzaju użytej substancji (np. rozkład cząstek, zawartość wilgoci, płynność materiału), etapy i parametry procesowe

Określenie krytycznych właściwości surowców, rozpuszczalników, substancji czynnych (API), materiałów wyjściowych, surowców pomocniczych i materiałów opakowaniowych

Ustanowienie odpowiednich specyfikacji, zidentyfikowanie krytycznych parametrów procesu oraz ustanowienie kontroli procesu wytwarzania (np. wykorzystując informacje pochodzące z badań rozwojowych w związku z badaniem klinicznym znaczenia właściwości jakościowych i możliwości ich kontroli podczas przetwarzania).

Poprzez zmniejszenie zmienności cech jakościowych:

- zmniejszyć liczbę wad produktu i materiału
- zmniejszyć liczbę usterek w procesie wytwarzania

Określenie potrzeby dodatkowych badań (np. biorównoważności, stabilności) w aspekcie wzrostu liczby przypadków transferu technologii

Wykorzystanie koncepcji „Design space” (zobacz ICH Q8)

II.4 Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako część dotycząca Zarządzania Infrastrukturą

Projektowanie wytwórni/ wyposażenia

Ustalenie odpowiednich rozwiązań systemowych podczas projektowania budynków i pomieszczeń np.

- Przepływ materiałów i personelu
- Ograniczenie kontaminacji
- Sposoby kontroli szkodników
- Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym

- Systemy otwarte czy zamknięte
- Pomieszczenia czyste czy technologia izolatora
- Pomieszczenia /wyposażenie dedykowane,

Dobranie wyposażenia z odpowiednich materiałów dla pojemników kontaktujących się z produktem (np. wybór klasy stali nierdzewnej, uszczelek, smarów)

Zaprojektowanie odpowiednich instalacji (np. pary, gazów, źródła zasilania, sprężonego powietrza, ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji /HVAC/, wody)

Ustanowienie,, utrzymanie odpowiedniego wyposażenia pozwalającego na sprawne zarządzanie maszynami i urządzeniami (np. spis koniecznych części zamiennych)

Aspekty higieniczne

Ochrona produktu przed zagrożeniami ze środowiska: chemicznymi, mikrobiologicznymi i fizycznymi (np. określając odpowiednie ubrania ochronne, sprawy higieniczne)

Definiowanie środowiska pracy (np. personel, możliwość kontaminacji krzyżowej) przed zagrożeniami dla wytwarzanego produktu

Kwalifikacja obiektu/wyposażenia/systemów

Określenie wielkości i kwalifikacji obiektów, budynków i wyposażenia produkcyjnego i aparatury laboratoryjnej (łącznie z odpowiednimi metodami kalibracji)

Czyszczenie wyposażenia i kontrola środowiska

Ustalenie działań i podejmowanie decyzji w zależności od zamierzonej produkcji (np. wielokrotny a jednorazowy użytek, produkcja seryjna a ciągła)

Wyznaczenie określonych, dopuszczalnych limitów w walidacji czyszczenia

Kalibracja, konserwacja zapobiegawcza

Ustalenie odpowiednich planów kalibracji i konserwacji

Systemy komputerowe i wyposażenie sterowane komputerowo

Dokonanie wyboru projektu hardware i software (np. modułowy, strukturalny, odporny na błędy)

Określenie zakresu walidacji, np.

- identyfikacja krytycznych parametrów
- wybór wymagań i projektu
- przegląd kodów
- zakres testów i metody testów
- wiarygodność elektronicznych zapisów i podpisów

II.5 Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Zarządzania Materiałami

Kwalifikacja i ocena dostawców i wytwórców kontraktowych

Przeprowadzenie pełnej oceny dostawców i wytwórców kontraktowych (np. audytowanie, umowy jakościowe z dostawcą)

Materiały wyjściowe

Oszacowanie możliwego ryzyka dla jakości wynikającego ze różnorodności materiałów wyjściowych (np. data produkcji surowca, droga syntezy)

Użycie materiałów

Zdecydowanie, czy dopuszczalne jest użycie materiału będącego w kwarantannie (np. dla dalszego wewnętrznego przetwarzania)

Zdecydowanie czy właściwe jest przetwarzanie, przerabianie bądź wykorzystanie towarów zwróconych

Przechowywanie, logistyka oraz warunki dystrybucji

Dokonanie oceny, czy działania podejmowane w celu utrzymania należytych warunków przechowywania i transportu są odpowiednie (np. temperatura, wilgotność, rodzaj pojemników)

Dokonanie oceny wpływu odchyłeń w warunkach przechowywania lub transportu na jakość produktu (np. zarządzanie zimmym łańcuchem) w połączeniu z innymi wytycznymi ICH
Utrzymanie infrastruktury (np. możliwość zapewnienia odpowiednich warunków wysyłki, doraźnego składowania, postępowania z materiałami niebezpiecznymi i kontrolowanymi, odprawa celna)

Zapewnienie informacji w zakresie przechowywania i dostępności produktów leczniczych (np. sklasyfikowanie ryzyka w łańcuchu dostaw)

II.6 Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Produkcji i kontroli procesu

Walidacja

Określenie zakres i obszar działań weryfikacyjnych, kwalifikacyjnych i walidacyjnych (np. metody analityczne, procesy, wyposażenie i metody czyszczenia)

Ustalenie zakresu działań następczych (np. próbkowanie, monitoring i rewalidacja)

Odróżnienie krytycznych etapów procesu od niekrytycznych w celu ułatwienia zaprojektowania badań walidacyjnych

Próbkowanie i badania międzyoperacyjne

Ustalenie częstotliwości i zakresu badań międzyoperacyjnych (np. aby uzasadnić redukcję liczby analiz w warunkach udowodnionej kontroli)

Dokonanie oceny i uzasadnienia zastosowanych rozwiązań np. kontroli analitycznej w trakcie procesu (PAT) w połączeniu ze zwalnianiem parametrycznym w czasie rzeczywistym

Planowanie produkcji

Ustalenie i odpowiednie planowanie produkcji (np. dedykowane, kampanijne lub równoczesne prowadzenie procesów produkcyjnych)

II.7 Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Kontroli Laboratoryjnej i Badań Stabilności

Wyniki poza specyfikacją (OOS)

Określenie potencjalnych podstawowych przyczyn wyników OOS i działań naprawczych

Okres ważności analizy/data ważności

Określenie zasad prawidłowego przechowywania i badania produktów pośrednich, materiałów pomocniczych i wyjściowych

II.8 Zarządzanie Ryzykiem w Jakości jako Część dotycząca Pakowania i Znakowania

Projektowanie opakowań

Zaprojektowanie opakowania wtórnego w celu zabezpieczenia produktu w opakowaniu bezpośrednim (np. aby zapewnić oryginalność produktu, czytelność etykiety)

Wybór systemu zamykania pojemników

Określenie krytycznych parametrów systemu zamykania pojemników

Kontrola etykiet

Opracowanie procedur kontroli etykiet biorąc pod uwagę możliwość pomieszania etykiet dla różnych produktów, czy różnych wersji tej samej etykiety