

Pokyny pro správnou výrobní praxi

Platnost od: prosinec 2010

Part III Pokynů pro SVP – ŘÍZENÍ RIZIK PRO JAKOST

Předmluva a rozsah působnosti

Part III Pokynů pro SVP - Q9 Řízení rizik pro jakost (Quality Risk Management) odpovídá pokynu ICH Q9 Řízení rizik pro jakost (QRM). Poskytuje pokyny pro systematický přístup ke QRM usnadňující dodržování požadavků SVP a dalších požadavků na jakost. Zahrnuje principy, které je třeba uplatnit, a příklady pro procesy, metody a nástroje, které lze použít při uplatňování formálního přístupu k řízení rizik pro jakost.

OBSAH

1. ÚVOD	2
2 ROZSAH	3
3 PRINCIPY QRM	3
4 OBECNÝ PROCES QRM	3
4.1 ODPOVĚDNOSTI	4
4.2 ZAVEDENÍ PROCESU QRM	4
4.3 HODNOCENÍ RIZIK	4
4.4 KONTROLA RIZIK	5
4.5 SDĚLENÍ RIZIK	6
4.6 PŘEHODNOCENÍ RIZIKA	6
5 METODIKA ŘÍZENÍ RIZIK	6
6 INTEGRACE QRM DO ČINNOSTÍ PRŮMYSLU A REGULATORNÍCH AUTORIT	7
7 DEFINICE	8
8 REFERENCE	9
PŘÍLOHA I: METODY A NÁSTROJE ŘÍZENÍ RIZIK	11
I.1 ZÁKLADNÍ METODY USNADŇUJÍCÍ ŘÍZENÍ RIZIK	11
I.2 ANALÝZA FMEA	11
I.3 ANALÝZA FMECA	11
I.4 ANALÝZA FTA	12
I.5 ANALÝZA HACCP	12
I.6 ANALÝZA HAZOP	12
I.7 ANALÝZA PHA	13
I.8 KLASIFIKACE A FILTRACE RIZIK	13
I.9 PODPŮRNÉ STATISTICKÉ NÁSTROJE	14

PŘÍLOHA II: MOŽNÁ UPLATNĚNÍ QRM	15
II.1 QRM JAKO SOUČÁST INTEGROVANÉHO ŘÍZENÍ JAKOSTI.....	15
II.2 QRM JAKO SOUČÁST REGULAČNÍCH ČINNOSTÍ.....	16
II.3 QRM JAKO SOUČÁST VÝVOJE.....	16
II.4 QRM PRO ZAŘÍZENÍ, VYBAVENÍ A INŽENÝRSKÉ SÍTĚ	16
II.5 QRM JAKO SOUČÁST SKLADOVÉHO HOSPODÁŘSTVÍ	17
II.6 QRM JAKO SOUČÁST VÝROBY	18
II.7 QRM JAKO SOUČÁST LABORATORNÍ KONTROLY A STUDIÍ STABILITY.....	18
II.8 QRM JAKO SOUČÁST BALENÍ A ZNAČENÍ	19

1. Úvod

Principy *řízení rizik* se účinně uplatňují v mnoha oblastech soukromého a regulatorního sektoru, včetně oblasti financí, pojištění, bezpečnosti práce, veřejného zdraví, farmakovigilance a jsou využívány i orgány regulujícími tyto obory. Přestože v současné době existuje několik příkladů využití *řízení rizik pro jakost (QRM)* ve farmaceutickém průmyslu, jedná se o omezené příklady, které nepředstavují všechny přínosy, které řízení rizik nabízí. Kromě toho ve farmaceutickém průmyslu je uznáván význam *systémů jakosti* a začíná být zřejmé, že QRM je cennou složkou efektivního systému jakosti.

Běžně je přijímána definice *rizika* jakožto kombinace pravděpodobnosti *vzniku* škody a *závažnosti* této škody. Nicméně je obtížné dosáhnout jednotného pohledu různých účastníků na aplikaci řízení rizik, neboť každý z nich může vnímat odlišné potenciální škody, vznik různých škod může ohodnotit odlišnou pravděpodobností a odlišným stupněm závažnosti. Ve vztahu k léčivům, i když jsou zde různé skupiny jako jsou pacienti, lékaři, ale i průmysl či regulatorní autority, je třeba považovat ochranu pacienta prostřednictvím řízení rizik pro jakosti za věc prvořadého významu.

Výroba a používání léčivého přípravku, včetně jeho složek, nezbytně zahrnuje jistý stupeň rizika. Riziko pro jeho jakost je pouze jednou složkou celkového rizika. Je důležité chápat, že *jakost* přípravku je třeba zachovat po celou dobu jeho *životního cyklu* tak, aby vlastnosti, které jsou důležité pro jakost léku (léčivého přípravku), stále odpovídaly těm, které byly použity v klinických studiích. Efektivní použití QRM může dále zajistit vysokou kvalitu léku (léčivého přípravku) pro pacienta tím, že poskytne proaktivní prostředky pro stanovení a kontrolu potenciálních problémů pro jakost během vývoje a výroby. Kromě toho může využití QRM zlepšit rozhodování v případě, že vyvstane problém s jakostí. Efektivní QRM může napomoci lepšímu a informovanějšímu rozhodování, může regulatorní autority lépe ujistit o schopnosti výrobce vypořádat se s potenciálními riziky a může mít příznivý vliv na rozsah a úroveň regulačního dohledu.

Účelem tohoto dokumentu je nabídnout systematický přístup ke QRM. Dokument slouží jako základní dokument či podklad, který je nezávislý na ostatních dokumentech jakosti ICH, nicméně je podporuje a doplňuje stávající praxi, požadavky, standardy a pokyny v oblasti jakosti v rámci farmaceutického průmyslu a regulačního prostředí. Konkrétně poskytuje pokyny k principům a některým nástrojům QRM, které mohou umožnit efektivnější a konsistentnější rozhodování na základě rizik, a to jak ze strany regulatorních agentur, tak průmyslu, ve smyslu jakosti léčivých

látek a léků (léčivých přípravků) po celou dobu životního cyklu přípravku. Záměrem dokumentu není vytvářet další nová očekávání nad rámec stávajících regulačních požadavků.

Není ani vždy vhodné ani vždy nezbytné uplatnit formální postup řízení rizik (aplikovat uznané nástroje a/nebo interní postupy, např. standardní operační postupy). Použití neformálních postupů řízení rizik (použití empirických nástrojů a/nebo interních postupů) lze také považovat za přijatelné. Vhodné použití QRM může pomoci při plnění povinnosti průmyslu dodržovat regulační požadavky, nicméně této povinnosti nezbavuje ani nenahrazuje vhodnou komunikaci mezi průmyslem a regulatorními agenturami.

2 Rozsah

Tento pokyn uvádí principy a příklady nástrojů QRM, které lze aplikovat na různé aspekty farmaceutické jakosti. Tyto aspekty zahrnují vývoj, výrobu, distribuci a inspekci a dále předkládání/kontroly postupů po dobu životního cyklu léčivých látek, léků (léčivých přípravků), biologických a biotechnologických přípravků (včetně použití surovin, ředidel, pomocných látek, obalových materiálů a materiálů pro značení léků (léčivých přípravků) a biologických a biotechnologických přípravků).

3 Principy QRM

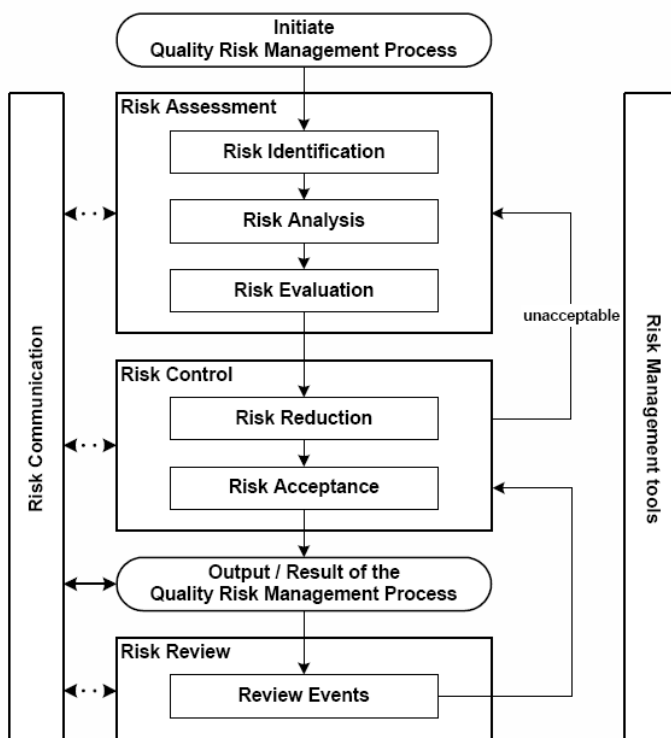
Dva základní principy QRM jsou tyto:

- vyhodnocení rizika pro jakost založené na vědeckých znalostech a v konečném důsledku spojené s ochranou pacienta; a
- pracnost, formálnost a dokumentace procesu QRM odpovídá úrovni rizika.

4 Obecný proces QRM

QRM představuje systematický proces posouzení, kontroly, sdělování a přehodnocení rizik jakosti léku (léčivého přípravku) po celou dobu životního cyklu přípravku. Model QRM je nastíněn diagramem (obr. 1). Využít lze i jiné modely. Důraz na každou složku struktury se může lišit případ od případu, ale solidní proces bude zahrnovat zvažování všech prvků v takových

podrobnostech, jaké odpovídají konkrétnímu riziku.



Obr. 1: Přehled typického procesu QRM

Risk Review – přehodnocení rizika

Risk Communication – sdělení rizika

Risk Assessment – posouzení rizika

Risk Evaluation – vyhodnocení rizika

Risk Control – kontrola rizika

Risk Analysis – analýza rizika

Risk Reduction – snížení rizika

Risk Identification – stanovení rizika

Review Events – přehodnocení příhod

Risk Acceptance – akceptace rizika

Initiate Quality Risk Management Process – zahájení procesu QRM

Output / Result of the Quality Risk Management Process – Výstup z/výsledek procesu QRM

Risk Management tools – nástroje řízení rizik

unacceptable - nepřijatelné

Uzlové body rozhodování nejsou na výše uvedeném diagramu znázorněny, protože k rozhodnutí může dojít kdykoliv během tohoto procesu. Takovým rozhodnutím může být rozhodnutí o návratu k předchozímu kroku a zjištění dalších informací, úpravě modelů rizik a dokonce o ukončení procesu řízení rizik na základě informací, které podporují takovéto rozhodnutí.

Pozn.: „nepřijatelné“ ve vývojovém diagramu se netýká pouze zákonných, legislativních či regulačních požadavků, ale také potřeby znovu přezkoumat proces posouzení rizik.

4.1 Odpovědnosti

Činnosti QRM jsou obvykle, nikoliv však vždy, prováděny mezioborovými týmy. Když se týmy sestavují, měly by vedle osob znalých procesu QRM zahrnout také odborníky z příslušných oblastí (např. útvar jakosti, obchodní rozvoj, technický útvar, registrace, výroba, prodej a marketing, oblast právní, statistická a klinická).

Pracovníci, kteří rozhodují, by měli:

- převzít odpovědnost za koordinaci QRM v různých funkcích a odděleních své organizace, a
- zajistit, aby proces QRM byl stanoven, nasazen a zhodnocen a aby byly k dispozici odpovídající zdroje.

4.2 Zavedení procesu QRM

QRM by měl zahrnovat systematické postupy navržené za účelem koordinace, podpory a zlepšování vědeckého rozhodování o rizicích. Možné kroky učiněné v zavádění a plánování procesu QRM mohou zahrnovat následující:

- definování problémů a/nebo otázek spojených s riziky, včetně případných předpokladů určujících potenciál rizika,
- shromáždění podkladů a/nebo dat o potencionálním nebezpečí, škodě či dopadu na zdraví lidí v souvislosti s hodnocením rizika,
- určení vedoucího pracovníka a nezbytných zdrojů,
- stanovení termínů a úkolů a vhodné úrovně rozhodování pro proces řízení rizik.

4.3 Hodnocení rizik

Hodnocení rizik se skládá z identifikace nebezpečí a analýzy a vyhodnocení rizik souvisejících s vystavením tomuto nebezpečí (jak je definováno níže).

QRM začíná dobře definovaným popisem problému nebo otázkou spojenou s riziky. Pokud je potenciální riziko správně definováno, bude snadnější určit vhodný nástroj řízení rizik (viz příklady v části 5) a druh informací potřebných k řešení otázky rizika. Jako pomůcka pro jasnou definici rizik(a) pro účely posouzení rizik často poslouží tyto tři základní otázky:

1. Co by mohlo selhat?
2. Jaká je pravděpodobnost tohoto selhání?
3. Jaké jsou důsledky (závažnost)?

Identifikace rizika představuje systematické využití informací pro stanovení nebezpečí navazující na potenciální rizika nebo popis problému. Informace mohou obsahovat historická data, teoretickou analýzu, informovaná stanoviska a obavy a zájmy provozovatelů. Identifikace rizika odpovídá na otázku „Co by mohlo selhat?“, a to včetně určení možných následků. Tak se získá východisko pro další kroky v procesu QRM.

Analýza rizika představuje odhad rizika souvisejícího s určenými nebezpečími. Jedná se o kvalitativní či kvantitativní proces spojení pravděpodobnosti výskytu a závažnosti škod. V některých nástrojích řízení rizik je jedním z faktorů odhadu rizika také schopnost zjistit škodu (detekovatelnost).

Vyhodnocení rizika porovnává stanovené a analyzované riziko s danými rizikovými kritérii. Vyhodnocení rizika zvažuje pádnost důkazů u všech tří základních otázek.

Při efektivním posuzování rizik je významná robustnost datového souboru, neboť je rozhodující pro kvalitu výstupu. Odhalující předpoklady a racionální zdroje nejistoty zvýší důvěryhodnost tohoto výstupu a/nebo napomůže určit jeho omezení. Nejistota je daná kombinací neúplných znalostí procesu a jeho předpokládané či nepředpokládané variability. Typickými zdroji nejistoty jsou mezery ve znalostech farmacie a chápání procesu, zdrojů škod (např. způsoby selhání v procesu, zdroje variability) a pravděpodobnost detekce problémů.

Výstupem z posouzení rizik je buď kvantitativní odhad rizika nebo kvalitativní **popis** rozsahu rizika. Pokud je riziko vyjádřeno kvantitativně, použije se numerická pravděpodobnost. Jinak lze riziko vyjádřit pomocí kvalitativních deskriptorů, jako je „vysoké“, „střední“ nebo „nízké“, které je však třeba definovat maximálně podrobně. Někdy se pro podrobnější vymezení deskriptorů v hodnocení rizika použije „skóre rizika“. Při kvantitativním posouzení rizika uvádí odhad rizika pravděpodobnost konkrétního důsledku, a to na základě daného souboru okolností, za nichž může riziko vyvstat. Kvantitativní odhad rizika je tedy užitečný vždy pro jeden konkrétní důsledek. Jinak některé nástroje řízení rizik používají relativní měřítko rizika, kdy se kombinují různé úrovně závažnosti a pravděpodobnosti, a tak se vytváří celkový odhad relativního rizika. Mezikroky v procesu hodnocení mohou někdy využívat kvantitativního odhadu rizika.

4.4 Kontrola rizik

Kontrola rizik zahrnuje rozhodování o snížení a/nebo akceptaci rizik. Účelem kontroly rizik je **snížit** riziko na přijatelnou úroveň. Pracnost vynaložená na kontrolu rizik by měla být úměrná významu rizika. Pracovníci, kteří rozhodují, by mohli využít různé postupy, včetně analýzy přínosů a nákladů, aby pochopili optimální hladinu kontroly rizik.

Kontrola rizik by se mohla zaměřovat na následující otázky:

- Přesahuje riziko přijatelnou úroveň?
- Co lze učinit ke snížení nebo eliminaci rizik?
- Jaká je vhodná vyváženost přínosů, rizik a zdrojů?
- Vznikají v důsledku kontroly stanovených rizik nějaká nová rizika?

Snížení rizika se zaměřuje na procesy zmírnění nebo prevence vzniku rizika pro jakost, pokud toto překročí určenou (přijatelnou) úroveň (viz obr. 1). Snížení rizika by mohlo zahrnovat opatření vedoucí ke snížení závažnosti a pravděpodobnosti škody. Procesy, které zlepšují detekovatelnost nebezpečí a rizik jakosti lze v rámci strategie kontroly rizik také využít. Implementace opatření směřujících ke zmírnění rizika může do systému vnést nová rizika nebo zvýšit význam jiných

stávajících rizik. Proto by mohlo být vhodné znovu se vrátit k posouzení rizik, aby se určily a vyhodnotily jakékoliv případné změny v rizicích po zavedení procesu snižování rizik.

Akceptace rizika představuje rozhodnutí o tom, že riziko bude přijato. Akceptace rizika může mít podobu formálního rozhodnutí o přijetí zbytkového rizika nebo se může jednat o pasivní rozhodnutí, v němž nejsou zbytková rizika specifikována. U některých druhů škod dokonce ani nejlepší praxe QRM nemůže zcela vyloučit riziko. Za takovýchto okolností se lze shodnout, že byla uplatněna odpovídající strategie QRM a že riziko jakosti je sníženo na určenou (přijatelnou) úroveň. Tato (specifikovaná) přijatelná úroveň bude záviset na mnoha parametrech a je třeba o ní rozhodovat individuálně.

4.5 Sdělení rizik

Sdělení rizik je sdílení informací o riziku a řízení rizik mezi pracovníky, kteří rozhodují, a ostatními. Strany spolu mohou komunikovat v jakékoliv fázi procesu řízení rizik (viz obr. 1: přerušované šipky). Výstup/výsledek procesu QRM by měl být vhodně sdělen a zdokumentován (viz obr. 1: nepřerušované šipky). Komunikace může zahrnovat komunikaci mezi zainteresovanými osobami, např. regulátory a průmyslem, průmyslem a pacientem, v rámci podniku, průmyslu či regulačního orgánu apod. Sdělované informace se mohou vztahovat k existenci, povaze, formě, pravděpodobnosti, závažnosti, přijatelnosti, kontrole, zacházení, detekovatelnosti či jiným aspektům rizika pro jakost. Komunikace se nemusí uskutečňovat ohledně akceptace každého rizika. Komunikace o rozhodnutích QRM mezi průmyslem a regulačními orgány může probíhat prostřednictvím stávajících kanálů, jak je uvedeno v předpisech a pokynech.

4.6 Přehodnocení rizika

Řízení rizik by mělo být průběžnou součástí procesu řízení jakosti. Je třeba zavést mechanismus pro přehodnocení nebo monitorování příhod.

Výstupy/výsledky procesu řízení rizik je třeba znovu zhodnotit, aby byly zohledněny nové poznatky a zkušenosti. Jakmile se zavede proces QRM, měl by se i nadále používat pro příhody, které by mohly mít vliv na původní rozhodnutí QRM, a to bez ohledu na to, zda se jedná o plánované události (např. výsledky přehodnocení přípravku, inspekce, audit, kontrola změn) nebo neplánované příhody (např. původní příčina z šetření selhání, stažení). Frekvence jakéhokoliv přehodnocení by měla vycházet z úrovně rizika. Přehodnocení rizika by mohlo zahrnovat přehodnocení rozhodnutí o akceptaci rizika (část 4.4.).

5 Metodika řízení rizik

QRM podporuje vědecký a praktický přístup k rozhodování. Poskytuje dokumentované, transparentní a reprodukovatelné metody, jak dosáhnout kroků v procesu QRM na základě aktuálních znalostí o posuzování pravděpodobnosti, závažnosti a někdy detekovatelnosti rizika.

Rizika pro jakost byla tradičně posuzována a řízena nejrůznějšími neformálními způsoby (empirickými a/nebo interními postupy), východiskem mohla být např. kompilace pozorování, trendů a dalších informací. Tyto přístupy i nadále poskytují užitečné informace, které mohou podporovat taková témata, jako je např. řešení stížností, závad jakosti, odchylek a alokace zdrojů.

Kromě toho mohou regulátoři a farmaceutický průmysl posuzovat a řídit rizika pomocí uznaných nástrojů a/nebo interních postupů (např. standardních operačních postupů) pro řízení rizik. Následuje neúplný seznam některých z těchto nástrojů (další podrobnosti jsou uvedeny v Příloze 1 a v kapitole 8):

- Základní metody usnadňující řízení rizik (vývojové diagramy, kontrolní listy apod.)
- Analýza možných selhání a jejich důsledků (FMEA, Failure Mode Effects Analysis)
- Analýza možných selhání, jejich důsledků a závažnosti (FMECA, Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)
- Analýza stromu chyb (FTA, Fault Tree Analysis)
- Analýza nebezpečí a kontroly kritických bodů (HACCP, Hazard Analysis and Critical Control Points)
- Analýza ohrožení provozuschopnosti (HAZOP, Hazard Operability Analysis)
- Předběžná analýza ohrožení (PHA, Preliminary Hazard Analysis)
- Klasifikace a filtrace rizik
- Podpůrné statistické nástroje

Může být vhodné uplatnit tyto nástroje v konkrétních oblastech týkajících se jakosti léčivých látek a léčivých přípravků. Metody QRM a podpůrné statistické nástroje lze kombinovat (např. pravděpodobnostní odhad rizik). Kombinované použití nabízí flexibilitu, která může usnadnit aplikaci principů QRM.

Stupeň přísnosti a formálnosti aplikace QRM by měl vyjadřovat dostupné znalosti a měl by odpovídat složitosti a/nebo kritičnosti řešeného problému.

6 Integrace QRM do činností průmyslu a regulačních autorit

QRM je proces, který podporuje vědecké a praktické rozhodování, když je začleněn do systémů jakosti (viz Příloha II). Jak bylo nastíněno v Úvodu, vhodné uplatnění QRM nezbavuje průmysl povinnosti plnit regulační požadavky. Nicméně efektivní QRM může usnadnit lepší a informovanější rozhodování, a může pro regulátory znamenat větší záruku toho, že společnost je schopna vypořádat se s potencionálními riziky, a může ovlivnit rozsah a úroveň přímého regulačního dohledu. Kromě toho může QRM podpořit lepší využívání zdrojů všemi stranami.

Vyškolení pracovníků průmyslu i regulačních orgánů v procesech QRM zajišťuje lepší pochopení postupů rozhodování a zvyšuje důvěryhodnost výsledků QRM.

QRM by mělo být vhodným způsobem začleněno do stávajících činností a zdokumentováno. Příloha II uvádí příklady situací, v nichž uplatnění procesu QRM může poskytnout informace, které lze využít v řadě různých činností v oblasti farmacie. Tyto příklady slouží pouze pro ilustraci a jejich výčet nelze považovat za definitivní či vyčerpávající. Cílem těchto příkladů není vytvořit žádná nová očekávání nad rámec požadavků stanovených stávajícími předpisy.

Příklady pro činnosti průmyslu a regulace (viz Příloha II):

- Řízení jakosti

Příklady pro provozní a další činnosti průmyslu (viz Příloha II):

- Vývoj
- Vybavení, zařízení a inženýrské sítě
- Skladové hospodářství
- Vlastní výroba
- Laboratorní kontrola a zkoušky stability
- Balení a značení

Příklady pro regulační činnosti (viz Příloha II):

- Činnosti inspekce a posuzování

Přestože regulační rozhodnutí budou i nadále činěna regionálně, jednotné chápání a uplatňování principů QRM by mohlo zvýšit vzájemnou důvěru a podpořit jednotnější rozhodování regulátorů vycházející ze stejných informací. Tato spolupráce by mohla být významná při tvorbě politik a pokynů integrujících a podporujících praxe QRM.

7 Definice

Pracovník, který rozhoduje (Decision maker(s)) – osoba kompetentní a oprávněná k tomu, aby mohla vhodně a včas rozhodovat v otázkách QRM.

Detekovatelnost (Detectability) – schopnost odhalit nebo stanovit existenci, přítomnost nebo skutečnost nebezpečí.

Škoda (Harm) – újma na zdraví, včetně poškození, k němuž může dojít v důsledku ztráty kvality či dostupnosti přípravku

Nebezpečí (Hazard) – potenciaální zdroj škody (ISO/IEC Pokyn 51)

Životní cyklus přípravku (Product Lifecycle) – všechny fáze existence přípravku, od počátečního vývoje, přes uvedení na trh až po ukončení jeho výroby

Jakost (Quality) – míra, do níž soubor inherentních vlastností přípravku, systému nebo procesu splňuje požadavky (viz definici ICH Q6a konkrétně pro „jakost“ léčivé látky a léků (léčivých přípravků)).

QRM, řízení rizik jakosti (Quality risk management) – systematický proces posuzování, kontroly, sdělování a přehodnocování rizik jakosti léčiva po celou dobu jeho životního cyklu.

Systém jakosti (Quality system) – souhrn všech aspektů systému, který implementuje politiku jakosti a zajišťuje plnění cílů v oblasti jakosti.

Požadavky (Requirements) – explicitní nebo implicitní potřeby či očekávání pacientů nebo osob, které je zastupují (např. zdravotníků, regulátorů a zákonodárců). V tomto dokumentu „požadavky“ zahrnují nejenom zákonné, legislativní či regulační požadavky, ale také takovéto potřeby a očekávání.

Riziko (Risk) – kombinace pravděpodobnosti vzniku škody a závažnosti této škody (ISO/IEC Pokyn 51).

Akceptace rizika (Risk acceptance) – rozhodnutí o přijetí rizika (ISO Pokyn 73).

Analýza rizik (Risk analysis) – odhad rizika spjatého se stanoveným nebezpečím.

Posouzení rizika (Risk assessment) – systematický proces uspořádání informací takovým způsobem, aby podporovaly rozhodování o riziku, které má být učiněno v rámci procesu řízení rizik. Sestává z určení nebezpečí a analýzy a vyhodnocení rizik souvisejících s vystavením tomuto nebezpečí.

Sdělení rizik (Risk communication) – sdílení informací o riziku a řízení rizik mezi pracovníkem, který rozhoduje, a dalšími účastníky.

Kontrola rizika (Risk control) – kroky, jimiž se realizují rozhodnutí o řízení rizik (ISO Pokyn 73)

Vyhodnocení rizika (Risk evaluation) – porovnání odhadovaného rizika s danými kritérii rizika pomocí kvantitativní a kvalitativní škály s cílem stanovit význam rizika.

Identifikace rizika (Risk identification) – systematické využívání informací pro stanovení potencionálních zdrojů škod (nebezpečí) souvisejících s otázkou rizika nebo popisem problému.

Řízení rizik (Risk management) – systematické uplatňování politik, postupů a praxí řízení rizik v úkolech posouzení, kontroly, sdělování a přehodnocování rizika.

Snížení rizika (Risk reduction) – kroky podniknuté ke snížení pravděpodobnosti vzniku škody a závažnosti této škody.

Přehodnocení rizika (Risk review) – přehodnocování nebo sledování výstupů/výsledků procesu řízení rizik, přičemž se (je-li to vhodné) uplatňují nové poznatky a zkušenosti týkající se daného rizika.

Závažnost (Severity) – měřítko možných důsledků nebezpečí.

Dotčená osoba (Stakeholder) – jakákoliv fyzická osoba, skupina nebo organizace, která může ovlivnit riziko nebo být ovlivněna či cítit se ovlivněna rizikem. Pracovníci, kteří rozhodují, mohou být zároveň účastníky. Pro účely tohoto pokynu jsou primárními účastníky pacient, zdravotník, regulační orgán a průmysl.

Trend (Trend) – statistický termín vyjadřující směr nebo rychlost změny proměnné (proměnných).

8 Reference

ICH Q8 Pharmaceutical development

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)

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press 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 Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices

ISO 7870:1993 - Control Charts

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts

What is Total *Quality Control*?; *The Japanese Way*, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339

Příloha I: Metody a nástroje řízení rizik

Účelem této přílohy je poskytnout obecný přehled a odkazy na některé primární nástroje, které mohou použít regulátoři a průmysl v QRM. Odkazy jsou začleněny jako pomůcka pro získání dalších poznatků a podrobností o konkrétním nástroji. Nejedná se o vyčerpávající seznam. Je důležité mít na paměti, že žádný nástroj či soubor nástrojů nelze využít pro všechny situace, kdy se uplatňuje QRM.

I.1 Základní metody usnadňující řízení rizik

Některé z jednoduchých technik, které se běžně používají pro strukturování řízení rizik pomocí uspořádání dat a usnadnění rozhodování, jsou tyto:

- Vývojové diagramy
- Kontrolní listy
- Mapování procesů
- Diagram příčin a následků (jinak též Ishikawův diagram či diagram rybí kost)

I.2 Analýza FMEA

FMEA (viz IEC 60812) umožňuje vyhodnocení možných způsobů selhání v procesech a jejich pravděpodobný dopad na výsledky a/nebo vlastnosti přípravku. Jakmile se možné způsoby selhání stanoví, lze použít snížení rizika pro eliminaci, zachování, zmírnění či kontrolu potencionálních selhání. Analýza FMEA je založena na znalostech přípravku a procesu. Metodicky rozkládá rozbor komplexních procesů na zvladatelné kroky. Jedná se o silný nástroj pro shrnutí důležitých možností selhání, faktorů způsobujících tato selhání a pravděpodobných dopadů těchto selhání.

Možné oblasti využití

Analýzu FMEA lze využít pro stanovení priorit rizik a sledování efektivity činností kontroly rizik. Lze ji uplatnit u zařízení a vybavení a použít ji pro analýzu výrobní činnosti a jejího vlivu na přípravek nebo proces. Identifikuje prvky/činnosti v rámci systému, které zvyšují jeho zranitelnost. Výstup/výsledek analýzy FMEA je možno využít jako podklad pro koncepci nebo další analýzu či jako vodítko pro nasazení zdrojů.

I.3 Analýza FMECA

Analýzu FMEA lze rozšířit tak, aby zahrnula šetření stupně závažnosti důsledků, pravděpodobnost jejich vzniku a jejich detekovatelnost – tak vzniká analýza možných selhání, jejich důsledků a závažnosti (FMECA; viz IEC 60812). K tomu, aby bylo možno takovouto analýzu uskutečnit, je třeba stanovit specifikace přípravku nebo procesu.

FMECA může určit místa, kde by mohlo být vhodné přijmout doplňující preventivní opatření, aby se minimalizovala rizika.

Možné oblasti využití

Uplatnění analýzy FMECA ve farmaceutickém průmyslu se předpokládá především u selhání a rizik souvisejících s výrobním postupem; nicméně neomezuje se pouze na toto použití. Výstupem analýzy FMECA je relativní „skóre“ rizik pro jednotlivé způsoby selhání, které se používá pro klasifikaci těchto způsobů podle relativních rizik.

I.4 Analýza FTA

Nástroj FTA (viz IEC 61025) představuje přístup, který předpokládá selhání funkčnosti přípravku nebo procesu. Tento nástroj vyhodnocuje selhání systému (nebo subsystému) jedno po druhém, přičemž může kombinovat více příčin selhání tak, že určí kauzální řetězce. Výsledky se znázorňují obrazově v podobě stromu různých chyb. Na každé úrovni stromu jsou popsány kombinace různých chyb logickými operátory (A, NEBO apod.). Analýza FTA je založena na odborném pochopení procesu, z něž vychází identifikace kauzálních faktorů.

Možné oblasti využití

Analýzu FTA lze využít k zjištění cesty k původní příčině selhání. Lze ji uplatnit při šetření stížností nebo odchylek, kdy umožňuje úplné pochopení jejich původních příčin a zajišťuje, že zamýšlené zlepšení plně vyřeší otázku a nepovede ke vzniku dalších problémů (tj. vyřeší jeden problém, ale vyvolá další). Analýza FTA představuje účinný nástroj pro vyhodnocení toho, jak několik různých faktorů ovlivňuje daný problém. Výstup analýzy FTA zahrnuje vizuální znázornění způsobů selhání. Je užitečný jak pro posouzení rizik, tak pro rozvoj programů sledování.

I.5 Analýza HACCP

Analýza HACCP představuje systematický, proaktivní a preventivní nástroj pro zajištění jakosti, spolehlivosti a bezpečnosti přípravku (viz WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7). Jedná se o strukturovaný přístup, který uplatňuje technické a vědecké principy s cílem analýzy, vyhodnocení, prevence a kontroly rizika či nežádoucích důsledků nebezpečí daných návrhem, vývojem, výrobou a používáním přípravků.

Analýza HACCP sestává z následujících sedmi kroků:

- (1) uskutečnění analýzy nebezpečí a identifikace preventivních opatření pro každý krok procesu,
- (2) stanovení kritických kontrolních bodů,
- (3) stanovení kritických limitů,
- (4) zavedení systému sledování kritických kontrolních bodů,
- (5) stanovení nápravného opatření, které je třeba přijmout, pokud sledování ukazuje, že kritické kontrolní body nejsou pod kontrolou,
- (6) zavedení systému ověřování toho, zda systém HACCP funguje efektivně,
- (7) zavedení systému dokumentace.

Možné oblasti využití

Analýzu HACCP lze využít pro stanovení a řízení rizik souvisejících s fyzikálními, chemickými či biologickými nebezpečími (včetně mikrobiologické kontaminace). Analýza HACCP je velmi užitečná, pokud je chápání přípravku a procesu dostatečně komplexní na to, aby podporovalo identifikaci kritických kontrolních bodů. Výstupem analýzy HACCP je informace pro řízení rizik, která usnadňuje sledování kritických bodů nejenom ve výrobním procesu, ale také v jiných fázích životního cyklu.

I.6 Analýza HAZOP

Analýza HAZOP (viz IEC 61882) vychází z teorie, která předpokládá, že rizikové události jsou způsobeny odchylkami od koncepce či provozních záměrů. Jedná se o systematickou techniku brainstormingu, jíž se identifikují nebezpečí pomocí tzv. klíčových slov. Tato klíčová slova („guide-words“, např. Ne/Žádný, Více, Kromě, Část apod.) se aplikují na příslušné parametry

(např. kontaminace, teplota), a tak napomáhají stanovit potencionální odchylky od běžného použití nebo koncepčních záměrů. Často se využívá týmu osob s odbornými zkušenostmi na poli koncipování a uplatnění procesů nebo přípravků.

Možné oblasti využití

Analýzu HAZOP lze využít ve výrobních postupech, včetně kontrahované výroby a formulace i dodavatelských vztazích, zařízení a vybavení pro léčiva. Jejím hlavním použitím je dále aplikace ve farmaceutickém průmyslu při vyhodnocování bezpečnostních rizik procesů. Podobně jako u analýzy HACCP je výstupem analýzy HAZOP seznam činností kritických z hlediska řízení rizik. To napomáhá pravidelnému sledování kritických bodů ve výrobním procesu.

I.7 Analýza PHA

Analýza PHA představuje analytický nástroj založený na aplikaci předchozích zkušeností či poznatků nebezpečí či selhání pro účely identifikace budoucích nebezpečí, nebezpečných situací a událostí, které by mohly způsobit škody, a dále pro odhad pravděpodobnosti jejich výskytu v dané činnosti, zařízení, přípravku či systému. Tento nástroj sestává z: 1) identifikace možností výskytu rizikové události, 2) kvalitativního vyhodnocení rozsahu možné újmy či poškození zdraví, k němuž by následně mohlo dojít, a 3) relativní klasifikace nebezpečí vycházející z kombinace závažnosti a pravděpodobnosti výskytu a 4) identifikace možných nápravných opatření.

Možné oblasti využití

Analýza PHA může být užitečná při rozboru stávajících systémů či stanovení priorit nebezpečí tam, kde okolnosti neumožňují uplatnění komplexnější metody. Lze ji využít u koncepcie přípravku, procesu či zařízení, i pro hodnocení typů nebezpečí u obecného typu přípravku, poté třídy přípravku a konečně konkrétního přípravku. Analýza PHA se velmi často používá v raných fázích vývoje projektu, kdy je k dispozici jen málo informací o koncepčních podrobnostech či provozních postupech; je tedy často předchůdcem dalších studií.

Nebezpečí určená analýzou PHA se obvykle dále posuzují pomocí dalších nástrojů pro řízení rizik, jako jsou ty, které zmiňuje tato část.

I.8 Klasifikace a filtrace rizik

Klasifikace a filtrace rizik je nástroj pro srovnání a klasifikaci rizik. Klasifikace rizik v komplexních systémech obvykle vyžaduje vyhodnocení mnoha různých kvantitativních a kvalitativních faktorů jednotlivých rizik. Tento nástroj zahrnuje rozložení základní otázky rizika do tolika složek, kolik je potřeba k podchycení faktorů obsažených v daném riziku. Tyto faktory se kombinují do jediného skóre relativních rizik, které lze pak využít pro klasifikaci rizik. „Filtry“, způsob vážení faktorů nebo hranic skóre rizik, lze použít pro přizpůsobení klasifikace rizik cílům řízení či politiky.

Možné oblasti využití

Klasifikaci a filtraci rizik lze použít ke stanovení priorit výrobních míst z hlediska inspekci/kontrol prováděných regulátory nebo průmyslem. Metody klasifikace rizik jsou zvláště užitečné v situacích, kdy je portfolio rizik a jejich základních důsledků, které je třeba řídit, diverzifikované a obtížně se porovnává pomocí jediného nástroje. Klasifikace rizik je užitečná tehdy, pokud vedení potřebuje vyhodnotit rizika posouzená kvalitativně i kvantitativně v rámci jedné organizační struktury.

I.9 Podpůrné statistické nástroje

Statistické nástroje mohou podporovat a usnadňovat QRM. Mohou umožnit efektivní posouzení dat, napomoci při stanovování významu datových souborů a podpořit spolehlivější rozhodování. Výčet některých hlavních statistických nástrojů používaných ve farmaceutickém průmyslu je zde:

- (i) Regulační diagramy, např.:
 - Přejímací regulační diagramy (viz ISO 7966)
 - Regulační diagramy pro aritmetický průměr s výstražnými mezemi (viz ISO 7873)
 - Diagramy pro metodu kumulovaných součtů (viz ISO 7871)
 - Shewhartovy regulační diagramy (viz ISO 8258)
 - Vážený pohyblivý průměr
- (ii) Navrhování experimentů (DOE)
- (iii) Histogramy
- (iv) Paretovy diagramy
- (v) Analýza způsobilosti procesu

Příloha II: Možná uplatnění QRM

Cílem této přílohy je stanovit možná využití principů a nástrojů QRM ze strany průmyslu a regulátorů. Nicméně výběr konkrétních nástrojů řízení rizik zcela závisí na konkrétních skutečnostech a okolnostech.

Tyto příklady jsou předkládány pro ilustraci a slouží pouze jako návrhy možného využití QRM. Cílem této přílohy není vytvořit žádná nová očekávání nad rámec stávajících regulačních požadavků.

II.1 QRM jako součást integrovaného řízení jakosti

Dokumentace

Přehodnocení stávající interpretace a aplikace regulačních očekávání.

Stanovení vhodnosti obsahu a/nebo rozvinutí obsahu SOP, pokynů apod.

Školení a vzdělávání

Stanovení vhodnosti zaškolení a následných školení podle vzdělání, zkušeností a pracovních návyků pracovníků a dále na základě pravidelného hodnocení předchozích školení (např. jejich efektivity).

Stanovení školení, zkušeností, kvalifikace a fyzických schopností, které umožňují pracovníkům provádět činnosti spolehlivě a bez nežádoucích vlivů na jakost přípravku.

Závady jakosti

Vytvoření platformy pro stanovení, vyhodnocení a sdělení potencionálního dopadu podezření na závadu jakosti, stížnosti, trendu, odchylky, šetření, výsledku nevyhovujícímu specifikacím apod.

Pomoc při sdělování rizik a stanovení vhodných kroků pro řešení významných závad v jakosti společně s regulačními orgány (např. stažení).

Kontroly/inspekce

Stanovení frekvence a rozsahu kontrol, interních i externích, při zohlednění takových faktorů, jako jsou:

- Stávající právní požadavky
- Celkový stav dodržování předpisů a historie společnosti či zařízení
- Robustnost činností v oblasti QRM v dané společnosti
- Komplexnost závodu
- Komplexnost výrobního procesu
- Komplexnost přípravku a jeho léčebný význam
- Počet a významnost závad jakosti (např. stažení)
- Výsledky předchozích kontrol/inspekcí
- Hlavní změny v budovách, zařízení, procesech, klíčových pracovnících
- Zkušenosti s výrobou přípravku (např. frekvence, objemy, počet šarží)
- Výsledky zkoušek provedených v oficiálních zkušebních laboratořích

Pravidelné přehodnocování

Výběr, vyhodnocení a interpretace trendových výsledků dat v rámci přehodnocení jakosti přípravku.

Interpretace dat sledování (např. pro podporu posouzení vhodnosti revalidace nebo změn v odběru vzorků).

Řízení změn / kontrola změn

Řízení změn na základě znalostí a informací postupně získaných při farmaceutickém vývoji a výrobě.

Vyhodnocení dopadů změn na dostupnost konečného přípravku.

Vyhodnocení dopadů změn v zařízení, vybavení, materiálu, výrobním postupu nebo technických převodech na jakost přípravku.

Stanovení vhodných kroků předcházejících implementaci změny, např. doplňkové testování, (re)kvalifikace, (re)validace nebo komunikace s regulátory.

Průběžné zlepšování

Usnadnění průběžného zlepšování v procesech v rámci celého životního cyklu přípravku.

II.2 QRM jako součást regulačních činností

Činnosti inspekce a posuzování

Pomoc při přidělování zdrojů, včetně např. plánování a četnosti inspekcí a intenzitě inspekcí a posuzování (viz část „Kontroly“ v příloze II.1).

Hodnocení významu např. závad v jakosti, potencionálních stažení a zjištění z inspekci.

Stanovení vhodnosti a typu poinspekčního regulačního následného sledování.

Vyhodnocení informací předkládaných průmyslem, včetně informací o farmaceutickém vývoji.

Vyhodnocení dopadů navrhovaných změn.

Identifikace rizik, o nichž je třeba informovat další inspektory a posuzovatele s cílem napomoci lepšímu pochopení možností kontroly rizik (např. parametrické propouštění, PAT (Process Analytical Technology)).

II.3 QRM jako součást vývoje

Navržení kvalitního přípravku a jeho výrobního procesu tak, aby byla bez výkyvů zajištěna zamýšlená funkce přípravku (viz ICH Q8).

Zvýšení znalostí o funkci přípravku v široké šále materiálních atributů (např. zrnitost, obsah vlhkosti, průtokové vlastnosti), možností zpracování a procesních parametrů.

Posouzení kritických atributů surovin, ředidel, výchozích surovin účinné léčivé látky (API), účinných léčivých látek, pomocných látek nebo obalových materiálů.

Stanovení odpovídajících specifikací, identifikace kritických procesních parametrů a zavedení výrobních kontrol (např. využívání informací z vývojových farmaceutických studií týkajících se klinického významu nebo atributů jakosti či schopnosti kontrolovat je během zpracování).

Snížení variability jakostních atributů:

- snížení vad přípravku a materiálů,
- snížení výrobních vad.

Posouzení potřeby dalších studií (např. bioekvivalence, stability) vztahujících se k přechodu za laboratorního měřítka do výrobního a transferu technologií.

Využití konceptu „design space“ (viz ICH Q8).

II.4 QRM pro zařízení, vybavení a inženýrské sítě

Návrh zařízení/vybavení

Stanovení vhodných zón při projektování budov a zařízení, např.:

- Pohyb materiálu a personálu
- Minimalizace kontaminace
- Deratizační opatření
- Prevence záměny
- Otevřené zařízení versus uzavřené zařízení
- Čisté místnosti versus izolátorové technologie
- Vyhrazená či segregovaná zařízení/vybavení

Stanovení vhodných materiálů zařízení a kontejnerů přicházejících do styku s přípravky (např. výběr třídy nerezové oceli, těsnících vložek, mazadel).

Stanovení vhodných inženýrských sítí (např. pára, plyny, zdroje elektřiny, stlačený vzduch, topení a klimatizace, voda).

Stanovení vhodné preventivní údržby pro související vybavení (např. soupis nezbytných náhradních dílů).

Hygienické aspekty zařízení

Ochrana přípravku před nebezpečím plynoucím z prostředí, včetně chemických, mikrobiologických a fyzikálních nebezpečí (např. určení vhodného oděvu, hygienické otázky).

Ochrana prostředí (např. personál, potenciál křížové kontaminace) před nebezpečím souvisejícím s výrobou přípravku.

Kvalifikace zařízení/vybavení/inženýrských sítí

Stanovení rozsahu kvalifikace zařízení, budov a výrobního vybavení a/nebo laboratorních přístrojů (včetně patřičných metod kalibrace).

Čištění zařízení a kontrola prostředí

Diferenciace snah a rozhodnutí vycházejících z účelu použití (např. víceúčelové oproti jednoúčelovému, šarže oproti průběžné výrobě).

Stanovení přijatelných (specifikovaných) limitů validace čištění.

Kalibrace/preventivní údržba

Nastavení vhodných harmonogramů kalibrace a údržby.

Počítačové systémy a počítačové řízení vybavení

Výběr designu počítačového hardwaru a softwaru (např. modulární, strukturovaný, tolerance chyb).

Stanovení rozsahu validace, např.:

- Identifikace kritických parametrů výkonnosti
- Výběr požadavků a designu
- Revize kódu
- Rozsah testování a testovací metody
- Spolehlivost elektronických záznamů a podpisů

II.5 QRM jako součást skladového hospodářství

Posouzení a vyhodnocení dodavatelů a smluvních výrobců

Zajištění komplexního vyhodnocení dodavatelů a smluvních výrobců (např. kontroly, dodavatelské smlouvy o jakosti).

Výchozí suroviny

Posouzení rozdílů a možných rizik jakosti souvisejících s variabilitou výchozích materiálů (např. stáří, způsob syntézy).

Použití materiálů

Stanovení toho, zda je vhodné používat materiál v karanténě (např. pro další interní zpracování).

Stanovení vhodnosti opakovaného zpracování, přepracování, použití vráceného zboží.

Podmínky skladování, distribuce a logistika

Posouzení přiměřenosti opatření k zajištění zachování vhodných podmínek skladování a přepravy (např. teplota, vlhkost, návrh kontejneru).

Stanovení vlivu nesrovnalostí v podmínkách skladování či přepravy na jakost přípravku (např. řízení chladového řetězce) ve spojitosti s dalšími pokyny ICH.

Zachování infrastruktury (např. kapacity pro zajištění vhodných podmínek přepravy, dočasného skladování, manipulace s nebezpečnými materiály a kontrolovanými látkami, celní odbavení).

Poskytnutí informací pro zajištění dostupnosti léčiv (např. klasifikace rizik pro dodavatelské řetězce).

II.6 QRM jako součást výroby

Validace

Stanovení rozsahu činností verifikace, kvalifikace a validace (např. analytické metody, procesy, vybavení a metody čištění).

Stanovení rozsahu činností následného sledování (např. odběr vzorků, monitorování a opakovaná validace).

Odlišení kritických a nekritických kroků v procesech pro účely snazšího navržení validační studie.

Mezioperační a průběžné odběry vzorků a zkoušení

Vyhodnocení frekvence a rozsah mezioperačních a průběžných výrobních kontrolních zkoušek (např. za účelem odůvodnění snížené míry zkoušení v podmínkách doložené kontroly).

Vyhodnocení a odůvodnění aplikace PAT (Process Analytical Technologies) společně s parametrickým propouštěním a propouštěním v reálném čase.

Plánování výroby

Stanovení odpovídajícího plánování výroby (např. vyhrazených, kampanových a souběžných sekvencí výrobního procesu).

II.7 QRM jako součást laboratorní kontroly a studií stability

Výsledky nevyhovující specifikacím

Stanovení potenciaálních původních příčin a nápravných opatření během šetření výsledků nevyhovujících specifikacím.

Lhůty reatestace/data ukončení použitelnosti

Vyhodnocení adekvátnosti skladování a zkoušení meziproductů, pomocných látek a výchozích surovin.

II.8 QRM jako součást balení a značení

Návrh obalů

Navržení sekundárního balení jakožto ochrany primárního zabaleného přípravku (např. pro zajištění autentičnosti přípravku, čitelnosti údajů na obalu).

Výběr systému uzavření kontejneru

Stanovení kritických parametrů systému uzavření kontejneru.

Kontroly značení

Navržení postupů kontroly značení na základě možnosti vzniku záměn vztahujících se na značení různých přípravků, včetně různých verzí téhož značení.
