

ICH SMJERNICA Q9 O UPRAVLJANJU RIZIKOM KVALITETA

SADRŽAJ

ICH SMJERNICA Q9 O UPRAVLJANJU RIZIKOM KVALITETA	1
SADRŽAJ.....	1
1. Uvod.....	3
2. Područje primjene	4
3. Načela upravljanja rizikom kvaliteta	4
4. Opšti postupak upravljanja rizikom kvaliteta	4
4.1. Odgovornosti.....	5
4.2. Pokretanje postupka upravljanja rizikom kvaliteta.....	6
4.3. Procjena rizika.....	6
4.4. Kontrola rizika	7
4.5. Komunikacija rizika	7
4.6. Pregled rizika	7
5. Metodologija upravljanja rizikom	8
5.1. Formalnost u upravljanju rizikom po kvalitet	8
5.2. Donošenje odluka zasnovano na riziku	10
5.3. Upravljanje i minimizovanje subjektivnosti	11
6. Integracija upravljanja rizikom kvaliteta u industrijske i regulatorne operativne aktivnosti	11
6.1. Uloga upravljanja rizikom po kvalitet u rješavanju rizika dostupnosti proizvoda koji	
proizilaze iz problema sa kvalitetom/proizvodnjom.....	12
7. Definicije.....	13
8. Reference	14
Aneks I: Metode i alati za upravljanje rizikom kvaliteta.....	16
I.1 Osnovne metode olakšavanja upravljanja rizikom	16
I.2 Analiza efekata u slučaju neizvršenja (Failure Mode Effects Analysis – FMEA)	16
I.3 Analiza efekata i kritičnosti u slučaju neizvršenja (Failure Mode, Effects and Criticality	
Analysis – FMECA)	16
I.4 Analiza stabla nedostataka (FTA)	17
I.5 Analiza opasnosti i kritične kontrolne tačke (HACCP).....	17
I.6 Studija izvodljivosti u slučaju opasnosti (HAZOP)	17
I.7 Preliminarna analiza opasnosti (PHA)	18
I.8 Rangiranje rizika i filtriranje	18
I.9 Podrška statističkih alata.....	18
Aneks II: Moguće primjene upravljanje rizikom kvaliteta	20
II.1 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio integrisane dokumentacije upravljanja kvalitetom	20
II.2 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio regulatornih operativnih aktivnosti inspekcije i	

procjene.....	21
II.3 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio razvoja	21
II.4 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio upravljanja materijalima	23
II.5 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio proizvodnje	23
II.6 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio laboratorijske kontrole i studija stabilnosti.....	24
II.7 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio pakovanja i obilježavanja	24
II.8 Upravljanje rizikom po kvalitet kao dio kontrole lanca snabdijevanja	24

1. Uvod

Načela upravljanja rizikom se efektivno koriste u mnogim oblastima poslovanja i upravljanja, uključujući finansije, osiguranje, bezbjednost na radu, javno zdravlje, farmakovigilancu, kao i u nadležnim organima koji uređuju ove oblasti. U farmaceutskom sektoru, principi i okvir ICH Q9, zajedno sa zvaničnim ICH materijalima za obuku koji podržavaju ovu smjernicu, imaju ključnu ulogu u unapređenju primjene efikasnog upravljanja rizikom po kvalitet od strane industrije i regulatornih organa. Značaj *sistema kvaliteta* je prepoznata u farmaceutskoj industriji i postalo je očigledno da je upravljanje rizikom kvaliteta vrijedna komponenta efektivnog sistema kvaliteta.

Uobičajeno se razumije da se *rizik* definiše kao kombinacija vjerovatnoće nastanka *štete* i *ozbiljnosti* te štete. Međutim, postizanje zajedničkog razumijevanja primjene upravljanja rizikom među različitim *interesnim stranama* je teško zato što bi svaka interesna strana mogla da uoči različite potencijalne štete, odredi različitu vjerovatnoću svake štete koja se dogodi i svakoj šteti pripiše različitu ozbiljnost. Pored toga, subjektivnost može direktno uticati na efikasnost aktivnosti upravljanja rizikom i na donesene odluke. Stoga je važno da se subjektivnost upravlja i svede na minimum. U odnosu na farmaceutske proizvode, iako postoji niz zainteresovanih strana, uključujući pacijente i ljekare, kao i vladu i industriju, zaštita pacijenta je od primarne važnosti prilikom upravljanja rizikom po kvalitet proizvoda i njegovu dostupnost, kada rizici dostupnosti nastaju usljed problema sa kvalitetom/proizvodnjom.

Proizvodnja i upotreba lijeka, uključujući njegove komponente, nužno povlače određeni stepen rizika. Rizik za njegov kvalitet samo je jedna komponenta ukupnog rizika. Važno je razumjeti da se kvalitet proizvoda obezbjeđuje na osnovu odgovarajućeg donošenja odluka zasnovanog na riziku tokom cijelog *životnog ciklusa* proizvoda, tako da se atributi koji su važni za kvalitet lijeka održavaju, a proizvod ostaje bezbjedan i efikasan.

Efektivan pristup upravljanju rizikom kvaliteta dalje može da obezbijedi kvalitet lijeka za pacijenta, obezbjeđivanjem proaktivnih načina za identifikaciju i kontrolu potencijalnih problema sa kvalitetom tokom razvoja, proizvodnje i distribucije. Ovo uključuje odgovarajuću primjenu analize osnovnog uzroka koja može identifikovati i riješiti osnovni uzrok(e) i druge uzročne faktore (npr. povezane sa ljudskim faktorom) takvih problema. Proaktivan pristup upravljanju rizikom po kvalitet je koristan, jer olakšava robustan dizajn proizvoda i kontinuirano unapređenje, i od strateškog je značaja za postizanje efikasnog farmaceutskog sistema kvaliteta. (Vidjeti ICH Q10 za smjernice u vezi sa efikasnim farmaceutskim sistemom kvaliteta). Pored toga, korišćenje upravljanja rizikom kvaliteta može da poboljša donošenje odluka ako se pojavi problem kvaliteta.

U fazi razvoja i kao dio validacije, upravljanje rizikom kvaliteta predstavlja dio izgradnje znanja i razumijevanja scenarija rizika, kako bi se mogla donijeti odgovarajuća kontrola rizika za primjenu tokom faze komercijalne proizvodnje. U tom kontekstu, znanje se koristi za donošenje informisanih odluka zasnovanih na riziku, pokretanje ponovnih procjena i podsticanje kontinuiranog unapređenja. Efikasno i proaktivno upravljanje rizikom po kvalitet može omogućiti bolje, više informisano i pravovremeni donošenje odluka tokom cijelog životnog ciklusa. Ovo može regulatorima pružiti veće uvjerenje u sposobnost kompanije da se nosi sa potencijalnim rizicima i spriječi probleme, te može pozitivno uticati na obim i nivo direktnog regulatornog nadzora.

Primjena digitalizacije i novih tehnologija u proizvodnji i kontroli lijeka može da dovede do smanjenja rizika, kada su takve tehnologije odgovarajuće za svoju namijenjenu upotrebu. Međutim, one takođe mogu uvesti druge rizike koje može biti potrebno kontrolisati. Primjena

upravljanja rizikom po kvalitet na dizajn, validaciju i transfer tehnologije naprednih proizvodnih procesa i analitičkih metoda, naprednih metoda analize podataka i kompjuterizovanih sistema je značajna.

Svrha ovog dokumenta je da ponudi sistematski pristup upravljanju rizikom po kvalitet koji vodi ka boljim, informisanim i pravovremenim odlukama. Služi kao osnivački ili dokument o resursima koji je nezavisan, ali podržava druge ICH dokumente kvaliteta i dopunjuje postojeće prakse kvaliteta, zahtjeve, standarde i smjernice u farmaceutskoj industriji i regulatornom okruženju. Posebno predviđa smjernice o načelima i nekim alatima upravljanja rizikom kvaliteta koji mogu da omoguće efektivnije i doslednije odluke bazirane na riziku, i od regulatora i od industrije, u vezi sa kvalitetom supstanci i lijekova tokom životnog ciklusa proizvoda. Nije namijenjen stvaranju novih očekivanja izvan važećih regulatornih zahtjeva.

Razumijevanje formalnosti u upravljanju rizikom po kvalitet može dovesti do efikasnijeg korišćenja resursa, gdje se pitanja nižeg rizika rješavaju manje formalnim sredstvima, oslobađajući resurse za upravljanje pitanjima višeg rizika i složenijim problemima koji mogu zahtijevati povećan nivo rigoroznosti i napora. Razumijevanje formalnosti takođe može podržati donošenje odluka zasnovanih na riziku, gdje nivo formalnosti koji se primjenjuje može odražavati stepen važnosti odluke, kao i nivo neizvjesnosti i složenosti koji mogu biti prisutni.

Odgovarajuća upotreba upravljanja rizikom kvaliteta može da olakša, ali ne umanjuje obavezu industrije da se pridržava regulatornih zahtjeva i ne zamjenjuje odgovarajuću komunikaciju između industrije i regulatora. Upravljanje rizikom kvaliteta ne treba da se koristi tako da se donose odluke koje opravdavaju praksu koja bi se inače, u skladu sa propisima i/ili smjericama, smatrala neprihvatljivom.

2. Područje primjene

Ova smjernica pruža načela i primjere alata za upravljanje rizikom kvaliteta koji mogu da se primijene na različite aspekte farmaceutskog kvaliteta. Ti aspekti uključuju razvoj, proizvodnju, distribuciju, i procese inspekcije i podnošenja/pregleda tokom cijelog životnog ciklusa supstance, lijeka, bioloških i biotehnoških proizvoda (uključujući upotrebu sirovina, rastvora, pomoćnih supstanci, ambalaže i materijala za obilježavanje lijeka, bioloških i biotehnoški proizvoda).

3. Načela upravljanja rizikom kvaliteta

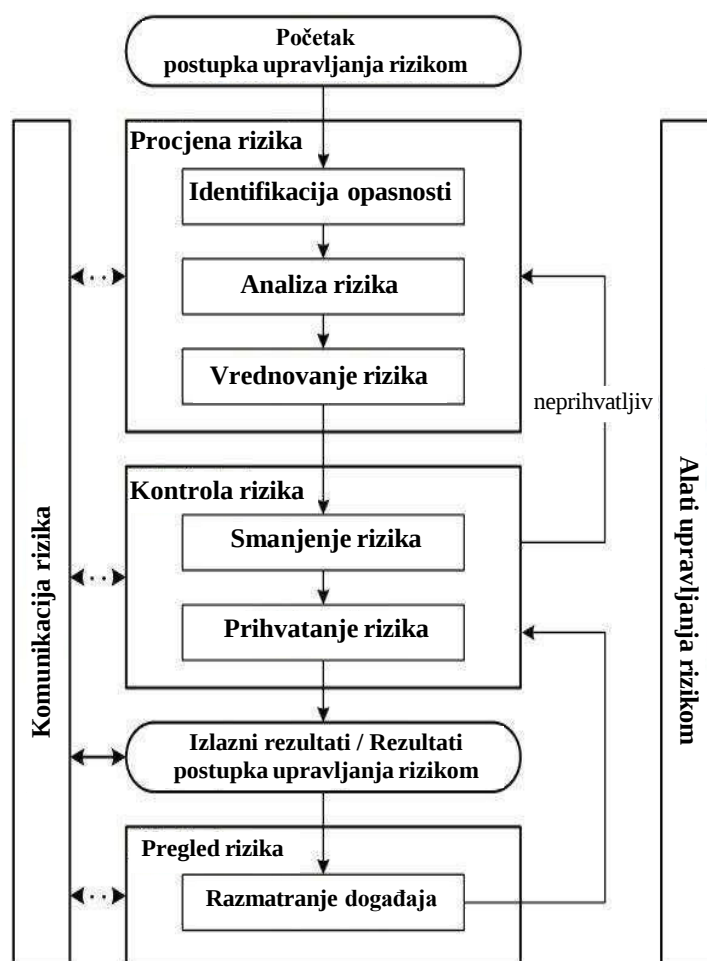
Dva osnovna načela upravljanja rizikom kvaliteta su

- vrednovanje rizika za kvalitet se bazira na naučnom saznanju i na kraju vodi do zaštite pacijenta; (Napomena: Rizik po kvalitet uključuje situacije u kojima dostupnost proizvoda može biti ugrožena, što može dovesti do potencijalne štete po pacijenta.)
- nivo napora, formalnost i dokumentacija postupka upravljanja rizikom kvaliteta su srazmjerni nivou rizika.

4. Opšti postupak upravljanja rizikom kvaliteta

Upravljanje rizikom kvaliteta je sistemski postupak za procjenu, kontrolu, komunikaciju i pregled rizika za kvalitet lijeka tokom životnog ciklusa proizvoda. Na dijagramu je prikazan model upravljanja rizikom kvaliteta (slika 1). Mogu da se koriste i drugi modeli. Naglasak na svakoj komponenti okvira može da se razlikuje od slučaja do slučaja, ali robustan postupak uključuje razmatranje svih elemenata na nivou detalja koji je proporcionalan specifičnom riziku.

Slika 1. Pregled tipičnog postupka upravljanja rizikom kvaliteta



Čvorišta odlučivanja (*decision nodes*) nijesu prikazani na gornjem dijagramu jer se odluke mogu donijeti u bilo kom trenutku postupka. Te odluke mogu da budu povratak na prethodni korak i traženje dodatnih informacija, prilagođavanje modela rizika ili čak prekid postupka upravljanja rizikom na bazi podataka koji podržavaju takvu odluku.

Napomena: „neprihvatljiv” u dijagramu toka odnosi se ne samo na zakonske, legislativne ili regulatorne zahtjeve, već i na potrebu ponovnog pregleda postupka procjene rizika.

4.1. Odgovornosti

Aktivnosti upravljanja rizikom kvaliteta obično, ali ne uvijek, preduzimaju interdisciplinarni timovi. Kada se timovi formiraju, oni uključuju eksperte iz odgovarajućih oblasti (npr. jedinica kvaliteta, razvoj proizvoda, poslovni razvoj, inženjering, regulatorni poslovi, proizvodne operativne aktivnosti, prodaja i marketing, lanac snabdijevanja pravna, statistička i klinička), pored pojedinaca koji imaju znanja o postupku upravljanja rizikom kvaliteta.

Donosioci odluka:

1. preuzimaju odgovornost za koordinaciju upravljanja rizikom kvaliteta u različitim funkcijama i odjeljenjima njihove organizacije;
2. obezbjeđuju da se postupak upravljanja rizikom kvaliteta definiše, primijeni i pregleda, i da su na raspolaganju odgovarajući resursi i znanje;
3. obezbijediti da se subjektivnost u aktivnostima upravljanja rizikom po kvalitet upravlja i svede na minimum, kako bi se olakšalo naučno utemeljeno donošenje odluka zasnovano na riziku.

4.2. Pokretanje postupka upravljanja rizikom kvaliteta

Upravljanje rizikom kvaliteta uključuje sistematske procese dizajnirane za koordinaciju, olakšavanje i poboljšanje donošenja odluka baziranih na nauci u odnosu na rizik. Mogući koraci koji se koriste za pokretanje i planiranje procesa upravljanja rizikom kvaliteta mogu da uključe sljedeće:

1. definisati problem i/ili pitanje rizika, uključujući odgovarajuće pretpostavke koje identifikuju potencijalnu opasnost;
2. prikupiti osnovne informacije i/ili podatke o potencijalnoj opasnosti, šteti ili uticaju na zdravlje ljudi relevantne za procjenu rizika;
3. identifikovati lidera i potrebne resurse;
4. specificirati vremenski okvir, izlazne rezultate i odgovarajući nivo donošenja odluka za postupak upravljanja rizikom.

4.3. Procjena rizika

Procjena rizika se sastoji od identifikacije opasnosti i analize i vrednovanja rizika povezanih sa izloženošću tim opasnostima (kako je definisano u nastavku). Procjene rizika kvaliteta počinju sa dobro definisanim opisom problema ili pitanjem rizika. Kad je predmetni rizik dobro definisan, lakše se prepoznaje odgovarajući alat za upravljanje rizikom (vidjeti primjere u poglavlju 5) i vrste informacija potrebnih za rješavanje pitanja rizika će biti lakše identifikovane. Kao pomoć za jasno definisanje rizika u svrhu procjene rizika, često su korisna tri suštinska pitanja:

1. Šta bi moglo poći po zlu?
2. Koja je vjerovatnoća (mogućnost) da pođe po zlu?
3. Koje su posljedice (ozbiljnost)?

Identifikacija opasnosti je sistemska upotreba informacija za identifikovanje opasnosti koje se odnose na pitanje rizika ili opis problema. Informacije mogu da uključe istorijske podatke, teorijsku analizu, informisana mišljenja i zabrinutost interesnih strana. Identifikacija opasnosti odgovara na pitanje "Šta bi moglo poći po zlu?", uključujući utvrđivanje mogućih posljedica. To daje osnovu za daljnje korake u postupku upravljanja rizikom kvaliteta.

Analiza rizika je procjena rizika povezanog sa identifikovanim opasnostima. To je kvalitativni ili kvantitativni postupak povezivanja vjerovatnoće pojave i ozbiljnosti štete. U nekim alatima upravljanja rizikom sposobnost otkrivanja štete (*detectability*) takođe utiče na procjenu rizika.

Vrednovanje rizika upoređuje identifikovani i analizirani rizik sa datim kriterijumima rizika. Procjene rizika uzimaju u obzir snagu dokaza za sva tri suštinska pitanja.

Pri efektivnoj procjeni rizika važna je robusnost seta podataka, jer ona određuje kvalitet izlaznih rezultata. Otkrivanje pretpostavki i razumnih izvora nesigurnosti povećava povjerenje u ovaj izlazni rezultat i/ili pomaže u identifikovanju njegovih ograničenja.

Nesigurnost je posljedica kombinacije nepotpunog znanja o procesu i njegove očekivane ili neočekivane varijabilnosti. Tipični izvori nesigurnosti uključuju praznine u znanju iz oblasti farmacije i razumijevanju procesa, izvori štete (npr. načini neuspjeha postupka, izvori varijabilnosti) i vjerovatnoću otkrivanja problema.

Izlazni rezultat procjene rizika je ili kvantitativna procjena rizika ili kvalitativni opis opsega rizika. Kada se rizik izražava kvantitativno, koristi se numerička vjerovatnoća. Alternativno,

rizik se može izraziti korišćenjem kvalitativnih opisa, poput "visok", "srednji" ili "nizak", koji se definišu što je detaljnije moguće. Ponekad se "rezultat rizika" koristi za dalje definisanje opisa u rangiranju rizika. U kvantitativnim procjenama rizika, procjena rizika obezbjeđuje vjerovatnoću određene posljedice, s obzirom na set okolnosti koje generišu rizik. Stoga je kvantitativna procjena rizika korisna za posljedice pojedinačno. Alternativno, neki alati upravljanja rizikom koriste mjeru relativnog rizika za kombinovanje više nivoa ozbiljnosti i vjerovatnoće u ukupnoj procjeni relativnog rizika. Međufaze u procesu bodovanja ponekad mogu koristiti kvantitativnu procjenu rizika.

4.4. Kontrola rizika

Kontrola rizika uključuje donošenje odluka o smanjenju i/ili prihvatanju rizika. Svrha kontrole rizika je smanjiti rizik na prihvatljiv nivo. Količina napora koji se koristi za kontrolu rizika je proporcionalna značaju rizika. Donosioci odluka mogu da koriste različite procese, uključujući analizu koristi i troškova, za razumijevanje optimalnog nivoa kontrole rizika.

Kontrola rizika može da se fokusira na sljedeća pitanja:

1. Da li je rizik iznad prihvatljivog nivoa?
2. Šta može da se uradi za smanjenje ili uklanjanje rizika ?
3. Koja je odgovarajuća ravnoteža između koristi, rizika i resursa?
4. Da li se uvode novi rizici kao rezultat identifikovanih rizika koji se kontrolišu?

Smanjenje rizika se fokusira na procese ublažavanja ili izbjegavanja rizika kvaliteta kada prelazi specificirani (prihvatljiv) nivo (vidjeti sliku 1). Smanjenje rizika može da uključi aktivnosti preduzete radi ublažavanja ozbiljnosti i vjerovatnoće štete. Proces koji poboljšavaju otkrivanje opasnosti i rizika kvaliteta mogu se takođe koristiti kao dio strategije kontrole rizika. Implementacija mjera smanjenja rizika može da unese nove rizike u sistem ili da poveća značaj ostalih postojećih rizika. Stoga bi moglo da bude odgovarajuće da se ponovo provjeri procjena rizika da bi se identifikovale i procijenile sve moguće izmjene u riziku nakon implementacije procesa za smanjenje rizika.

Prihvatanje rizika je odluka da se rizik prihvati. Za neke vrste štete čak i najbolje prakse upravljanja rizikom kvaliteta možda neće u potpunosti eliminisati rizik. U tim okolnostima može se dogovoriti primjena odgovarajuće strategije upravljanja rizikom kvaliteta i da je rizik kvaliteta sveden na određeni (prihvatljiv) nivo. Ovaj (određeni) prihvatljiv nivo zavisi od mnogih parametara i o njemu se odlučuje od slučaja do slučaja.

4.5. Komunikacija rizika

Komunikacija rizika je razmjena informacija o riziku i upravljanju rizikom između donosilaca odluka i drugih. Strane mogu da komuniciraju u bilo kojoj fazi postupka upravljanja rizikom (vidjeti sliku 1: isprekidane strelice). Izlazni rezultat/rezultat postupka upravljanja rizikom kvaliteta treba na odgovarajući način iskomunicirati i dokumentovati (vidjeti sliku 1: pune strelice). Komunikacija može da uključi zainteresovane strane; npr. regulatori i industrija, industrija i pacijent, u kompaniji, industriju ili regulatorno tijelo itd. Uključene informacije mogu da se odnose na postojanje, prirodu, oblik, vjerovatnoću, ozbiljnost, prihvatljivost, kontrolu, liječenje, otkrivanje ili druge aspekte rizika kvaliteta. Komunikacija ne mora da se sprovodi za svako prihvatanje rizika. Između industrije i regulatornih tijela, komunikacija u vezi sa odlukama o upravljanju rizikom kvaliteta može da se sprovodi postojećim kanalima kako je određeno propisima i smjernicama.

4.6. Pregled rizika

Upravljanje rizikom je konstantan dio postupka upravljanja kvalitetom. Potrebno je implementirati mehanizam za pregled ili praćenje događaja.

Izlazni rezultati /rezultati postupka upravljanja rizikom se pregledaju da bi se uzela u obzir nova znanja i iskustva. Jednom kada je postupak upravljanja rizikom kvaliteta pokrenut, postupak se nastavlja koristiti za događaje koji mogu da utiču na originalnu odluku o upravljanju rizikom kvaliteta, bilo da su ti događaji planirani (npr. rezultati pregleda proizvoda, inspekcije, provjere, kontrola izmjena) ili neplanirani (npr. osnovni uzrok iz istraga neuspjeha, opoziv). Učestalost svakog pregleda se bazira na nivou rizika. Pregled rizika može da uključi preispitivanje odluka o prihvatanju rizika (tačka 4.4) .

5. Metodologija upravljanja rizikom

Upravljanje rizikom kvaliteta podržava naučni i praktični pristup donošenju odluka. Obezbeđuje dokumentovane, transparentne i ponovljive metode za izvršavanje koraka u postupku upravljanja rizikom kvaliteta na bazi trenutnih saznanja o procjeni vjerovatnoće, ozbiljnosti i ponekad prepoznatljivosti opasnosti, i sa njima povezanih rizika. Iako mogućnost otkrivanja možda nije zaseban faktor u nekim metodama upravljanja rizikom po kvalitet, kontrole detekcije su važne jer mogu smanjiti vjerovatnoću nastanka štete.

Tradicionalno, rizici kvaliteta se procjenjuju i njima se upravlja na razne načine (empirijski i/ili interni postupci) bazirani na, na primjer, kompilaciji opažanja, trendova i drugih informacija. Takvi pristupi nastavljaju da obezbjeđuju korisne informacije koje mogu da podrže teme kao što su rješavanje reklamacija, defekti kvaliteta, odstupanja i alokacija resursa.

Pored toga, farmaceutska industrija i regulatori mogu da procijene i upravljaju rizikom koristeći priznate alate za upravljanje rizikom i/ili interne postupke (npr. standardni operativni postupci). Ispod je neiscrpan spisak nekih od ovih alata (detaljnije u Aneksu 1 i poglavlju 8):

- Osnovne metode olakšavanja upravljanja rizikom (dijagrami toka, kontrolni listovi itd.);
- Analiza efekata u slučaju neizvršenja (*Failure Mode Effects Analysis – FMEA*);
- Analiza efekata i kritičnosti u slučaju neizvršenja (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA*);
- Analiza stabla nedostataka (*Fault Tree Analysis – FTA*);
- Analiza opasnosti i kritične kontrolne tačke (*Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP*);
- Studija izvodljivosti u slučaju opasnosti (*Hazard Operability Analysis – HAZOP*);
- Preliminarna analiza opasnosti (*Preliminary Hazard Analysis – PHA*);
- Rangiranje i filtriranje rizika;
- Podrška statističkim alatima.

Možda bi bilo prikladno prilagoditi ove alate za upotrebu u određenim područjima koja se odnose na aktivnu supstancu i kvalitet lijeka. Metode upravljanja rizikom kvaliteta i prateći statistički alati mogu da se koriste u kombinaciji (npr. procjena rizika vjerovatnoće). Kombinovana upotreba pruža fleksibilnost koja može da olakša primjenu načela upravljanja rizikom kvaliteta.

Stepen strogosti i formalnosti upravljanja rizikom kvaliteta odražava dostupno znanje i da bude srazmjeran nivou neizvjesnosti, važnosti i složenosti pitanja koje treba razmatrati.

5.1. Formalnost u upravljanju rizikom po kvalitet

Formalnost u upravljanju rizikom po kvalitet nije binarni koncept (tj. formalno/neformalno); različiti stepeni formalnosti mogu se primjenjivati tokom aktivnosti upravljanja rizikom po kvalitet, uključujući i prilikom donošenja odluka zasnovanih na riziku. Na taj način, formalnost se može posmatrati kao kontinuum (ili spektar), u rasponu od niskog do visokog nivoa.

Prilikom određivanja koliki nivo formalnosti treba primijeniti na određenu aktivnost upravljanja rizikom po kvalitet, mogu se uzeti u obzir određeni faktori. Oni mogu uključivati, na primjer, sljedeće:

- **Neizvjesnost:** Termin „neizvjesnost” u upravljanju rizikom po kvalitet znači nedostatak znanja o opasnostima, štetama i, posljedično, sa njima povezanim rizicima. Nivo neizvjesnosti koji je povezan sa područjem koje se procjenjuje sa aspekta rizika ukazuje na to koliki nivo formalnosti može biti potreban za upravljanje potencijalnim rizicima. Sistematski pristupi za prikupljanje, analizu, čuvanje i distribuciju naučnih informacija su od suštinskog značaja za generisanje znanja, koje zauzvrat usmjerava sve aktivnosti upravljanja rizikom po kvalitet. Neizvjesnost se može smanjiti putem efikasnog upravljanja znanjem, koje omogućava da se akumulirane i nove informacije (i interne i eksterne) koriste za podršku odlukama zasnovanim na riziku tokom cijelog životnog ciklusa proizvoda.

- **Važnost:** Što je odluka zasnovana na riziku važnija u odnosu na kvalitet proizvoda, to je viši nivo formalnosti koji treba primijeniti, kao i veća potreba da se smanji nivo neizvjesnosti koji je sa njom povezan.

- **Složenost:** Što je proces ili predmetno područje složenije u odnosu na aktivnost upravljanja rizikom po kvalitet, to je viši nivo formalnosti koji treba primijeniti kako bi se obezbijedio kvalitet proizvoda.

Viši nivoi neizvjesnosti, važnosti ili složenosti mogu zahtijevati formalnije pristupe upravljanju rizikom po kvalitet kako bi se upravljalo potencijalnim rizicima i podržalo efikasno donošenje odluka zasnovanih na riziku.

Ukupni pristup za određivanje nivoa formalnosti koji treba primijeniti tokom aktivnosti upravljanja rizikom po kvalitet treba da bude opisan u okviru sistema kvaliteta. Ograničenja resursa ne treba koristiti kao opravdanje za primjenu nižih nivoa formalnosti u procesu upravljanja rizikom po kvalitet. Ocjene, rangiranja i procjene rizika treba da budu zasnovane na odgovarajućoj primjeni dokaza, nauke i znanja.

Bez obzira na nivo formalnosti koji se primjenjuje, dosljedno upravljanje rizikom je cilj procesa.

Karakteristike viših nivoa formalnosti mogu biti sljedeće:

- Svi djelovi procesa upravljanja rizikom po kvalitet (procjena rizika, kontrola rizika, pregled rizika i komunikacija o riziku) se eksplicitno sprovode, i mogu se izrađivati zasebni izvještaji o upravljanju rizikom po kvalitet ili povezani dokumenti koji obuhvataju sve aspekte procesa i koji su dokumentovani (npr. u okviru sistema kvaliteta).
- Alati za upravljanje rizikom po kvalitet, uključujući one prikazane u Aneksu 1, koriste se u nekim ili u svim djelovima procesa.
- Za aktivnost upravljanja rizikom po kvalitet formira se među-funkcionalni tim.
- Upotreba facilitatora, sa iskustvom i znanjem o procesu upravljanja rizikom po kvalitet, može biti sastavni dio procesa sa višim nivoom formalnosti.

Karakteristike nižih nivoa formalnosti mogu biti sljedeće:

- Jedan ili više djelova procesa upravljanja rizikom po kvalitet ne sprovode se kao zasebne aktivnosti, već su obuhvaćeni u okviru drugih elemenata sistema kvaliteta koji mogu sadržati aktivnosti procjene rizika i kontrole rizika integrisane u njih.

- Alati za upravljanje rizikom po kvalitet možda se ne koriste u nekim ili u svim djelovima procesa.
- Međufunkcionalni tim možda nije neophodan.
- Zasebni izvještaji o upravljanju rizikom po kvalitet možda se ne izrađuju. Ishod procesa upravljanja rizikom po kvalitet se obično dokumentuje u relevantnim djelovima sistema kvaliteta.

Napomena: Kao što je gore navedeno, postoje i stepeni formalnosti između navedenih viših i nižih nivoa i oni se takođe mogu primjenjivati.

5.2. Donošenje odluka zasnovano na riziku

Donošenje odluka zasnovano na riziku je inherentno svim aktivnostima upravljanja rizikom po kvalitet; ono pruža suštinsku osnovu za donosiocima odluka u organizaciji. Efikasno donošenje odluka zasnovano na riziku počinje određivanjem nivoa napora, formalnosti i dokumentacije koji treba primijeniti tokom procesa upravljanja rizikom po kvalitet. Odluke koje proizilaze iz aktivnosti upravljanja rizikom po kvalitet uključuju one koje se odnose na to koje opasnosti postoje, rizike povezane sa tim opasnostima, potrebne kontrole rizika, prihvatljivost preostalog rizika nakon primjene kontrole rizika, kao i komunikaciju i pregled aktivnosti i rezultata upravljanja rizikom po kvalitet.

Kako se svako donošenje odluka zasniva na korišćenju znanja, vidjeti ICH Q10 za smjernice u vezi sa upravljanjem znanjem. Takođe je važno obezbijediti integritet podataka koji se koriste za donošenje odluka zasnovanih na riziku.

Pristupi donošenju odluka zasnovanih na riziku:

Postoje različiti procesi koji se mogu koristiti za donošenje odluka zasnovanih na riziku; oni su direktno povezani sa nivoom formalnosti koji se primjenjuje tokom procesa upravljanja rizikom po kvalitet. (Vidjeti Odjeljak 5.1 iznad za smjernice o tome šta predstavlja formalnost u upravljanju rizikom po kvalitet.)

Viši nivoi formalnosti u upravljanju rizikom po kvalitet mogu zahtijevati viši nivo strukture u vezi sa donošenjem odluka zasnovanih na riziku. Mogu postojati različiti stepeni strukture u pogledu pristupa donošenju odluka zasnovanih na riziku. Ovi stepeni strukture mogu se posmatrati kao kontinuum (ili spektar). U nastavku su opisani visoko strukturisani naspram manje strukturisanih procesa, kao i procesi zasnovani na pravilima prilikom donošenja odluka zasnovanih na riziku:

- Neki procesi donošenja odluka zasnovanih na riziku su visoko strukturisani i mogu uključivati formalnu analizu dostupnih opcija prije donošenja odluke. Oni podrazumijevaju detaljno razmatranje relevantnih faktora povezanih sa dostupnim opcijama. Takvi procesi se mogu koristiti kada postoji visok stepen važnosti povezan sa odlukom i kada je nivo neizvjesnosti i/ili složenosti visok.
- Drugi procesi donošenja odluka zasnovanih na riziku su manje strukturisani; ovdje se koriste jednostavniji pristupi za donošenje odluka i oni se prvenstveno oslanjaju na postojeće znanje kako bi podržali procjenu opasnosti, rizika i svih potrebnih kontrola rizika. Takvi procesi se i dalje mogu koristiti kada postoji visok stepen važnosti povezan sa odlukom, ali je stepen neizvjesnosti i/ili složenosti niži.
- Odluke se takođe mogu donositi korišćenjem pristupa zasnovanih na pravilima (ili standardizovanih pristupa), koji ne zahtijevaju novu procjenu rizika za donošenje takvih

odluka. Ovo je slučaj kada postoje SOP-ovi, politike ili jasno definisani zahtjevi koji određuju koje odluke moraju biti donijete. Ovdje mogu postojati pravila (ili granice) koja upravljaju takvim odlukama; ona mogu biti zasnovana na prethodno stečenom razumijevanju relevantnih rizika i obično vode ka unaprijed određenim radnjama i/ili očekivanim ishodima.

Navedeni pristupi donošenju odluka zasnovanih na riziku su korisni jer se bave neizvjesnošću kroz korišćenje znanja, olakšavajući donošenje informisanih odluka od strane regulatornih organa i farmaceutske industrije u mnogim oblastima. Oni takođe pomažu u prepoznavanju gdje neizvjesnost i dalje postoji, kako bi se mogle identifikovati odgovarajuće kontrole rizika (uključujući unaprijedenu detekciju) radi boljeg razumijevanja tih varijabli i daljeg smanjenja nivoa neizvjesnosti.

5.3. Upravljanje i minimizacija subjektivnosti

Subjektivnost može uticati na svaku fazu procesa upravljanja rizikom po kvalitet, posebno na identifikaciju opasnosti i procjenu vjerovatnoće nastanka i ozbiljnosti štete. Ona takođe može uticati na procjenu smanjenja rizika i na efikasnost odluka donesenih na osnovu aktivnosti upravljanja rizikom po kvalitet.

Subjektivnost može biti uvedena u upravljanje rizikom po kvalitet kroz razlike u načinu na koji se rizici procjenjuju i u načinu na koji različite zainteresovane strane percipiraju opasnosti, štete i rizike (npr. pristrasnost). Subjektivnost se takođe može uvesti kada su pitanja o riziku nedovoljno definisana i kada alati imaju loše osmišljene skale za bodovanje rizika.

Iako se subjektivnost ne može u potpunosti eliminisati iz aktivnosti upravljanja rizikom po kvalitet, ona se može kontrolisati rješavanjem pristrasnosti i pretpostavki, pravilnom upotrebom alata za upravljanje rizikom po kvalitet i maksimalnim korišćenjem relevantnih podataka i izvora znanja (vidjeti ICH Q10, Odjeljak 1.6.1).

Svi učesnici uključeni u aktivnosti upravljanja rizikom po kvalitet treba da prepoznaju, predvide i adresiraju potencijal za pojavu subjektivnosti.

6. Integracija upravljanja rizikom kvaliteta u industrijske i regulatorne operativne aktivnosti

Upravljanje rizicima kvaliteta je postupak koji podržava naučno bazirane i praktične odluke kada se integriše u sisteme kvaliteta (vidjeti Aneks II). Kao što je istaknuto u Uvodu, odgovarajuća upotreba upravljanja rizikom kvaliteta ne oslobađa industriju od obaveze da se pridržava regulatornih zahtjeva. Međutim, efektivno upravljanje rizikom kvaliteta može da olakša bolje i informisane odluke, regulatorima može obezbijediti veće osiguranje sposobnosti kompanije da se nosi s potencijalnim rizicima i može da utiče na opseg i nivo direktnog regulatornog nadzora. Pored toga, upravljanje rizikom kvaliteta može da olakša bolje korišćenje resursa svim stranama.

Obuka i industrijskog i regulatornog osoblja u procesima upravljanja rizikom kvaliteta obezbjeđuje veće razumijevanje procesa donošenja odluka i izgrađuje povjerenje u rezultate upravljanja rizikom kvaliteta.

Upravljanje rizikom kvaliteta se integriše u postojeće operativne aktivnosti i odgovarajuće dokumentuje. Aneks II pruža primjere situacija u kojima upotreba postupka upravljanja rizikom kvaliteta može da pruži informacije koje se potom mogu koristiti u raznim farmaceutskim operativnim aktivnostima. Ovi primjeri su samo u ilustrativne svrhe i ne treba ih smatrati konačnim ili iscrpnim spiskom. Ovi primjeri nisu namijenjeni stvaranju novih očekivanja izvan

zhtjeva postavljenih u važećim propisima.

Primjeri za operativne aktivnosti industrije i regulatora (vidjeti Aneks II):

- Upravljanje kvalitetom.

Primjeri za operativne i druge aktivnosti industrije (vidjeti Aneks II):

- Razvoj;
- Prostor, oprema i pomoćni sistemi;
- Upravljanje materijalima;
- Proizvodnja;
- Laboratorijska kontrola i ispitivanje stabilnosti;
- Pakovanje i obilježavanje;
- Kontrola lanca snabdijevanja.
- Primjeri za regulatorne operacije (vidjeti Aneks II):
- Inspekcije i aktivnosti procjene.

Iako će se regulatorne odluke i dalje donositi na regionalnoj osnovi, zajedničko razumijevanje i primjena načela upravljanja rizikom kvaliteta mogu da olakšaju međusobno povjerenje i promovišu dosljednije odluke među regulatorima na bazi istih informacija. Ova saradnja može da bude važna u razvoju politika i smjernica koje integrišu i podržavaju prakse upravljanja rizikom kvaliteta.

6.1. Uloga upravljanja rizikom po kvalitet u rješavanju rizika dostupnosti proizvoda koji proizilaze iz problema sa kvalitetom/proizvodnjom

Problemi sa kvalitetom/proizvodnjom, uključujući neusklađenost sa Dobrom proizvođačkom praksom (GMP), predstavljaju značajan uzrok problema sa dostupnošću proizvoda (npr. nestašice proizvoda). Interesi pacijenata se štite aktivnostima prevencije i ublažavanja nestašica lijekova zasnovanim na riziku, koje pomažu u proaktivnom upravljanju složenošću lanca snabdijevanja i obezbjeđivanju dostupnosti potrebnih lijekova (medicinskih proizvoda).

Dok raznolikost proizvodnje i lanca snabdijevanja može omogućiti dostupnost proizvoda, sve složeniji lanci snabdijevanja dovode do međuzavisnosti koje mogu uvesti sistemске rizike u vezi sa kvalitetom/proizvodnjom koji utiču na robusnost lanca snabdijevanja. Primjena upravljanja rizikom po kvalitet omogućava proaktivnu identifikaciju i sprovođenje preventivnih mjera koje podržavaju dostupnost proizvoda.

Efikan farmaceutski sistem kvaliteta podstiče i robusnost lanca snabdijevanja i održivu usklađenost sa GMP. Farmaceutski sistem kvaliteta, uključujući odgovornosti rukovodstva, takođe koristi upravljanje rizikom po kvalitet i upravljanje znanjem kako bi obezbijedio sistem ranog upozorenja koji podržava efikan nadzor i odgovor na promjenljive rizike u vezi sa kvalitetom/proizvodnjom koji potiču od farmaceutske kompanije ili njenih eksternih partnera. Kada se sprovode aktivnosti prevencije i ublažavanja nestašica lijekova zasnovane na riziku, nivo formalnosti koji se primjenjuje na te aktivnosti može varirati (vidjeti Odjeljak 5.1) i treba da bude srazmjeran nivou rizika povezanom sa gubitkom dostupnosti proizvoda.

Faktori kvaliteta/proizvodnje koji mogu uticati na pouzdanost snabdijevanja, a samim tim i na dostupnost proizvoda, uključuju, ali nisu ograničeni na, sljedeće:

a) **Varijabilnost proizvodnog procesa i stanje kontrole:**

Procesi koji pokazuju prekomjernu varijabilnost (npr. odstupanja u procesu, neujednačenost) imaju nedostatke u sposobnosti procesa koji mogu rezultirati nepredvidivim rezultatima (npr. kvalitet, pravovremenost i prinos) i posljedično mogu negativno uticati na dostupnost proizvoda. Upravljanje rizikom po kvalitet može pomoći u dizajniranju sistema praćenja koji su sposobni da otkriju odstupanja od stanja kontrole i nedostatke u proizvodnim procesima, kako bi se oni mogli istražiti radi rješavanja osnovnih uzroka.

b) **Proizvodni objekti i oprema:**

Robusna infrastruktura objekta može olakšati pouzdano snabdijevanje; ona uključuje odgovarajuću opremu i dobro projektovane objekte za proizvodnju (uključujući pakovanje i ispitivanje). Robusnost može biti pogođena različitim faktorima, kao što su zastarjeli objekti, nedovoljno održavanje ili operativni dizajn koji je podložan ljudskoj grešci. Rizici za snabdijevanje mogu se smanjiti rješavanjem ovih faktora, kao i primjenom savremenih tehnologija, kao što su digitalizacija, automatizacija, tehnologija izolacije, između ostalog.

c) **Nadzor nad povjerenim aktivnostima i dobavljačima:**

Upravljanje sistemom kvaliteta uključuje obezbjeđivanje prihvatljivosti partnera u lancu snabdijevanja tokom životnog ciklusa proizvoda. Odobravanje i nadzor nad povjerenim aktivnostima i dobavljačima materijala zasnivaju se na procjenama rizika, efikasnom upravljanju znanjem i efikasnoj strategiji praćenja performansi partnera u lancu snabdijevanja. Uspješno proizvodno partnerstvo jača se odgovarajućim mehanizmima komunikacije i saradnje (vidjeti Odjeljak 2.7 ICH Q10). Kada se identifikuje značajna varijabilnost u kvalitetu i bezbjednosti isporučenih materijala ili u pruženim uslugama, opravdane su pojačane aktivnosti pregleda i praćenja. U nekim slučajevima može biti neophodno identifikovati novi entitet u lancu snabdijevanja (npr. unaprijed kvalifikovanu alternativnu opciju) za obavljanje određene funkcije.

Napominje se da smjernice u Aneksu II.2, u vezi sa primjenom upravljanja rizikom po kvalitet kao dijela regulatornih operacija, mogu biti korisne za razmatranje u kontekstu rizika dostupnosti proizvoda.

7. Definicije

Donosilac(ioci) odluke: Lica sa kompetencijom i ovlašćenjem za donošenje odgovarajućih i pravovremenih odluka o upravljanju rizikom kvaliteta.

Detektibilnost: sposobnost otkrivanja ili utvrđivanja postojanja, prisutnosti ili činjenice opasnosti.

Šteta: Šteta po zdravlje, uključujući štetu koja može da nastane gubitkom kvaliteta proizvoda ili njegove dostupnosti.

Opasnost: Potencijalni izvor štete (ISO/ EC Vodič 51:2014).

Identifikacija opasnosti: Sistematska upotreba informacija za identifikaciju potencijalnih izvora štete (opasnosti) u odnosu na pitanje rizika ili opis problema.

Životni ciklus proizvoda: sve faze u životnom vijeku proizvoda od početnog razvoja preko marketinga pa sve do prekida proizvodnje.

Kvalitet: Step en do kog skup svojstvenih osobina proizvoda, sistema ili procesa ispunjava zahtjeve (vidjeti definiciju ICH Q6A posebno za "kvalitet" aktivnih supstanci i lijekova (medicinskih proizvoda)).

Upravljanje rizikom kvaliteta: sistemski postupak procjene, kontrole, komunikacije i

pregleda rizika kvaliteta lijeka tokom životnog ciklusa proizvoda.

Sistem kvaliteta: Zbir svih aspekata sistema koji implementira politiku kvaliteta i osigurava ispunjavanje ciljeva kvaliteta.

Zahtjevi: Eksplicitne ili implicitne potrebe ili očekivanja pacijenata ili njihovih zamjena (npr. zdravstvenih radnika, regulatora i zakonodavaca). U ovom dokumentu se zahtjevi odnose ne samo na statutarne, zakonske ili regulatorne zahtjeve, već i na takve potrebe i očekivanja.

Rizik: Kombinacija vjerovatnoće nastanka štete i ozbiljnosti te štete (ISO/IEC Vodič 51:2014).

Prihvatanje rizika: Informisana odluka da se preuzme određeni rizik (ISO Vodič 73:2009).

Analiza rizika: Procjena rizika povezanog s identifikovanim opasnostima.

Procjena rizika: Sistemski postupak organizovanja informacija da podrže odluku o riziku koja se donosi u okviru procesa upravljanja rizikom. Sastoji se od utvrđivanja opasnosti i analize i vrednovanja rizika povezanih sa izloženošću tim opasnostima.

Donošenje odluka zasnovano na riziku: Pristup ili proces donošenja odluka koji uzima u obzir znanje o rizicima relevantnim za odluku i da li su rizici na prihvatljivom nivou.

Komunikacija rizika: Razmjena informacija o riziku i upravljanju rizikom između donosilaca odluka i ostalih zainteresovanih strana.

Kontrola rizika: Mjere kojima se implementiraju odluke o upravljanju rizicima (Vodič ISO 73).

Vrednovanje rizika: Upoređivanje procijenjenog rizika prema datim kriterijumima rizika pomoću kvantitativne ili kvalitativne skale za određivanje značaja rizika.

Upravljanje rizikom: Sistemska primjena politika, postupaka i praksi upravljanja kvalitetom na zadatke procjene, kontrole, komuniciranja i pregleda rizika.

Smanjenje rizika: Mjere preduzete za smanjenje vjerovatnoće nastanka štete i ozbiljnost te štete.

Pregled rizika: Pregled ili praćenje izlaznog rezultata/rezultata postupka upravljanja rizikom uzimajući u obzir (ako je odgovarajuće) novo znanje i iskustvo o riziku.

Ozbiljnost: Mjera mogućih posljedica opasnosti.

Zainteresovana strana: Bilo koji pojedinac, grupa ili organizacija koji mogu uticati ili biti pogođeni rizikom ili koji smatraju da na njih utiče. Donosioci odluka takođe mogu biti zainteresovana strana. U svrhu ove smjernice, primarne zainteresovane strane su pacijent, zdravstveni radnik, regulatorno tijelo i industrija.

Trend: Statistički pojam koji se odnosi na smjer ili brzinu promjene varijable(a).

8. Reference

1. ICH Q8 Farmaceutski razvoj.
2. ICH Q10 Farmaceutski sistem kvaliteta.
3. ICH Q11 Razvoj i proizvodnja aktivnih supstanci (hemijski entiteti i biotehnološki/biološki entiteti).
4. ICH Q12 Tehnički i regulatorni aspekti upravljanja životnim ciklusom farmaceutskog proizvoda.
5. ISO/IEC Vodič 73:2009 – Upravljanje rizicima–Rječnik–Smjernice za upotrebu u standardima.
6. ISO/IEC Vodič 51:2014 – Sigurnosni aspekti–Smjernice za njihovo uključivanje u standarde.

7. IEC 61025 – Analiza stabla nedostataka (FTA).
8. IEC 60812:2018 Analiza načina i efekata otkaza (FMEA i FMECA).
9. IEC 61882:2016 - Studije opasnosti i operabilnosti (HAZOP studije) – Vodič za primjenu.
10. ISO 14971:2019 – Medicinska sredstva - Primjena upravljanja rizikom na medicinska sredstva.
11. ISO 7870-1:2019 - Kontrolne karte, Opšte smjernice.
12. ISO 7870-4:2021- Kumulativne sumarne karte.
13. ISO 7870-3:2020 - Kontrolne karte prihvatanja.
14. ISO 7870-2:2013 - Shewhart kontrolne karte.
15. Tehnički izvještaj WHO, serija br. 908, 2003, Aneks 7. Primjena metodologije analize opasnosti i kritične kontrolne tačke (HACCP) za farmaceutske proizvode.
16. Šta je ukupna kontrola kvaliteta?; Japanski put, Kaoru Ishikawa (preveo David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.
17. Analiza efekata u slučaju neizvršenja, FMEA od teorije do izvršenja, 2nd Edition 2003, D.H. Stamatis, ISBN 0873895983.
18. Mapiranje procesa prema američkoj produktivnosti i Centar za kvalitet, 2002, ISBN 1928593739.
19. Parenteral Drug Association. Tehnički izvještaj br. 54 Implementacija upravljanja rizikom po kvalitet za farmaceutsku i biotehnošku proizvodnju. 2012.
20. Parenteral Drug Association. Tačke za razmatranje za zastarjele objekte. 2017.
21. Parenteral Drug Association. Tehnički izvještaj br. 68. Pristup zasnovan na riziku za prevenciju i upravljanje nestašicama lijekova. 2014.
22. International Society for Pharmaceutical Engineering. Izvještaj o ISPE anketi o nestašicama lijekova. 2013.
23. International Society for Pharmaceutical Engineering. Plan prevencije nestašica lijekova. 2014.
24. Tabersky D, Woelfle M, Ruess J, Brem S, Brombacher S. Nedavni regulatorni trendovi u farmaceutskoj proizvodnji i njihov uticaj na industriju. CHIMIA, 2018;72(3):146-150.
25. O'Donnell K, Tobin D, Butler S, Haddad G, Kelleher D. Razumijevanje koncepta formalnosti u upravljanju rizikom po kvalitet. J. Valid. Technol, 2020 Jun; 26(3).

Aneks I: Metode i alati za upravljanje rizikom kvaliteta

Svrha ovog aneksa je da pruži opšti pregled i reference za neke od primarnih alata koji mogu da se koriste u upravljanje rizikom kvaliteta od industrije i regulatora. Reference su uključene kao pomoć za sticanje više znanja i detalja o pojedinom alatu. Ovo nije iscrpan spisak. Važno je napomenuti da ni jedan alat ili skup alata nije primjenjiv na svaku situaciju u kojoj se koristi postupak upravljanja kvalitetom.

Nije uvijek ni prikladno ni neophodno koristiti visoko formalne metode i alate upravljanja rizikom po kvalitet. Upotreba manje formalnih metoda i alata upravljanja rizikom po kvalitet također se može smatrati prihvatljivom. Vidjeti Odjeljak 5.1 za smjernice o tome šta predstavlja formalnost u upravljanju rizikom po kvalitet.

I.1 Osnovne metode olakšavanja upravljanja rizikom

Neke jednostavne tehnike koje se obično koriste za strukturiranje upravljanja rizikom organizovanjem podataka i koje olakšavaju donošenje odluka su:

- dijagrami unosa;
- listovi za provjeru;
- mapiranje procesa;
- dijagrami uzroka i efekata (koji se nazivaju i Ishikawa dijagram ili dijagram riblje kosti).

I.2 Analiza efekata u slučaju neizvršenja (Failure Mode Effects Analysis – FMEA)

FMEA (vidjeti IEC 60812) obezbjeđuje vrednovanje mogućih načina neuspjeha za procese i njihov vjerovatni učinak na izlazne rezultate i/ili performanse proizvoda. Jednom kad se uspostave načini neuspjeha, smanjenje rizika može da se koristi za uklanjanje, zadržavanje, smanjenje ili kontrolu potencijalnih kvarova. FMEA se oslanja na razumijevanje proizvoda i procesa. FMEA metodološki raščlanjuje analizu složenih procesa na korake kojima se može upravljati. Moćan je alat za sažimanje važnih načina neuspjeha, faktora koji uzrokuju te neuspjehe i vjerovatnih efekata tih neuspjeha.

Potencijalna područja upotrebe(a)

FMEA se može koristiti za utvrđivanje prioriteta i praćenje efektivnosti aktivnosti kontrole rizika.

FMEA može da se primijeni na opremu i prostor i može da se koristi za analizu proizvodnog postupka i njegovih efekata na proizvod ili postupak. Identifikuje elemente/operativne aktivnosti u sistemu koji ga čine ranjivim. Izlazni rezultati/rezultati FMEA mogu da se koriste kao osnova za dizajn ili dalju analizu ili za usmjeravanje raspoređivanja resursa.

I.3 Analiza efekata i kritičnosti u slučaju neizvršenja (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA)

FMEA se može proširiti tako da uključi istragu stepena ozbiljnosti posljedice, njihove odgovarajuće vjerovatnoće pojave i njihovu detektibilnost, čime postaje Analiza efekata i kritičnosti (FMECA; vidjeti IEC 60812). Da bi se takva analiza mogla sprovesti, treba utvrditi specifikacije proizvoda ili postupka. FMECA može identifikovati mjesta na kojima bi dodatne preventivne akcije mogle biti odgovarajuće kako bi se umanjili rizici.

Potencijalna područja upotrebe(a)

Primjena FMECA u farmaceutskoj industriji uglavnom treba da se koristi za neuspjehe i rizike povezane sa procesima proizvodnje; međutim, nije ograničena na tu primjenu. Izlazni rezultat

FMECA je "rezultat" relativnog rizika za svaki način neuspjeha, koji se koristi za rangiranje

I.4 Analiza stabla nedostataka (FTA)

Alat FTA (vidjeti IEC 61025) je pristup je koji pretpostavlja neuspjeh funkcionalnosti proizvoda ili postupka. Ovaj alat procjenjuje neuspjehe sistema (ili podsistema) jedan po jedan, ali može da kombinuje više uzroka neuspjeha identifikovanjem uzročnih lanaca. Rezultati su slikovno predstavljeni u obliku stabla načina neuspjeha. Na svakom nivou se u stablu opisuju kombinacije načina neuspjeha sa logičnim operatorima (AND, OR, itd.). FTA se oslanja na razumijevanje procesa od eksperata kako bi identifikovao uzročne faktore.

Potencijalna područja upotrebe(a)

FTA može da koristi za utvrđivanje puta do osnovnog uzroka neuspjeha. FTA može da se koristiti za istraživanje žalbi ili odstupanja da bi se u potpunosti razumio njihov osnovni uzrok i da bi se obezbijedilo da će namjeravana poboljšanja u potpunosti riješiti problem i neće dovesti do drugih problema (npr. riješiti jedan problem, a uzrokovati drugi). Analiza stabla grešaka je efektivan alat za procjenu uticaja više faktora na određeno pitanje. Izlazni rezultat FTA uključuje vizuelni prikaz načina neuspjeha. Koristan je i za procjenu rizika i za razvoj programa praćenja.

I.5 Analiza opasnosti i kritične kontrolne tačke (HACCP)

HACCP je sistemski, proaktivni i preventivni alat za obezbjeđivanje kvaliteta proizvoda, pouzdanosti i sigurnosti (vidjeti SZO Serija tehničkih izvještaja br. 908, 2003, Aneks 7). To je strukturirani pristup koji primjenjuje tehnička i naučna načela za analizu, procjenu, prevenciju i kontrolu rizika ili neželjenih posljedica opasnosti zbog dizajna, razvoja, proizvodnje i upotrebe proizvoda.

HACCP se sastoji od sljedećih sedam koraka:

1. sprovesti analizu opasnosti i identifikovati preventivne mjere za svaki korak postupka;
2. odrediti kritične kontrolne tačke;
3. ustanoviti kritične granice;
4. uspostaviti sistem za nadzor kritičnih kontrolnih tačaka;
5. uspostaviti korektivne mjere koje treba preduzeti kada praćenje pokaže da kritične kontrolne tačke nisu u stanju kontrole;
6. uspostaviti sistem za provjeru da HACCP sistem funkcioniše efektivno;
7. uspostaviti sistem za vođenje evidencije.

Potencijalna područja upotrebe(a)

HACCP može da se koristi za identifikaciju i upravljanje rizicima povezanim sa fizičkim, hemijskim i biološkim opasnostima (uključujući mikrobiološku kontaminaciju). HACCP je najkorisniji kada je razumijevanje proizvoda i procesa dovoljno sveobuhvatno da podrži identifikaciju kritičnih kontrolnih tačaka. Rezultat HACCP analize su informacije o upravljanju rizikom koje olakšavaju praćenje kritičnih tačaka ne samo u proizvodnom procesu već i u drugim fazama životnog ciklusa.

I.6 Studija izvodljivosti u slučaju opasnosti (HAZOP)

HAZOP (vidjeti IEC 61882) se bazira na teoriji koja pretpostavlja da su rizični događaji uzrokovani odstupanjima od dizajna ili operativnih namjera. To je sistemska tehnika razmjene ideja za prepoznavanje opasnosti pomoću takozvanih "riječi-vodiča". "Riječi-vodiči" (npr. ne, više, osim, dio itd.) primjenjuju se na relevantne parametre (npr. kontaminacija, temperatura)

kako bi se identifikovala potencijalna odstupanja od uobičajene upotrebe ili namjere dizajna. HAZOP često koristi tim ljudi sa stručnošću koja pokriva dizajn procesa ili proizvoda i njegovu primjenu.

Potencijalna područja upotrebe(a)

HAZOP može da se primijeni na procese proizvodnje, uključujući povjerenu proizvodnju i formulaciju, kao i dobavljače, opremu i prostor za aktivne supstance i lijekove. Takođe se koristi prvenstveno u farmaceutskoj industriji za procjenu procesa opasnosti za bezbjednost. Kao što je slučaj sa HACCP, izlazni rezultat HAZOP-ove analize je spisak kritičnih operacija za upravljanje rizikom. To olakšava redovno praćenje kritičnih tačaka u procesu proizvodnje.

I.7 Preliminarna analiza opasnosti (PHA)

PHA je alat za analizu baziran na primjeni prethodnog iskustva ili znanja o opasnosti ili neuspjehu utvrđivanja budućih opasnosti, opasnih situacija i događaja koji mogu da prouzrokuju štetu, kao i za procjenu njihove vjerovatnoće dešavanja za određenu aktivnost, prostor, proizvod ili sistem. Alat se sastoji od:

- 1) identifikacije mogućnosti da se dogodi rizični događaj,
- 2) kvalitativno vrednovanje opsega moguće povrede ili štete po zdravlje koje mogu nastati,
- 3) relativnog rangiranja opasnosti pomoću kombinacije težine i vjerovatnoće dešavanja, i
- 4) utvrđivanje mogućih korektivnih mjera.

Potencijalna područja upotrebe(a)

PHA može da bude koristan pri analizi postojećih sistema ili utvrđivanju prioriteta opasnosti tamo gdje okolnosti sprečavaju upotrebu opsežnije tehnike. Može da se koristi za dizajn proizvoda, procesa i prostora, kao i za procjenu vrsta opasnosti za opštu vrstu proizvoda, zatim klasu proizvoda i na kraju određeni proizvod. PHA se najčešće koristi rano u razvoju projekta kada je malo podataka o detaljima dizajna ili operativnim postupcima; stoga će često biti preteča daljih studija. Uobičajeno, opasnosti identifikovane u PHA se dalje procjenjuju sa drugim alatima za upravljanje rizicima poput onih u ovoj tački.

I.8 Rangiranje rizika i filtriranje

Rangiranje i filtriranje rizika je alat za poređenje i rangiranje rizika. Rang rizika složenih sistema obično zahtijeva vrednovanje više različitih kvantitativnih i kvalitativnih faktora za svaki rizik. Alat uključuje razdvajanje osnovnog pitanja rizika na onoliko komponenata koliko je potrebno da se pronađu faktori uključeni u rizik. Ti faktori se kombinuju u jedan relativni rezultat rizika koji se zatim može koristiti za rangiranje rizika. "Filteri", u obliku ponderisanih faktora ili graničnih vrijednosti za ocjene rizika, mogu da se koriste za skaliranje ili prilagođavanje rangiranja rizika ciljevima upravljanja ili politike.

Potencijalna područja upotrebe(a)

Rangiranje i filtriranje rizika mogu da se koriste za određivanje prioriteta mjesta proizvodnje za inspekciju/reviziju od strane regulatora ili industrije. Metode rangiranja rizika posebno su korisne u situacijama u kojima su portfolio rizika i osnovne posljedice kojima treba upravljati raznoliki i teško ih je porediti pomoću jednog alata. Rangiranje rizika je korisno kada menadžment treba da procijeni i kvantitativno i kvalitativno procijenjene rizike u istom organizacionom okviru.

I.9 Podrška statističkih alata

Statistički alati mogu da podrže i olakšaju upravljanje rizikom kvaliteta. Oni mogu da omogućće

efektivnu procjenu podataka, pomognu u utvrđivanju važnosti seta(ova) podataka i olakšaju pouzdanije donošenje odluka. Obezbeđuje se spisak nekih od glavnih statističkih alata koji se obično koriste u farmaceutskoj industriji:

- Kontrolne karte, na primjer:
 - Kontrolne karte prihvatljivosti (vidjeti ISO 7870-3:2020);
 - Kumulativne zbirne karte (vidjeti ISO 7870-4:2021);
 - Shewhart kontrolne karte (vidjeti ISO 7870-2:2013);
 - Ponderisani pokretni prosjek.
- Dizajn eksperimenata (DOE);
- Histogrami;
- Pareto karte;
- Analiza sposobnosti procesa.

Aneks II: Moguće primjene upravljanje rizikom kvaliteta

Ovaj prilog je namijenjen identifikaciji mogućih primjena načela i alata za upravljanje rizikom kvaliteta od strane industrije i regulatora. Međutim, odabir pojedinih alata za upravljanje rizikom u potpunosti zavisi od specifičnih činjenica i okolnosti.

Ovi su primjeri dati u ilustrativne svrhe i samo predlažu potencijalne upotrebe upravljanja rizikom kvaliteta. Ovaj Aneks nije namijenjen stvaranju novih očekivanja iznad trenutnih regulatornih zahtjeva.

II.1 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio integrisane dokumentacije upravljanja kvalitetom

Pregledati trenutna tumačenja i primjenu regulatornih očekivanja;

Utvrđiti poželjnost i/ili razviti sadržaj SOP-ova, smjernice itd.

Obuka i edukacija

Odrediti prikladnost početne i/ili kontinuirane obuke bazirane na edukaciji, iskustvu i radnim navikama osoblja, kao i na periodičnoj procjeni prethodne obuke (npr. njene efektivnosti); Identifikovati obuku, iskustvo, kvalifikacije i fizičke sposobnosti koje omogućavaju osoblju da operativnu aktivnost izvede pouzdano bez neželjenog uticaja na kvalitet proizvoda.

Defekti kvaliteta

Obezbijediti osnov za identifikaciju, procjenu i komunikaciju potencijalnog uticaja sumnje na defekt kvaliteta, žalbu, trend, odstupanje, istragu, rezultat van specifikacije itd.;

Olakšati komunikaciju o riziku i odrediti odgovarajuće mjere za rješavanje značajnih defekata proizvoda, u saradnji s regulatornim tijelima (npr. povlačenje).

Revizija/inspekcija

Definisati učestalost i opseg provjera, i internih i eksternih, uzimajući u obzir faktore, kao što su:

- postojeći zakonski zahtjevi;
- cjelokupni status usaglašenosti i historijat kompanije ili prostora;
- pouzdanost mjera upravljanja rizikom kvaliteta kompanije;
- složenost mjesta proizvodnje;
- složenost procesa proizvodnje;
- složenost proizvoda i njegov terapijski značaj;
- broj i značaj defekata kvaliteta (npr. povlačenje);
- rezultati prethodnih provjera/inspekcija;
- velike izmjene zgrade, opreme, procesa, ključnog osoblja;
- iskustvo sa proizvodnjom proizvoda (npr. učestalost, količina, broj serija);
- rezultati ispitivanja službenih kontrolnih laboratorija.

Periodični pregled

Izabrati, procijeniti i tumačiti rezultate trenda podataka u okviru pregleda kvaliteta proizvoda; Tumačiti praćenje podataka (npr. za podršku procjeni prikladnosti revalidacije ili izmjene u

uzorkovanju).

Upravljanje izmjenama/kontrola izmjena

Upravljanje izmjenama na bazi znanja i informacija prikupljenih u farmaceutskom razvoju i tokom proizvodnje;

Procijeniti uticaj izmjena na dostupnost konačnog proizvoda;

Procijeniti uticaj izmjena prostora, opreme, materijala, proizvodnog procesa ili tehničkih transfera na kvalitet proizvoda;

Odrediti odgovarajuće mjere koje prethode implementaciji izmjene, npr. dodatno ispitivanje, (re)kvalifikacija, (re)validacija ili komunikacija sa regulatorima.

Kontinuirano unapređenje

Olakšati kontinuirano unapređenje procesa tokom životnog ciklusa proizvoda.

II.2 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio regulatornih operativnih aktivnosti inspekcije i procjene

Asistirati u raspodjeli resursa, uključujući, na primjer, planiranje i učestalost inspekcije i intenzitet inspekcije i procjene (vidjeti dio "Revizija" u Aneksu II.1.);

Procijeniti značaj, na primjer, defekata kvaliteta, potencijalnih povlačenja i nalaza inspekcije;

Utvrditi prikladnost i vrstu regulatornog praćenja nakon inspekcije;

Procijeniti podatke koje je podnijela industrija uključujući informacije o farmaceutskom razvoju;

Procijeniti uticaj predloženih varijacija ili izmjena;

Identifikovati rizike koji bi trebali da budu iskomunicirani između inspektora i provjerivača da bi se olakšalo bolje razumijevanje kako se rizici mogu kontrolisati ili su kontrolisani (npr. parametarsko oslobađanje, analitička tehnologija procesa (*Process Analytical Technology*, PAT)).

II.3 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio razvoja

Treba dizajnirati kvalitetan proizvod i njegov proces proizvodnje da bi se konstantno postizale željene performanse proizvoda (vidjeti ICH Q8);

Poboljšati znanje o performansama proizvoda kroz širok raspon osobina materijala (npr. raspodjela veličine čestica, sadržaj vlage, osobine protoka), opcije obrade i procesne parametre;

Procijeniti kritične osobine sirovina, rastvora, aktivnih farmaceutskih sastojaka (API), polaznih materijala, pomoćnih supstanci ili materijala za pakovanje;

Utvrditi odgovarajuće specifikacije, identifikovati kritične parametre procesa i uspostaviti kontrolu proizvodnje (npr. korišćenjem informacija iz farmaceutskih razvojnih studija u vezi sa kliničkim značajem osobina kvaliteta i sposobnosti da se kontrolišu tokom obrade);

Smanjiti varijabilnost osobina kvaliteta:

- smanjiti defekte proizvoda i materijala;
- smanjiti defekte proizvodnje.

Procijeniti potrebu za dodatnim studijama (npr. bioekvivalencije, stabilnosti) u vezi sa povećanjem i transferom tehnologije;

Iskoristiti koncept „prostor za dizajn” (vidjeti ICH Q8)

II.4 Upravljanje rizikom kvaliteta za prostore, opremu i pomoćne sisteme

Dizajn prostora/opreme

Odrediti odgovarajuće zone prilikom dizajniranja zgrada i prostora, npr.

- protok materijala i osoblja;
- minimiziranje kontaminacije;
- mjere kontrole štetočina;
- sprečavanje zamjena (*mix-ups*);
- otvorena nasuprot zatvorenoj opremi;
- čiste sobe nasuprot tehnologijama izolatora;
- namjenski ili odvojeni prostor/oprema.

Odrediti odgovarajuće materijale za kontakt sa proizvodom za opremu i kontejnere (npr. odabir nerđajućeg čelika određenog stepena uglačanosti, poklopaca, sredstava za podmazivanje);

Odrediti odgovarajuće pomoćne sisteme (npr. para, plinovi, izvor energije, kompresovani vazduh, grijanje, ventilacija i klimatizacija (HVAC), voda);

Utvrđiti odgovarajuće preventivno održavanje povezane opreme (npr. spisak potrebnih rezervnih dijelova).

Higijenski aspekti u prostoru

Zaštititi proizvod od opasnosti životne sredine, uključujući hemijske, mikrobiološke i fizičke opasnosti (npr. utvrđivanje odgovarajuće odjeće i obuće, higijenska pitanja);

Zaštititi životnu sredinu (npr. osoblje, mogućnost unakrsne kontaminacije) od opasnosti povezanih sa proizvodom koji se proizvodi.

Kvalifikacija prostora/opreme/pomoćnih sistema

Odrediti cilj i opseg kvalifikacije prostora, zgrada i proizvodne opreme i/ili laboratorijskih instrumenata (uključujući odgovarajuće metode kalibracije).

Čišćenje opreme i kontrola životne sredine

Razlikovati napore i odluke bazirane na namjeravanoj upotrebi (npr. višestruka u odnosu na jedno namjenu, serijska u odnosu na kontinuiranu proizvodnju);

Utvrđiti prihvatljive (specificirane) granice validacije čišćenja.

Kalibracija/preventivno održavanje

Postaviti odgovarajuće rasporede kalibracije i održavanja.

Kompjuterski sistemi i kompjuterski kontrolisana oprema

Izabrati dizajn kompjuterskog hardvera i softvera (npr. modularni, strukturirani, tolerancija neuspjeha);

Da bi se utvrdio opseg validacije, npr.

- identifikacija kritičnih parametara performansi;

- odabir zahtjeva i dizajna;
- pregled koda;
- opseg ispitivanja i metoda ispitivanja;
- pouzdanost elektronskih zapisa i potpisa.

II.4 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio upravljanja materijalima

Procjena i vrednovanje dobavljača i ugovornih proizvođača

Obezbijediti sveobuhvatno vrednovanje dobavljača i ugovornih proizvođača (npr. provjera, sporazumi o kvalitetu dobavljača).

Polazni materijal

Procijeniti razlike i moguće rizike kvaliteta povezane sa varijabilnošću polaznih materijala (npr. starost, put sinteze).

Upotreba materijala

Odrediti da li je prikladno koristiti materijal u karantinu (npr. za dalju internu obradu); Utvrditi prikladnost ponovne obrade, prerade, korišćenja vraćenih roba.

Uslovi skladištenja, logistike i distribucije

Procijeniti adekvatnost aranžmana da bi se obezbijedilo održavanje odgovarajućih uslova skladištenja i transporta (npr. temperatura, vlažnost, dizajn kontejnera);

Utvrditi uticaj odstupanja od uslova skladištenja ili transporta na kvalitet proizvoda (npr. upravljanje hladnim lancem) u vezi sa ostalim smjernicama ICH-a;

Održavati infrastrukturu (npr. sposobnost obezbjeđivanja odgovarajućih uslova isporuke, privremeno skladištenje, rukovanje opasnim materijalima i kontrolisanim supstancama, odobrenje carine);

Obezbjeđivanje informacija za osiguravanje dostupnosti lijekova (npr. rangiranje rizika za lanac snabdijevanja).

II.5 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio proizvodnje

Validacija

Utvrditi cilj i opseg aktivnosti provjere, kvalifikacije i validacije (npr. analitičke metode, procesi, oprema i metode čišćenja);

Utvrditi opseg za aktivnosti praćenja (npr. uzorkovanje, praćenje i revalidacija);

Razlikovati kritične i nekritične korake procesa da bi se olakšalo dizajniranje studije validacije.

Uzorkovanje i ispitivanje u procesu

Procijeniti učestalosti i opseg kontrolnih ispitivanja u procesu (npr. za obrazlaganje smanjenog ispitivanja pod uslovima dokazane kontrole);

Procijeniti i obrazložiti upotrebu procesnih analitičkih tehnologija (PAT) u vezi sa parametarskim i puštanjem u stvarnom vremenu.

Planiranje proizvodnje

Utvrđiti odgovarajuće planiranje proizvodnje (npr. namjenski, kampanjski i istovremeni slijed djelova proizvodnog procesa).

II.6 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio laboratorijske kontrole i studija stabilnosti

Rezultati van specifikacije

Identifikovati potencijalne osnovne uzroke i korektivne mjere tokom istrage rezultata van specifikacije.

Vrijeme retestiranja/rok upotrebe

Procijeniti adekvatnost skladištenja i ispitivanja međuproizvoda, pomoćnih supstanci i polaznih materijala.

II.7 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio pakovanja i obilježavanja

Dizajn pakovanja

Treba dizajnirati sekundarno pakovanje za zaštitu primarnog pakovanja proizvoda (npr. da bi se obezbijedila autentičnost proizvoda, čitljivost obilježavanja).

Izbor sistema za zatvaranje kontejnera

Utvrđiti kritične parametre sistema za zatvaranje kontejnera.

Kontrola obilježavanja

Procedure kontrole obilježavanja treba dizajnirati na osnovu potencijalne mogućnosti zamjene različitih pakovanja, uključujući različite verzije istog pakovanja.

II.8 Upravljanje rizikom po kvalitet kao dio kontrole lanca snabdijevanja

U pogledu rizika dostupnosti proizvoda povezanih sa problemima kvaliteta/proizvodnje, nadzor nad lancem snabdijevanja tokom životnog ciklusa proizvoda uključuje održavanje ažurnog znanja o opasnostima vezanim za kvalitet/proizvodnju i određivanje prioriteta aktivnosti za upravljanje takvim rizicima. Razumijevanje opasnosti po kvalitet/proizvodnju je ključno za održavanje predvidivosti snabdijevanja. Kada su rizici dobro shvaćeni i kontrolisani, može se postići veće povjerenje u dostupnost proizvoda.

Varijacije u proizvodnom procesu i stanje kontrole

Da bi se smanjila varijabilnost u proizvodnom procesu (npr. odstupanja u procesu, neujednačenost) i povezani nedostaci u sposobnosti procesa koji mogu rezultirati nepredvidivim rezultatima, negativno uticati na kvalitet i posljedično na pravovremenost, prinos i dostupnost proizvoda

Treba dizajnirati sisteme praćenja koji su sposobni da otkriju odstupanja od stanja kontrole i nedostatke u proizvodnim procesima, kako bi se oni mogli na odgovarajući način istražiti radi utvrđivanja osnovnih uzroka i svih potrebnih mjera za ublažavanje rizika.

Proizvodni objekti i oprema

Obezbijediti da infrastruktura objekta i oprema budu odgovarajući i projektovani za robusnu proizvodnju (ovo uključuje pakovanje i ispitivanje) (vidjeti Aneks II.4);

Uspostaviti programe održavanja objekta i opreme koji obezbjeđuju pouzdane performanse objekta i opreme;

Obezbijediti da operativni dizajn opreme nije podložan ljudskoj grešci; Postići poboljšanja u kvalitetu i efikasnosti kroz korišćenje digitalizacije, automatizacije, tehnologije izolacije i drugih inovacija.

Nadzor nad dobavljačima i odnosi sa dobavljačima

Unaprijediti aktivnosti pregleda i praćenja (vidjeti Odjeljak 2.7 ICH Q10) kada se identifikuje značajna varijabilnost u kvalitetu i bezbjednosti isporučenih materijala ili u pruženim uslugama. Upravlјati eksternim rizicima dostupnosti proizvoda povezanim sa kvalitetom/proizvodnjom (npr. od dobavlјača sirovina, ugovornih organizacija, pružalaca usluga itd.)