

DOKUMENT EURÓPSKEJ KOMISIE
Brusel, február 2008

EudraLex
Pravidlá pre lieky v ES

Zväzok 4
Pokyny ES pre
SPRÁVNU VÝROBNÚ PRAX PRE LIEKY A
VETERINÁRNE PRÍPRAVKY

Doplnok 20
Riadenie rizika kvality

Obsah

Predhovor a rozsah uplatnenia.....	3
1. Úvod.....	3
2. Rozsah.....	4
3. Princípy riadenia rizika kvality.....	4
4. Všeobecný proces riadenia rizika kvality.....	4
4.1. Zodpovednosti.....	6
4.2. Začiatok procesu riadenia rizika kvality.....	6
4.3. Určenie rizika.....	6
4.4. Kontrola rizika.....	7
4.5. Komunikácia rizika.....	8
4.6. Preskúvanie rizika.....	8
5. Metodológia riadenia rizika.....	8
6. Integrácia riadenia rizika kvality do priemyslu a prevádzky.....	9
7. Definície.....	10
8. Odkazy.....	11
Doplnok I: Metódy a nástroje riadenia rizika.....	13
I.1. Základné metódy, ktoré pomáhajú manažmentu rizika (vývojové diagramy, kontrolné zoznamy, atď.).....	13
I.2. Analýza spôsobov a následkov porúch (FMEA – Failure Mode Effects Analysis).....	13
I.3. Analýza spôsobov, následkov a kritickosti porúch (FMECA – Failure Mode, Effects and Criticality Analysis).....	13
I.4. Analýza „stromu“ poruchy (FTA – Fault Tree Analysis).....	14
I.5. Analýza nebezpečenstva a kritické kontrolné body (HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points).....	14
I.6. Analýza nebezpečenstva a prevádzkyschopnosti (HAZOP – Hazard Operability Analysis).....	15
I.7. Predbežná analýza nebezpečenstva (PHA – Preliminary Hazard Analysis).....	15
I.8. Klasifikácia a filtrácia rizika.....	15
I.9. Podporné štatistické prostriedky.....	16
Doplnok II: Potenciálne využitie riadenia rizika kvality.....	17
II.1. Riadenie rizika kvality ako súčasť integrovaného riadenia kvality.....	17
II.2. Riadenie rizika kvality ako súčasť regulačných procesov.....	18
II.3. Riadenie rizika kvality ako súčasť vývoja.....	18
II.4. Riadenie rizika kvality pre zariadenia, vybavenie a služby.....	19
II.5. Riadenie rizika kvality ako súčasť riadenia materiálov.....	20
II.6. Riadenie rizika kvality ako súčasť výroby.....	21
II.7. Riadenie rizika kvality ako súčasť laboratórnej kontroly a stabilitných štúdií.....	21
II.8. Riadenie rizika kvality ako súčasť balenia a označovania.....	21

Predhovor a rozsah uplatnenia

Nový Doplnok 20 ku SVP zodpovedá pravidlám ICH Q9 o riadení rizika kvality. Poskytuje návod na systematický prístup k riadeniu rizika kvality a tak napomáha zhode s SVP a inými požiadavkami kvality. Zahŕňa princípy , ktoré sa majú použiť a výber procesov, metód a nástrojov, ktoré môžu byť použité pri aplikácii formálneho prístupu v riadení rizika kvality.

Na zosynchronnenie sa revidovala SVP Časť I, Kapitola 1 o riadení kvality tak, aby zahŕňala aspekty riadenia rizika kvality do rámca systému kvality. Rovnaká revízia je plánovaná pre Časť II tejto Príručky. Ostatné časti príručky SVP môžu byť upravené tak, aby zahŕňali aspekty riadenia rizika kvality, v budúcich širších revíziách týchto častí.

Revíziou kapitol o riadení kvality v SVP Časť I a II sa riadenie rizika kvality stáva integrálnou časťou systému kvality výrobcu. Zámerom Doplnku 20 nie je vytvoriť nové regulačné predpoklady, ale poskytnúť súpis medzinárodne uznaných metód a nástrojov riadenia rizika spolu so zoznamom možných aplikácií podľa uváženia výrobcu.

Samozrejme, že pravidlá ICH Q9 boli pôvodne vypracované pre riadenie rizika kvality liekov na humánne použitie. Implementáciou v Doplnku 20 sa prínos príručky, akým sú procesy, metódy a nástroje riadenia rizika kvality, stal použiteľným aj pre veterinárny sektor.

Kým pravidlá SVP sú pôvodne určené výrobcom, pokyny ICH Q9 sa vzťahujú na ďalšie pravidlá kvality a obsahujú špecifické časti pre regulačné orgány. Avšak z dôvodu nadväznosti a úplnosti boli pokyny ICH Q9 úplne prenesené do Doplnku 20 SVP.

Ďalšie zváženie regulačných aspektov, ako je revízia „Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information“ a niektorých pravidiel kvality, publikovaných v EMEA, bude nasledovať postupne.

1. Úvod

Princípy *riadenia rizika* sa efektívne využívajú v mnohých oblastiach obchodu a vlády vrátane financií, poistenia, bezpečnosti práce, verejného zdravia, farmakovigilancie, ako aj v orgánoch riadiacich tieto odvetvia. Hoci dnes existujú niektoré príklady použitia *riadenia rizika kvality* vo farmaceutickom priemysle, sú obmedzené a nevystihujú celý prínos, ktorý ponúka riadenie rizika. Okrem toho bola vo farmaceutickom priemysle uznaná dôležitosť systémov kvality a začína byť evidentné, že riadenie rizika kvality je cennou súčasťou efektívneho systému kvality.

Vo všeobecnom ponímaní sa *riziko* definuje ako kombinácia pravdepodobnosti výskytu *škody* a *závažnosti* tejto škody. Dosiahnutie spoločného chápania aplikácie riadenia rizika medzi rôznymi dotknutými stranami je zložité, nakoľko každý z nich môže vnímať rôzne možné škody, stanoviť inú pravdepodobnosť pre každé nastávajúce riziko a prisúdiť rozličnú závažnosť kadej škode. Pokiaľ ide o lieky, hoci je tam množstvo rôznych dotknutých strán, vrátane pacientov a praktických lekárov , ako aj rezort priemyslu a riadiace orgány, ochrana pacienta riadením rizika kvality by sa mala považovať za najdôležitejšiu.

Výroba a použitie lieku, vrátane jeho zložiek, nutne znamená určitý stupeň rizika. Riziko kvality je iba jednou zložkou celkového rizika. Je dôležité pochopiť, že *kvalita* produktu má byť zachovaná počas *životného cyklu produktu* tak, že vlastnosti, ktoré sú dôležité pre kvalitu lieku zostanú vhodné s tými, ktoré sú použité v klinických štúdiách. Efektívny prístup k riadeniu rizika kvality môže ďalej zabezpečiť pre pacienta vysokú kvalitu lieku poskytovaním proaktívnych prostriedkov na identifikáciu a kontrolu možných problémov kvality počas vývoja a výroby. Okrem toho použitie

riadenia rizika kvality môže skvalitniť rozhodovanie, ak vznikne problém v kvalite. Efektívne riadenie rizika kvality umožňuje lepšie a informovanejšie rozhodovanie, dáva regulačným orgánom väčšiu istotu, že spoločnosť je schopná zaoberať sa potenciálnym rizikom a môže pozitívne ovplyvniť rozsah a stupeň priameho regulačného omylu.

Účelom tohto dokumentu je ponúknuť systematický prístup k riadeniu rizika kvality. Slúži ako základný alebo východiskový dokument, ktorý je nezávislý (aj keď podporuje) od iných ICH (International Conference on Harmonisation) dokumentov o kvalite a dopĺňa existujúce postupy, požiadavky, štandardy a pokyny o kvalite vrámci farmaceutického priemyslu a regulačného prostredia. Špecificky poskytuje poučenie o princípoch a niektorých nástrojoch riadenia rizika kvality, ktoré umožňujú efektívnejšie a konzistentnejšie rozhodnutia založené na riziku, pre riadiace orgány ako aj priemysel, pokiaľ ide o kvalitu liekových substancií a liekov počas životného cyklu produktu. Zámerom nie je vytvoriť nové očakávania prevyšujúce súčasné regulačné požiadavky.

Nie je vždy vhodné a ani potrebné používať formálny proces riadenia rizika (s použitím uznávaných nástrojov a /alebo interných postupov, napr. štandardných pracovných postupov). Použitie neformálnych procesov riadenia rizika (s použitím empirických nástrojov a/alebo interných postupov) sa môže tiež považovať za prípustné. Primerané použitie riadenia rizika kvality môže pomôcť, ale nezabavuje spoločnosť povinnosti splniť regulačné požiadavky a nanahrádza náležitú komunikáciu medzi priemyslom a regulačnými orgánmi.

2. Rozsah

Táto smernica poskytuje princípy a príklady nástrojov na riadenie rizika kvality, ktoré sa môžu aplikovať v rôznych aspektoch farmaceutickej kvality. Tieto aspekty zahŕňajú vývoj, výrobu, distribúciu, inšpekciu a procesy podania/preskúmania produktu počas životného cyklu liekových substancií, liekov, biologických a biotechnologických produktov (vrátane použitia surovín, rozpúšťadiel, excipientov, baliacich a označovacích materiálov v liekoch, biologických a biotechnologických produktoch).

3. Princípy riadenia rizika kvality

Existujú dva základné princípy riadenia rizika kvality:

- hodnotenie rizika kvality má byť založené na vedeckých poznatkoch a v konečnom dôsledku zamerané na ochranu pacienta
- stupeň úsilia, spôsobu a dokumentácie riadenia rizika kvality má byť úmerný stupňu rizika.

4. Všeobecný proces riadenia rizika kvality

Riadenie rizika kvality je systematický proces hodnotenia, kontroly, komunikácie a preskúmania rizík kvality lieku počas jeho životného cyklu. Model pre riadenie rizika kvality je načrtnutý v diagrame (obr.1). Môžu sa použiť aj iné modely. Dôraz na jednotlivé súčasti tejto štruktúry sa môže v jednotlivých prípadoch odlišovať, ale pevný proces bude obsahovať všetky súčasti na takom stupni podrobnosti, ktorý zodpovedá špecifickému riziku.



V uvedenom diagrame nie sú zaznačené rozhodovacie uzly, pretože rozhodnutie sa môže uskutočniť v každom bode procesu. Tieto rozhodnutia môžu byť nasledovné: návrat k predchádzajúcemu kroku a hľadanie ďalších informácií, úprava rizikových modelov, alebo dokonca ukončenie procesu rizikového manažmentu na základe informácií, ktoré podporujú toto rozhodnutie. Poznámka: „neprijateľný“ v tomto diagrame sa nevzťahuje iba na zákonné, legislatívne alebo regulačné požiadavky, ale tiež na potrebu znovu sa vrátiť k procesu hodnotenia rizika.

4.1. Zodpovednosti

Činnosti riadenia rizika kvality sú spravidla, ale nie vždy, vykonávané interdisciplinárnymi tímami. Vytvorené tímy majú tvoriť odborníci z príslušných oblastí (tj. oddelenia kvality, obchodného rozvoja, riadenia, regulačnej oblasti, výrobných operácií, predaja a marketingu, právneho, štatistického a klinického) a tiež osoby, ktoré majú znalosti o procese riadenia rizika kvality.

Tvorcovia rozhodnutia majú:

- niesť zodpovednosť za koordináciu riadenia rizika kvality medzi rôznymi funkciami a oddeleniami svojej organizácie
- zabezpečiť, aby sa proces riadenia rizika kvality definoval, rozvinul a preskúmal a aby boli dostupné zodpovedajúce zdroje

4.2. Začiatok procesu riadenia rizika kvality

Riadenie rizika kvality má zahŕňať systematický proces určený na koordináciu, uľahčenie a zdokonalenie odborne podloženého rozhodovania s ohľadom na riziko. Možné kroky používané na začiatok a plánovanie procesu riadenia rizika kvality by mohli obsahovať :

- .- definovanie problému a/alebo rizikovej otázky, vrátane prípadných predpokladov, ktoré identifikujú možnosť rizika,
- zhromaždenie základných informácií a/alebo údajov o možnom riziku, škode alebo dopade na zdravie, ktoré sa vzťahujú na hodnotenie rizika,
- určenie vedúceho a potrebných zdrojov,
- špecifikáciu časového rozvrhu, schopnosti dodania a príslušnej úrovne rozhodovania pre proces rizikového manažmentu.

4.3. Určenie rizika

Určenie rizika pozostáva z identifikácie nebezpečenstiev a z analýzy a hodnotenia rizík spojených s vystavením sa týmto nebezpečenstvám (ako je uvedené nižšie). Určenie rizika kvality sa začína správnou formuláciou problému alebo otázky. Ak je otázka správne formulovaná, bude rýchlejšie identifikovateľný príslušný nástroj rizikového manažmentu (pozri príklady v sekcii 5) a typy informácií, ktoré sú potrebné na zvládnutie otázky. Ako pomôcka pre jasné definovanie rizika (rizík) na účely hodnotenia rizika sú často užitočné tri základné otázky:

1. Čo sa môže pokaziť?
2. Aká je pravdepodobnosť, že sa to pokazí?
3. Aké sú dôsledky (závažnosť)?

Identifikácia rizika je systematické využívanie informácií na identifikáciu nebezpečenstiev, ktoré sa vzťahujú na otázku alebo opis problému. Informácie môžu obsahovať historické údaje, teoretické analýzy, informované stanoviská a záujmy zúčastnených osôb. Identifikácia rizika určuje otázku „Čo sa môže pokaziť?“, vrátane identifikácie možných dôsledkov. Toto poskytuje základ pre ďalšie

kroky v procese riadenia rizika kvality.

Analyza rizika je odhad rizika spojeného s identifikovanými nebezpečenstvami. Je to kvalitatívny alebo kvantitatívny proces spájania pravdepodobnosti výskytu a závažnosti poškodenia. Schopnosť zistiť poškodenie má pri niektorých nástrojoch rizikového manažmentu tiež svoju úlohu v odhadnutí rizika.

Hodnotenie rizika porovnáva identifikované a analyzované riziko s danými kritériami rizika. Hodnotenia rizika posudzuje závažnosť informácie pre všetky tri základné otázky.

Pri vykonávaní efektívneho hodnotenia rizika je dôležitá veľkosť objemu údajov, pretože to podmieňuje kvalitu výstupu. Odhalenie predpokladov a odôvodnených zdrojov nejasnosti zvýši spoľahlivosť tohoto výstupu a/alebo pomôže identifikovať jeho nedostatky. Neistota je spôsobená kombináciou neúplných znalostí o procese a jeho očakávanou alebo neočakávanou variabilitou. Typické zdroje neistoty zahŕňajú medzery v poznatkoch, medzery vo farmaceutickej vede a pochopení procesu, zdrojoch poruchy (napr. chybné metódy procesu, zdroje variability) a pravdepodobnosť zistenia problémov.

Výstup hodnotenia rizika predstavuje buď kvantitatívne určenie rizika, alebo kvalitatívny *opis* rozsahu rizika. Ak je riziko vyjadrené kvantitatívne, používa sa numerická pravdepodobnosť. Alternatívne môže byť riziko vyjadrené použitím kvalitatívnych opisných výrazov, ako „vysoký“, „stredný“, „nízky“, ktoré majú byť vyjadrené čo najpodrobnejšie. Pre ďalší popis sa pri hodnotení rizika niekedy používa „rizikové skóre“. V kvantitatívnych hodnoteniach rizika odhad rizika poskytuje pravdepodobnosť špecifických následkov, udáva súbor okolností vyvolávajúcich riziko. Kvantitatívny odhad rizika je teda užitočný pre jeden určitý dôsledok v čase. Alternatívne niektoré nástroje rizikového manažmentu používajú relatívne kritériá rizika aby spojili rôzne stupne závažnosti a pravdepodobnosti do celkového odhadu relatívneho rizika. Čiastkové kroky v rámci procesu skórovania môžu niekedy využívať kvantitatívny odhad rizika.

4.4. Kontrola rizika

Kontrola rizika zahŕňa rozhodovanie o znížení a/alebo prijatí rizík. Cieľom kontroly rizika je *znižit'* riziko na prijateľný stupeň. Veľkosť úsilia vynaloženého na kontrolu rizika má byť úmerné závažnosti rizika. Tvorcovia rozhodnutia môžu na poznanie optimálneho stupňa kontroly rizika použiť rôzne procesy, vrátane analýzy užitočnosti a nákladov.

Kontrola rizika sa môže zamerať na nasledujúce otázky:

- Je stupeň rizika vyšší, ako je prijateľné?
- Čo môžeme urobiť pre zníženie alebo elimináciu rizík?
- Kde je primeraná rovnováha medzi výhodami, rizikami a zdrojmi?
- Sú pod kontrolou nové riziká, ktoré vznikli ako dôsledok identifikovaných rizík?

Zníženie rizika je zamerané na procesy, ktoré zmiernujú alebo vylučujú riziko kvality, ak presiahne určený (prijateľný) stupeň (pozri obr. 1). Zníženie rizika môže obsahovať činnosti, ktorých cieľom je zmiernenie závažnosti a pravdepodobnosti poruchy. Procesy, ktoré zlepšujú schopnosť odhalenia nebezpečenstiev a rizík kvality môžu byť tiež použité ako súčasť stratégie kontroly rizika. Implementácia opatrení na zníženie rizika môže vniesť do systému nové riziká alebo zvýšiť závažnosť ďalších existujúcich rizík. Preto by mohlo byť vhodné vrátiť sa znovu k hodnoteniu rizika, aby sa identifikovala a posúdila každá možná zmena v riziku po implementácii procesu zníženia rizika.

Prijatie rizika je rozhodnutie akceptovať riziko. Prijatie rizika môže byť formálne rozhodnutie akceptovať zostávajúce riziko alebo to môže byť pasívne rozhodnutie, v ktorom zostávajúce riziká nie sú špecifikované. Pri niektorých typoch poruchy ani najlepšie postupy rizikového manažmentu nemôžu úplne vylúčiť riziko. Za týchto okolností môže byť schválené, že sa použila primeraná stratégia riadenia rizika kvality a že riziko kvality je znížené na špecifický (prijateľný) stupeň. Tento (špecifický) prijateľný stupeň bude závisieť od mnohých parametrov a má byť určený na základe posúdenia každého prípadu osobitne.

4.5. Komunikácia rizika

Komunikácia rizika je poskytovanie informácií o riziku a manažmente rizika medzi tvorcami rozhodnutia a ostatnými zúčastnenými. Tí môžu komunikovať na každom stupni procesu manažmentu rizika (pozri obr.1: prerušované šípky). Výstup/výsledok procesu riadenia rizika kvality má byť náležite komunikovaný a dokumentovaný (pozri obr. 1: plné šípky). Komunikácia by mohla zahŕňať komunikáciu medzi zainteresovanými stranami; napr. medzi regulačnými orgánmi a priemyslom, priemyslom a pacientom, medzi spoločnosťou, priemyslom alebo regulačnými úradmi, atď. Komunikovaná informácia sa môže vzťahovať na existenciu, povahu, formu, pravdepodobnosť, závažnosť, prijateľnosť, kontrolu, ošetrovanie, detekovateľnosť alebo iné aspekty rizik kvality. Komunikácia sa nemusí uskutočniť pri každom prijatí rizika. Medzi priemyslom a regulačnými orgánmi môže byť komunikácia týkajúca sa rozhodnutí o riadení rizika kvality vykonaná prostredníctvom existujúcich kanálov, ktoré sú určené v predpisoch a pokynoch.

4.6. Preskúvanie rizika

Manažment rizika má byť nadväzujúcou časťou procesu manažérstva kvality. Má mať implementovaný mechanizmus na preskúvanie alebo monitorovanie udalostí.

Výstup/výsledky procesu manažmentu rizika sa majú preskúmať, aby sa vzali do úvahy nové poznatky a skúsenosti. Keď sa raz začal proces riadenia rizika kvality, tento proces má pokračovať, aby bol využitý pri udalostiach, ktoré môžu ovplyvniť pôvodné rozhodnutie riadenia rizika kvality, či už sú tieto udalosti plánované (napr. výsledky preskúmania produktu, inšpekcií, auditov, zmenovej kontroly) alebo neplánované (napr. základná príčina z chybných zistení, zrušenie). Frekvencia každého preskúmania má byť založená na stupni rizika. Preskúvanie rizika môže zahŕňať opätovné zváženie rozhodnutí o prijatí rizika. (sekcia 4.4).

5. Metodológia manažmentu rizika

Riadenie rizika kvality podporuje vedecký a praktický prístup k rozhodovaniu. Poskytuje dokumentované, transparentné a reprodukovateľné metódy na uskutočnenie krokov procesu riadenia rizika kvality, ktoré sú založené na súčasných poznatkoch o hodnotení pravdepodobnosti, závažnosti a niekedy detekovateľnosti rizika.

Riziká pre kvalitu sa tradične hodnotili a riadili rôznymi neformálnymi spôsobmi (empirické a/alebo interné postupy), založenými napr. na kompilácii pozorovaní trendov alebo na iných informáciách). Tieto prístupy aj naďalej poskytujú užitočné informácie, ktoré môžu doplniť také otázky ako riešenie sťažností, nedostatkov v kvalite, odchýlkach a vo vymedzení zdrojov.

Farmaceutický priemysel a regulačné orgány môžu okrem toho hodnotiť a riadiť riziko použitím uznávaných nástrojov riadenia rizika a/alebo interných postupov (napr. štandardné pracovné postupy). Uvádzame neúplný zoznam niektorých nástrojov (ďalšie podrobnosti sú v Doplňku I a kapitole 8):

- základné metódy, ktoré pomáhajú manažmentu rizika (vývojové diagramy, kontrolné zoznamy, atď.),
- analýza spôsobu a následkov porušenia (FMEA – Failure Mode Effects Analysis)
- analýza spôsobu porušenia, následkov a kritickosti (FMECA – Failure Mode, Effects and Criticality Analysis),
- analýza „stromu“ poruchy (FTA – Fault Tree Analysis),
- analýza nebezpečenstva a kritické kontrolné body (HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points),
- analýza schopnosti spracovania nebezpečenstva (HAZOP – Hazard Operability Analysis),
- predbežná analýza nebezpečenstva (PHA – Preliminary Hazard Analysis),
- klasifikácia a filtrácia rizika,
- podporné štatistické prostriedky.

Tieto prostriedky sa môžu prispôbiť použitiu v špecifických oblastiach, ktoré sa vzťahujú na liečivé substancie a kvalitu lieku. Metódy riadenia rizika kvality a podporné štatistické prostriedky sa môžu kombinovať (napr. pravdepodobnostné hodnotenie rizika – Probabilistic Risk Assessment). Kombinované použitie poskytuje flexibilitu, ktorá môže napomôcť aplikácii princípov riadenia rizika kvality.

Stupeň prísnosti a formálnosti riadenia rizika kvality má odrážať dostupné znalosti a má byť primeraný zložitosti a/alebo kritickosti problému, na ktorý sa vzťahuje.

6. Integrácia riadenia rizika kvality do priemyslu a regulačných procesov

Riadenie rizika kvality je proces, ktorý podporuje vedecky podložené a praktické rozhodnutia, keď je integrovaný do systémov kvality (pozri Doplnok II). Ako sme zdôraznili v úvode, vhodné použitie riadenia rizika kvality nezbavuje priemysel povinnosti spĺňať regulačné požiadavky. Avšak efektívne riadenie rizika kvality môže umožniť lepšie a informovanejšie rozhodnutia, môže regulačným orgánom poskytnúť väčšiu istotu, že spoločnosť je schopná zvládnuť možné riziko a mohlo by ovplyvniť rozsah a stupeň priameho regulačného omylu. Okrem toho môže riadenie rizika kvality pomôcť lepšie využívať zdroje všetkými stranami.

Školenie priemyslu ako aj regulačného personálu o procesoch v riadení rizika kvality zabezpečuje väčšie porozumenie procesov tvorby rozhodnutia a buduje dôveru k výstupom riadenia rizika kvality.

Riadenie rizika kvality má byť integrované do existujúcich postupov a primerane zdokumentované. Doplnok II uvádza príklady situácií, v ktorých použitie procesov riadenia rizika kvality môže poskytnúť informácie, ktoré sa potom môžu použiť v rôznych farmaceutických postupoch. Tieto príklady sú len ilustratívne a nemajú sa považovať za definitívny alebo vyčerpávajúci zoznam. Zámerom týchto príkladov nie je vytvoriť ďalšie očakávania, ktoré by presahovali požiadavky zakotvené v platných predpisoch.

Príklady pre priemysel a regulačné postupy (pozri Doplnok II):

- manažment kvality.

Príklady pre priemyselné postupy a činnosti (pozri Doplnok II):

- vývoj,
- zariadenia, prístroje a služby,
- riadenie materiálov,
- výroba,
- laboratórna kontrola a testovanie stability,

- balenie a označovanie.

Príklady pre regulačné procesy (pozri Doplnok II):

- inšpekčné a hodnotiace činnosti.

Kým regulačné rozhodnutia sa budú aj naďalej prijímať na regionálnej báze, všeobecné porozumenie a aplikácia princípov riadenia rizika kvality môže pomôcť vzájomnej dôvere a podporiť spoločné rozhodnutia na základe rovnakých informácií. Táto spolupráca by mohla byť dôležitá pri tvorbe politiky a smerníc, ktoré integrujú a podporujú postupy riadenia rizika kvality.

7. Definície

Tvorca (tvorcovia) rozhodnutia – osoba (osoby) s kompetenciou a právomocou vydávať príslušné a aktuálne rozhodnutia v riadení rizika kvality.

Detekovateľnosť – schopnosť odhaliť alebo určiť existenciu, prítomnosť alebo skutočnosť nebezpečenstva.

Poškodenie – ujma na zdraví, vrátane ujmy, ktorá môže vzniknúť kvôli zníženiu kvality alebo dostupnosti výrobku.

Nebezpečenstvo – potenciálny zdroj poškodenia (ISO/IEC Guide 51).

Životný cyklus produktu – všetky fázy v existencii výrobku od počiatočného vývoja cez marketing až po zastavenie výroby produktu.

Kvalita – miera, do akej súbor základných vlastností produktu, systém alebo proces spĺňa požiadavky (pozri ICH Q6 a definíciu špecificky pre „kvalitu“ liečivej substancie a liekov).

Riadenie (manažment) rizika kvality - systematický proces pre hodnotenie, kontrolu, komunikáciu a preskúmanie rizík kvality lieku počas jeho životného cyklu.

Systém kvality - súhrn všetkých aspektov systému, ktorý implementuje politiku kvality a zabezpečuje, že ciele kvality sú splnené

Požiadavky – explicitné alebo implicitné potreby alebo očakávania pacientov alebo ich zástupcov (napr. odborníci v zdravotnej starostlivosti, riadiace a legislatívne orgány). V tomto dokumente sa „požiadavky“ nevzťahujú len na zákonné, legislatívne alebo regulačné požiadavky, ale aj na takéto potreby a očakávania.

Riziko – kombinácia pravdepodobnosti výskytu poškodenia a závažnosti tohto poškodenia (ISO/IEC Guide 51).

Prijatie rizika – rozhodnutie prijať riziko (ISO Guide 73).

Analýza rizika – odhad rizika spojeného s identifikovanými nebezpečenstvami.

Stanovenie (určenie) rizika – systematický proces usporiadania informácií na podporu rozhodnutia o riziku, ktoré má byť prijaté v rámci procesu riadenia rizika. Pozostáva z identifikácie nebezpečenstiev a analýzy a hodnotenia rizík spojených s vystavením sa týmto nebezpečenstvám.

Komunikácia rizika – poskytovanie informácií o riziku a manažmente rizika medzi tvorcom

rozhodnutia a inými zúčastnenými osobami.

Kontrola rizika – činnosti na implementáciu rozhodnutí manažmentu rizika (ISO Guide 73).

Hodnotenie rizika – porovnanie odhadnutého rizika s danými kritériami rizika pri použití kvantitatívnych alebo kvalitatívnych kritérií na určenie závažnosti rizika.

Identifikácia rizika – systematické použitie informácií na identifikáciu potenciálnych zdrojov poškodenia (nebezpečenstiev), ktoré sa vzťahujú na otázku o riziku alebo opis problému.

Manažment (riadenie) rizika – systematická aplikácia politiky, procedúr a postupov riadenia kvality na úlohy určenia, kontrola, komunikácie a preskúmania rizika.

Zníženie rizika – činnosti zamerané na zníženie pravdepodobnosti výskytu poškodenia a závažnosti tohoto poškodenia.

Preskúmanie rizika – preskúmanie alebo monitoring výstupu/výsledkov procesu manažmentu rizika, ktoré berie do úvahy (ak je to vhodné) nové poznatky a skúsenosti s rizikom.

Závažnosť – miera možných dôsledkov nebezpečenstva.

Dotknutá strana – každá osoba, skupina alebo organizácia, ktorá môže ovplyvniť, byť ovplyvnená, alebo si uvedomuje, že je ovplyvnená rizikom. Tvorcovia rozhodnutia tiež môžu byť dotknutou stranou. Pre účely týchto pokynov primárnou dotknutou stranou sú pacienti, odborníci v zdravotníctve, riadiace orgány a priemysel.

Trend – štatistický termín, ktorý sa vzťahuje na smer alebo stupeň zmeny rôznych subjektov.

8. Odkazy

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 (preklad David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339

Doplnok I: Metódy a nástroje manažmentu rizika

Cieľom tohto doplnku je poskytnúť všeobecný prehľad a odkazy na niektoré primárne nástroje, ktoré sa môžu použiť v riadení rizika kvality v priemysle a regulačnými orgánmi. Odkazy sú zahrnuté ako pomôcka na získanie väčších poznatkov a oboznámenie sa s podrobnosťami o určitom nástroji. Tento zoznam nie je vyčerpávajúci. Je dôležité uvedomiť si, že ani jeden nástroj alebo súbor nástrojov nie je použiteľný v každej situácii, kde sa používa postup riadenia kvality rizika.

I.1. Základné metódy, ktoré pomáhajú riadeniu rizika

Niektoré jednoduché techniky všeobecne používané na štruktúraciu riadenia rizika prostredníctvom usporiadania údajov a uľahčovania rozhodnutia:

- vývojové diagramy,
- kontrolné listy,
- procesné mapy,
- diagramy príčiny a dôsledku (tiež nazývané Ishikawa diagramy alebo „fish bone“ diagramy).

I.2. Analýza spôsobov a následkov porúch (FMEA – Failure Mode Effects Analysis)

FMEA (pozri IEC 60812) zabezpečuje hodnotenie potenciálnych spôsobov porúch v procesoch a ich pravdepodobný vplyv na výstupy a/alebo realizáciu produktu. Len čo sú stanovené spôsoby porúch, zníženie rizika môže byť použité na elimináciu, ovládnutie, zníženie alebo kontrolu možných porúch. FMEA sa spolieha na zvládnutie procesu a produktu. Metodicky FMEA rozkladá analýzu komplexného procesu na zvládnutelné kroky. Je to silný nástroj na sumarizáciu dôležitých spôsobov porúch, faktorov spôsobujúcich tieto poruchy a pravdepodobných následkov týchto porúch.

Potenciálne oblasti využitia

FMEA sa môže využiť pri stanovení prioritných rizík a monitorovaní efektivity činností kontroly rizika.

FMEA sa môže aplikovať na prístroje a zariadenia a môže byť použitá na analýzu výrobných operácií a jej účinok na produkt alebo proces. Identifikuje prvky/operácie v rámci systému, ktoré ho robia ohrozeným. Výstup/výsledky FMEA sa môžu použiť ako základ na riešenie alebo ďalšiu analýzu, prípadne na usmernenie rozmiestnenia zdrojov.

I.3. Analýza spôsobov, následkov a kritickosti porúch (FMECA – Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)

FMEA môže byť rozšírená tak, že zahŕňa preskúmanie stupňa závažnosti dôsledkov, príslušnú pravdepodobnosť ich výskytu a jeho detekovateľnosť, tým sa stáva analýzou spôsobov, následkov a kritickosti porúch (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA; pozri IEC 60812). Aby sa mohla vykonať takáto analýza, musia sa určiť špecifikácie produktu alebo procesu. FMECA môže identifikovať miesta, kde môžu byť pre minimalizáciu rizík vhodné doplňujúce preventívne opatrenia.

Potenciálne oblasti využitia

Aplikácia FMECA vo farmaceutickom priemysle by sa mohla využiť pri chybách a rizikách spojených s výrobnými procesmi; avšak nielen tu. Výstupom FMECA je relatívne „skóre“

rizika pre každý spôsob poruchy, ktoré sa používajú na klasifikáciu spôsobov na báze relatívneho rizika.

I.4. Analýza „stromu“ poruchy (FTA – Fault Tree Analysis)

Analýza „stromu“ poruchy (FTA) je prístup, ktorý predpokladá zlyhanie funkčnosti produktu alebo procesu. Tento nástroj hodnotí systémové (alebo subsystémové) chyby, ale môže kombinovať rôzne príčiny zlyhania identifikáciou reťazca príčin. Tieto výsledky sú znázornené na obrázku vo forme „stromu“ chybných postupov. Na každom stupni „stromu“ sú opísané kombinácie chybných postupov logickými operátormi (A, ALEBO, atď.). FTA je založený na odbornom porozumení procesu, aby boli identifikované príčinné faktory.

Potenciálne oblasti využitia

FTA sa môže využiť na určenie smeru, ktorý vedie k základnej príčine zlyhania. FTA sa môže použiť na preskúmanie sťažností alebo odchýlok s cieľom úplne pochopiť ich základnú príčinu a zabezpečiť, že plánované zlepšenia úplne vyriešia problém a nebudú viesť k ďalším problémom (tj. že riešenie jedného problému nespôsobí ďalší problém). Analýza „stromu“ poruchy je efektívny nástroj na hodnotenie toho, ako rôzne faktory pôsobia na daný problém. Výstup z FTA zahŕňa vizuálne znázornenie chybných postupov. Je užitočný tak pre stanovenie rizika, ako aj pre vývoj monitorovacích programov.

I.5. Analýza nebezpečenstva a kritické kontrolné body (HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points)

HACCP je systematický, proaktívny a preventívny nástroj na zabezpečenie kvality, spoľahlivosti a bezpečnosti produktu (pozri WHO Technical Report Series No 908, 2003 Doplnok 7). Je to štruktúrovaný prístup, ktorý aplikuje technické a vedecké princípy pri analýze, hodnotení prevencii a kontrole rizika alebo nežiaduceho dôsledku nebezpečenstva spôsobeného návrhom, vývojom, výrobou a použitím produktov.

HACCP pozostáva z týchto 7 krokov:

- (1) urobiť analýzu nebezpečenstva a identifikovať preventívne oparenia pre každý krok procesu;
- (2) určiť kritické kontrolné body;
- (3) stanoviť kritické limity;
- (4) zaviesť systém na monitorovanie kritických kontrolných bodov,
- (5) určiť nápravné opatrenia, ktoré majú byť prijaté ak monitoring ukáže, že kritické kontrolné body nie sú v stave kontroly;
- (6) zaviesť systém, ktorý potvrdí, že systém HACCP pracuje efektívne;
- (7) zaviesť systém uchovávanía záznamov.

Potenciálne oblasti využitia

HACCP sa môže využiť na identifikáciu a riadenie rizík spojených s fyzickým, chemickým a biologickým nebezpečenstvom (vrátane mikrobiologickej kontaminácie). HACCP je najvýhodnejšia, ak zvládnutie procesu a produktu je dostatočne komplexné na to, aby podporilo identifikáciu kritických kontrolných bodov. Výstup HACCP analýzy je informácia riadenia rizika, ktorá napomáha monitorovaniu kritických bodov nie len vo výrobnom procese, ale aj v iných fázach životného cyklu.

I.6. Analýza nebezpečnosti a prevádzkyschopnosti (HAZOP – Hazard Operability Analysis)

HAZOP (pozri IEC 61882) je založená na teórii, ktorá predpokladá, že rizikové udalosti sú spôsobené odchýlkami od návrhu alebo od výroby. Je to systematická tvorivá technika nových myšlienok na identifikáciu nebezpečenstiev, ktorá používa tzv. „vodiace slová“. „Vodiace slová“ (napr. nie, viac, iný ako, súčasť, atď.) sú aplikované na príslušné parametre (napr. kontaminácia, teplota), aby umožnili identifikovať možné odchýlky od normálneho použitia alebo zámerov návrhu. Analýza často využíva tím pracovníkov s odbornými znalosťami, v oblasti navrhovania procesu alebo produktu a jeho aplikácie.

Potenciálne oblasti využitia

HAZOP sa môže aplikovať na výrobné procesy vrátane mimozdrojovej výroby a formulácie ako aj na „upstream“ dodávateľov, prístroje a zariadenia pre liečivé substancie a lieky. Pôvodne sa vo farmaceutickom priemysle využívala na hodnotenie rizík pre bezpečnosť procesu. Ako v prípade HACCP, výstupom z analýzy HAZOP je zoznam kritických operácií pre riadenie rizika. Toto napomáha pravidelnému monitorovaniu kritických bodov vo výrobnom procese.

I.7. Predbežná analýza nebezpečnosti (PHA – Preliminary Hazard Analysis)

PHA je nástroj analýzy založený na aplikácii predchádzajúcich skúseností alebo poznatkov o nebezpečnosti na identifikáciu budúcich nebezpečenstiev, nebezpečných situácií a udalostí, ktoré môžu spôsobiť poškodenie, ako aj na určenie pravdepodobnosti výskytu pre danú činnosť, zariadenie, produkt alebo systém. Nástroj pozostáva z nasledovných krokov: 1. identifikácia možností, že príde k rizikovej udalosti, 2. kvalitatívne hodnotenie rozsahu možnej škody alebo ujmy na zdraví, ktorú môže spôsobiť, 3. zodpovedajúca klasifikácia nebezpečnosti použitím kombinácie závažnosti a pravdepodobnosti výskytu a 4. identifikácia možných nápravných opatrení.

Potenciálne oblasti využitia

PHA sa môže využiť pri analýze existujúcich systémov alebo určovaní prioritných nebezpečenstiev tam, kde okolnosti zabráňujú použitiu obsiahlejších techník. Môže sa použiť pre produkt, proces a návrh zariadenia, ako aj na hodnotenie typov nebezpečenstiev pre všeobecný typ produktu, triedu produktu a nakoniec pre špecifický produkt. PHA sa najviac využíva na začiatku vývoja projektu, keď je málo informácií o detailoch návrhu alebo výrobných procedúrach; takže často bude predchádzať ďalšie štúdie. Nebezpečenstvá identifikované v PHA sa posudzujú ďalšími nástrojmi riadenia rizika, ktoré sú uvedené v tejto sekcii.

I.8. Klasifikácia a filtrácia rizika

Klasifikácia a filtrácia rizika je nástroj na porovnanie a klasifikáciu rizík. Klasifikácia rizika v komplexných systémoch si väčšinou vyžaduje hodnotenie mnohých rôznych kvantitatívnych a kvalitatívnych faktorov pre každé riziko. Nástroj zahŕňa rozdelenie základnej rizikovej otázky na toľko komponentov, ako je to potrebné na zachytenie faktorov obsiahnutých v riziku. Tieto faktory sú skombinované do jedného relatívneho skóre rizika, ktoré sa môže potom použiť na klasifikáciu rizík. „Filtre“ vo forme akostných faktorov alebo hraníc pre skóre rizika sa môžu použiť na vymeranie alebo upravenie klasifikácie rizika pre ciele riadenia alebo politiky.

Potenciálne oblasti využitia

Klasifikácia a filtrácia rizika sa môže použiť pri určení prioritných výrobných miest pre inšpekciu/audit regulačných orgánov alebo priemyslu. Metódy klasifikácie rizika sú čiastočne nápomocné v situáciách, keď portfólio rizík a základných dôsledkov, ktoré majú byť riadené je rôzne a ťažko porovnateľné pri použití jedného nástroja. Klasifikácia rizika je užitočná, keď manažment potrebuje hodnotiť kvantitatívne i kvalitatívne stanovené riziká v rámci toho istého organizačného rámca.

I.9. Podporné štatistické prostriedky

Štatistické nástroje môžu podporiť a pomôcť riadeniu rizika kvality. Umožňujú efektívne stanoviť údaje, pomáhajú pri určovaní významnosti súborov údajov a napomáhajú spoľahlivejšiemu rozhodovaniu. Uvádzame zoznam niektorých základných štatistických nástrojov, ktoré sa všeobecne používajú vo farmaceutickom priemysle:

- (i) kontrolné tabuľky, napríklad:
 - kontrolné tabuľky akceptácie (pozri ISO 7966),
 - kontrolné tabuľky s aritmetickým priemerom a výstražnými limitmi (pozri ISO 7873),
 - tabuľky celkových súčtov (pozri ISO 7871),
 - Shewhartove kontrolné tabuľky (pozri ISO 8258),
 - váhový pohyblivý priemer,
- (ii) návrh experimentov (DOE – Design of Experiments),
- (iii) histogramy,
- (iv) tabuľky Pareto,
- (v) analýza procesnej kapacity.

Doplnok II: Potenciálne využitie riadenia rizika kvality

Zámerom tohto Doplnku je identifikovať možné využitie princípov a nástrojov riadenia rizika kvality pre priemysel a regulačné orgány. Avšak výber konkrétnych nástrojov riadenia rizika úplne závisí od špecifických podmienok.

Tieto príklady sú uvedené na ilustráciu a len navrhujú možné využitie riadenia rizika kvality. Zámerom tohto Doplnku nie je vytvoriť nové očakávania, ktoré by prevyšovali platné regulačné požiadavky.

II.1. Riadenie rizika kvality ako súčasť integrovaného riadenia kvality

Dokumentácia

Preskúmať súčasnú interpretáciu a aplikáciu regulačných očakávaní (požiadaviek).

Určiť vhodnosť štandardných pracovných postupov, smerníc, atď. a/alebo zdokonaľiť ich obsah.

Školenie a vzdelávanie

Určiť vhodnosť vstupných/alebo priebežných školení založených na vzdelávaní, skúsenostiach a pracovných návykoch zamestnancov, ako aj na periodickom vyhodnocovaní predchádzajúcich školení (tj. jeho efektívnosti).

Identifikovať školenia, skúsenosti, kvalifikáciu a fyzické schopnosti, ktoré umožňujú personálu vykonávať operácie spoľahlivo a bez nežiaduceho vplyvu na kvalitu produktu.

Chyby kvality

Poskytnúť základ identifikácie, hodnotenia a komunikácie možného dopadu na kvalitu pri podozrení na chybu kvality, sťažnosť, trend, odchýlku, preskúmanie, výsledok mimo špecifikácie, atď.

Napomôcť komunikácii rizika a stanoviť príslušné činnosti na určenie závažných chýb kvality, v spolupráci s regulačnými orgánmi (napr. stiahnutie).

Audit/Inšpekcia

Určiť frekvenciu a rozsah auditov, interných aj externých, berúc do úvahy faktory, ako sú:

- existujúce právne požiadavky,
- celkový stav súladu s požiadavkami a história spoločnosti alebo zariadenia,
- rozsah činností riadenia rizika kvality spoločnosti,
- komplexnosť prevádzky,
- komplexnosť výrobného procesu,
- komplexnosť produktu a jeho terapeutický význam,
- počet a závažnosť chýb kvality (napr. stiahnutie),
- výsledky predchádzajúcich auditov/inšpekcií,
- významné zmeny v budovách, prístrojoch, procesoch, riadiacom manažmente,
- skúsenosti s výrobou produktu (napr. frekvencia, objem, počet šarží),
- výsledky testov oficiálnych kontrolných laboratórií.

Periodické preskúmanie

Vybrať, zhodnotiť a interpretovať trendové výsledky údajov v rámci preskúmania kvality produktu.

Interpretovať údaje z monitoringu (napr. podporiť posúdenie vhodnosti revalidácie alebo zmien vo vzorkovaní).

Zmenové riadenie/zmenová kontrola

Riadiť zmeny založené na nových poznatkoch a informáciách, ktoré pribudli vo farmaceutickom vývoji a počas výroby.

Zhodnotiť vplyv zmien na dostupnosť finálneho produktu.

Zhodnotiť vplyv zmien v zariadení, prístrojoch, materiáli, výrobnom procese alebo v technických transferoch na kvalitu produktu.

Určiť vhodné opatrenia, ktoré predchádzajú implementáciu zmeny, napr. doplnkové testovanie, (re)kvalifikácia, (re)validácia alebo komunikácia s regulačnými orgánmi.

Kontinuálne zlepšovanie

Napomôcť kontinuálne zlepšovanie v procesoch počas životného cyklu produktu.

II.2. Riadenie rizika kvality ako súčasť regulačných procesov

Inšpekčné a posudzovateľské činnosti

Pomôcť s alokáciou prostriedkov vrátane napríklad plánovania a frekvencie inšpekcií, intenzity inšpekcie a posudzovania (pozri sekciu „Audity“ v Doplnku II.1).

Hodnotiť závažnosť napr. chýb kvality, možných stiahnutí a zistených nedostatkov.

Určiť vhodnosť a typ následných post-inšpekčných regulačných opatrení.

Hodnotiť informácie predložené priemyslom vrátane informácií o farmaceutickom vývoji.

Hodnotiť dôsledky navrhovaných variácií a zmien.

Identifikovať riziká, ktoré majú byť komunikované medzi inšpektormi a posudzovateľmi, aby umožnili lepšie pochopiť, ako sa môžu riziká kontrolovať (napr. parametrické prepúšťanie, procesná analytická technológia (PAT)).

II.3. Riadenie rizika kvality ako súčasť vývoja

Navrhnuť kvalitný produkt a jeho výrobný proces, dôsledne splniť plánovanú produkciu výrobku (pozri ICH Q8).

Rozšíriť poznatky o výrobe produktu o široký okruh vlastností materiálov (napr. rozmiestnenie veľkosti častíc, obsah vlhkosti, prietokové vlastnosti), možnosti spracovania a procesné parametre.

Posúdiť kritické vlastnosti surovín, rozpúšťadiel, účinných farmaceutických zložiek (API), vstupných materiálov, excipientov alebo obalových materiálov.

Určiť príslušné špecifikácie, identifikovať kritické parametre procesu a určiť výrobné kontroly (napr. použitie informácií z farmaceutických vývojových štúdií, ktoré sa vzťahujú na klinický význam vlastností kvality a schopnosť kontrolovať ich počas výroby).

Znížiť variabilitu vlastností kvality:

- znížiť chyby produktu a materiálu,
- znížiť výrobné chyby.

Posúdiť potrebu doplnkových štúdií (napr. bioekvivalencia, stabilita), ktoré sa vzťahujú na zvýšený a technologický transfer).

Využiť koncepciu návrhového priestoru („design space“) (pozri ICH Q8).

II.4. Riadenie rizika kvality pre zariadenia, vybavenie a služby

Návrh zariadenia/vybavenia

Určiť príslušné zóny pri navrhovaní budov a zariadení, napr.

- tok materiálu a personálu,
- minimalizácia kontaminácie,
- opatrenia na ničenie škodcov,
- prevencia zmiešania („mix-up“),
- otvorené verzus zatvorené zariadenie,
- čisté miestnosti verzus izolátorové technológie,
- vyhradené alebo oddelené zariadenia/ vybavenie.

Určiť vhodné kontaktné materiály produktu pre prístroje a kontajnery (napr. výber nehrdzavejúcej ocele, tesnenia, mazadlá).

Určiť príslušné služby (napr. para, plyny, zdroj energie, stlačený vzduch, kúrenie, ventilácia a klimatizácia (HVAC), voda).

Určiť patričnú preventívnu údržbu pre pridružené prístroje (napr. inventúra potrebných náhradných dielov).

Hygienické aspekty v zariadeniach

Chrániť produkt pred environmentálnymi nebezpečenstvami, vrátane chemického, mikrobiologického a fyzikálneho nebezpečenstva (napr. určenie vhodného oblečenia, záležitosti hygieny).

Chrániť životné prostredie (napr. personál, ktorý môže spôsobiť skříženú kontamináciu) pred nebezpečenstvami spojenými s vyrábaným produktom.

Kvalifikácia zariadenia/vybavenia/služieb

Určiť oblasť a rozsah kvalifikácie zariadení, budov, a výrobných prostriedkov a/alebo laboratórných prístrojov laboratórných (vrátane riadnych kalibračných metód).

Čistenie zariadenia a environmentálna kontrola

Diferencovať plány a rozhodnutia založené na zamýšľanom použití (napr. viac- verzus jednoúčelové, šaržová verzus kontinuálna výroba).

Určiť príslušné (stanovené) limity validácie čistenia.

Kalibrácia/ preventívna údržba

Stanoviť príslušné plány kalibrácie a údržby.

Počítačový systém počítačmi riadené prístroje

Vybrať návrh počítačového hardvéru a softvéru (napr. modulový, štruktúrovaný, odolnosť voči poruchám).

Určiť rozsah validácie, napr.:

- identifikácia kritických parametrov výroby,
- výber požiadaviek a dizajnu,
- preskúmanie kódov,
- rozsah testovania a testovacích metód,
- spoľahlivosť elektronických záznamov a podpisov.

II.5. Riadenie rizika kvality ako súčasť riadenia materiálov

Posúdenie a hodnotenie dodávateľov a zmluvných výrobcov

Zabezpečiť celkové hodnotenie dodávateľov a zmluvných výrobcov (napr. audity, dohody o kvalite dodávateľa).

Vstupné materiály

Posúdiť rozdiely a možné riziká kvality spojené s variabilitou vstupných materiálov (napr. vek, spôsob syntézy).

Použitie materiálov

Stanoviť, či je možné použiť materiál v karanténe (napr. pre ďalšie vnútorné spracovanie).

Určiť vhodnosť opakovania výrobného procesu (reprocessing), prepracovania (reworking), použitia vrátených výrobkov.

Skladovanie, organizácia presunov a distribučné podmienky

Posúdiť vhodnosť opatrení na zabezpečenie údržby náležitých podmienok skladovania a transportu (napr. teplota, vlhkosť, dizajn kontajnera).

Určiť dopad odchýlok v podmienkach skladovania a transportu na kvalitu produktu (napr. riadenie chladiacej reťaze) v spojení s inými ICH smernicami.

Udržiavať infraštruktúru (napr. schpnosť zabezpečiť správne prepravné podmienky, dočasné skladovanie, zaobchádzanie s nebezpečnými materiálmi a kontrolovanými látkami, colné

odbavenie).

Poskytnúť informácie na zabezpečenie dostupnosti liekov (napr. klasifikácia rizík pre dodávateľský reťazec).

II.6. Riadenie rizika kvality ako súčasť výroby

Validácia

Identifikovať oblasť a rozsah verifikačných, kvalifikačných a validačných činností (napr. analytické metódy, procesy, prístroje a čistiace metódy).

Určiť rozsah následných činností (napr. vzorkovanie, monitoring a revalidácia).

Odlíšiť kritické a nekritické kroky procesu, aby sa pomohlo návrhu validačnej štúdie.

Vzorkovanie a testovanie počas procesu

Zhodnotiť frekvenciu a rozsah kontrolného testovania počas procesu (napr. zdôvodniť znížené testovanie v podmienkach dokázanej kontroly).

Zhodnotiť a zdôvodniť použitie procesných analytických technológií (PAT) v spojení s parametrickým prepúšťaním a s prepúšťaním v reálnom čase.

Plánovanie výroby

Určiť vhodné plánovanie výroby (napr. zoradenie vyhradených, kampaňovitých a súbežných výrobných procesov).

II.7. Riadenie rizika kvality ako súčasť laboratórnej kontroly a stabilitných štúdií

Výsledky mimo špecifikácie

Identifikovať potenciálne základné príčiny a nápravné opatrenia počas prešetrenia výsledkov mimo špecifikácie.

Obdobie retestovania/expiračná doba

Zhodnotiť vhodnosť skladovania a testovania medziproduktov, excipientov a vstupných materiálov.

II.8. Riadenie rizika kvality, ako súčasť balenia a označovania

Návrh obalov

Navrhnuť sekundárny obal na ochranu primárne zabaleného produktu (napr. zabezpečiť autentickosť produktu, čitateľnosť označenia).

Výber uzáverového systému kontajnera

Určiť kritické parametre uzáverového systému kontajnera.

Kontroly označenia

Navrhnuť procedúry na kontrolu označenia, ktoré sú založené na možnosti zmiešania (mix-up) zapríčineného rôznymi označeniami produktu, vrátane rôznych verzií toho istého štítku.