

Note informative sulla nuova Linea Guida AFI: L'Analisi del Rischio e le sue applicazioni nel settore farmaceutico

Oggi per Analisi del Rischio si intende una metodologia per approcciare i problemi inerenti lo sviluppo del prodotto e del processo necessaria a realizzarlo ivi comprese le tematiche connesse con l'utilizzo finale

Parole chiave: Analisi del Rischio • Industria farmaceutica • Tecniche di Analisi • Esempi applicativi

L. Sabatini
Lesatec Srl - Opera - MI

Introduzione

All'ultimo simposio AFI è stato presentato il volume IV contenente le linee guida AFI sulle Buone Pratiche di Fabbricazione. Il primo capitolo del volume è dedicato alla analisi del rischio ed alle sue applicazioni nel settore farmaceutico. Questa linea guida, già editata nel 2006 e qui presentata nella sua prima revisione, rappresenta il contributo italiano più tangibile e specifico ai nuovi orientamenti emersi nel 2004 con la pubblicazione, da parte della Food and Drug Administration, della linea guida "cGMP per il 21° secolo: un approccio basato sull'analisi del rischio". Orientamenti che hanno portato alla pubblicazione da parte della ICH (International Conference on Harmonisation) delle linee guida Q8 "Quality by design (Pharmaceutical Development)", Q9 "Quality Risk Management" e Q10 "Pharmaceutical Quality System", attualmente recepite sia dall'EMA che da FDA, tant'è che il nuovo Annex 20 dell'EU GMP coincide con la linea guida Q9 dell'ICH.

Prendendo spunto da queste pubblicazioni e tenendo conto delle reali esigenze degli operatori, il gruppo di studio interdisciplinare, composto da progettisti, utilizzatori ed esperti dell'analisi del rischio, l'ha strutturata secondo un percorso didattico che dovrebbe condurre il lettore con continuità dalle nozioni fondamentali fino alle applicazioni vere e proprie. Il percorso formativo è stato suddiviso in capitoli, sia dedicati ad argomenti propedeutici definiti, che alle applicazioni ritenute didatticamente utili. Essi, inoltre, sono stati dotati di sufficienti ridondanze nozionistiche, per lo meno nelle intenzioni degli estensori, tali da permetterne la comprensione individuale a coloro che già conoscono la materia. A questi capitoli fanno da corollario l'introduzione, il glossario ed alcune appendici di richiamo di nozioni tecniche pertinenti.

Attenzione particolare è stata posta nell'uso del lessico, perché il diffondersi di queste tecniche nei più svariati settori ha fatto fiorire una serie di terminologie "similari" ma talvolta concettualmente contrastanti.

Quello che viene messo in forte evidenza, è che l'analisi del rischio non è solo un insieme di varie tecniche, ma è una metodologia per l'approccio ai problemi inerenti lo sviluppo del prodotto e del processo necessario a realizzarlo ivi comprese le tematiche connesse con l'utilizzo finale. Ovvero che è una metodologia che impone di tener sempre presenti i problemi connessi all'affidabilità e qualità della produzione, alla disponibilità delle risorse, alla sicurezza del personale e dell'ambiente obbligando ad individuare e controllare gli eventi salienti attraverso la misura dei loro parametri caratteristici. Viene inoltre ribadito che oltre ad essere un potente strumento per la progettazione, quando applicata all'analisi delle deviazioni di produzioni, è utilizzabile anche per l'individuazione delle nuove criticità che le originano, favorendo quindi l'introduzione di nuove tecnologie o procedure di produzione e di controllo per fronteggiare i nuovi rischi emersi.

Cura particolare è stata posta nel mettere in luce questa sua caratteristica che gli permette di avere una valenza strategica nel processo decisionale aziendale in quanto le linee di sviluppo non potranno prescindere da una formalizzazione dei risultati da perseguire basata su di un rischio, sia economico che qualitativo, accettabile.

Altro forte punto di attenzione è stato posto sulla necessità di un'accurata definizione degli obiettivi che ci si pone e dell'inevitabile identificazione del rischio perseguibile in funzione dei vari eventi pericolosi ipotizzabili e dei relativi danni conseguenti. Il corollario di ciò, fermamente messo

in evidenza nella linea guida, è che realizzazioni eseguite secondo lo "stato dell' arte" o al "meglio delle tecnologie disponibili" non potranno più essere qualificate se prive dell'identificazione e soddisfacimento del rischio ritenuto accettabile

I contenuti della linea guida

Inizialmente vengono chiariti alcuni concetti base che sunteggiamo direttamente dalla linea stessa.

Sistema di Produzione: "... *apparato organizzato che permette la trasformazione di beni in altri beni per mezzo del processo di produzione*"



Fig. 1 Schema sistema di produzione

Processo: "... *insieme di attività che coinvolge persone, macchine, materie prime e componenti in una successione di eventi concatenati tra loro dove ogni evento è causa di quello successivo ed effetto di quello precedente*"

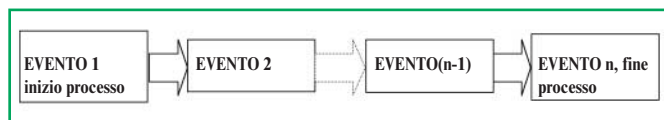


Fig. 2 Schema processo di produzione

Evento: "... *un accadimento che può essere:*

- Previsto** nel processo di produzione, per esempio le fasi di pesatura, trasporto, utilizzo o predisposizione attrezzature, controlli etc;
- Imprevisto** nel processo, quali la rottura di un flacone, l'arresto di una macchina, l'aumento o diminuzione della portata di aria etc. In questo caso possono essere generati altri eventi conseguenti che possono essere positivi, neutri, oppure negativi. In linea di principio un evento imprevisto comunque genera insicurezza e ritardi legati alla sua identificazione e quindi è da considerare negativo indipendentemente dalle conseguenze. Tale tipo di evento nel seguito verrà indicato genericamente come "evento dannoso" o "guasto" in quanto indicativo di una potenziale situazione pericolosa."

Come evidenziato nella introduzione, particolare cura viene posta nelle definizioni di base per poter costruire un linguaggio comune accurato e preciso. Ad esempio per il Rischio si ha: "Indicando con "X_i" la misura degli effetti non desiderati aventi come causa scatenante l'evento imprevisto "i", evento dannoso o guasto, e "P_i" la sua pro-

babilità di accadimento, si definisce rischio connesso con tale evento il valore espresso dal prodotto:

$$R_i = P_i X_i$$

In linea di principio come "effetto" di un evento dannoso si devono considerare le sue conseguenze misurabili denominate "entità del danno" o "severità".

Stessa attenzione viene posta nella definizione di "catena incidentale o scenario" quale sequenza di eventi connessi con il guasto iniziale di un componente (evento dannoso) che causerà il mal funzionamento di altri componenti e l'intervento o meno di sistemi di regolazione e di sicurezza che possono portare o meno al danno misurabile. Una rappresentazione del concetto di scenario desunta dalla linea guida, con i possibili rischi connessi, è riportata in Fig. 3.

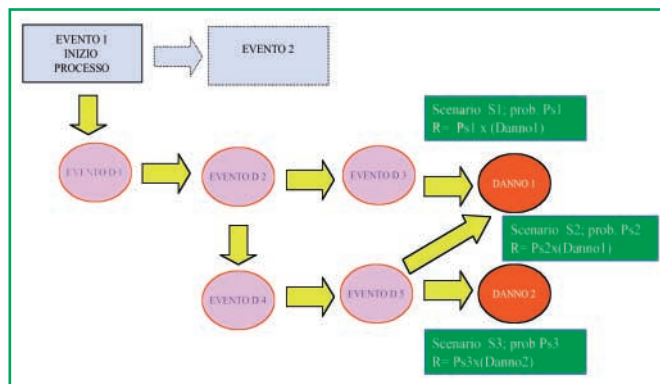


Fig. 3 Sequenze incidentali o scenari

È proprio la conoscenza dello scenario che permette di definire quale azione è da intraprendere per limitare il rischio al valore ritenuto accettabile. Questo aspetto, di particolare importanza nell'analisi del rischio, viene giustamente evidenziato nella linea guida in quanto un'analisi deve permettere di definire qual è la migliore strategia possibile per ridurre a livelli accettabili gli effetti di un evento indesiderato. Il risultato dell'analisi dovrà quindi essere proprio quello di indicare il contenuto delle tre tipiche azioni: *prevenzione, attenuazione, protezione*.

Viene ribadito il fatto che una definizione operativa ed informativa del rischio, per permettere ai progettisti, ai gestori ed agli esperti per la sicurezza di agire effettivamente per ridurlo, deve rispondere alle tre domande fondamentali :

- Quali sequenze di eventi "S" (catene incidentali) trasformano un pericolo in un effettivo danno?
- Qual è la probabilità "P_s" di ognuna di queste sequenze?
- Quali sono le conseguenze "X_i" di ogni evento dannoso originario?

Ma per una azione veramente efficace, vista la molteplicità delle possibili applicazioni, occorre:

- avere conoscenze specifiche e complete del sistema da analizzare;

- avere competenze tecniche specifiche sull'analisi del rischio;
- saper formulare ipotesi su qualsiasi guasto, errore umano, evento esterno che possa provocare un danno o difetto.

Per questi motivi l'attività di analisi, specie per impianti complessi, deve essere un'attività di gruppo e interdisciplinare. In definitiva essa viene indicata come un'attività da integrare nella progettazione, gestione e controllo dei sistemi produttivi.

Un interessante punto di riflessione che viene introdotto riguarda la valenza strategica che scaturisce dalle tre azioni possibili prima introdotte.

Ammettiamo di avere fatto la nostra analisi su di un impianto di produzione in sterile di parenterali considerando il rischio di contaminazione biologica dei flaconi prodotti. Sicuramente le azioni di prevenzione, consistenti nelle specifiche di area, di macchine, procedure di produzione, pulizia, sterilizzazione ecc, saranno state definite per il conseguimento del risultato atteso. Parimenti le azioni di attenuazione (controlli in linea, quarantena in attesa di svincolo da Q.C.) o ritiro (contenimento) saranno state programmate. Se l'impianto non ha margini ulteriori di sviluppo, qualsiasi variazione in aumento della produttività o di riduzione del rischio accettabile sancito dagli organi di controllo, lo renderanno obsoleto. Questo può essere evitato se nella fase di progetto si sanno lasciati sufficienti margini per aumentare le azioni di prevenzione ed attenuazione. Ciò molte volte implica cambiare l'impostazione degli impianti di produzione, non necessariamente il costo, in base ad una visione *strategica* dello sviluppo del mercato.

Un importante aspetto evidenziato, è rappresentato dalla definizione dei criteri di accettazione del rischio a partire dal classico criterio di Farmer: " $R \leq 1$ ", fino ad arrivare ai moderni criteri qualitativi basati sulle matrici cromatiche. In Fig. 4 viene mostrato il criterio di Farmer, che oramai ha

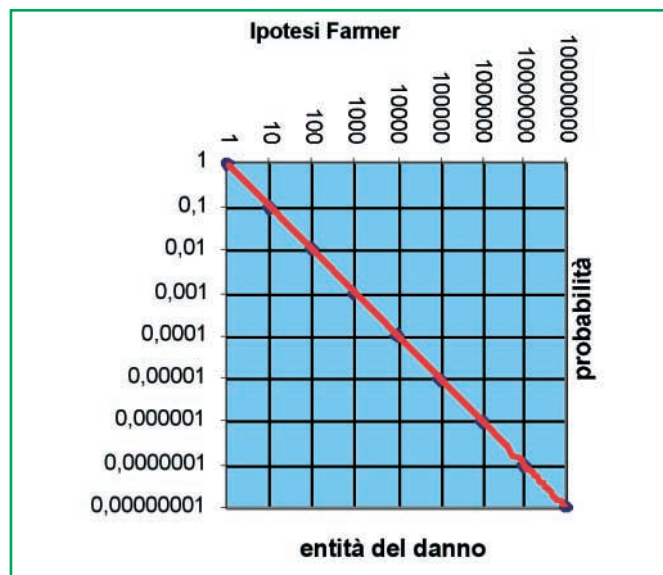


Fig. 4 Criterio di Farmer

solo valore storico, ma dal quale, nella linea guida, vengono dedotti i criteri qualitativi oggi frequentemente usati. Difatti moltiplicando nella Fig. 4 le probabilità per 10^8 , otteniamo il diagramma di Fig. 5.

Da tale diagramma è assai semplice ricavare le moderne matrici di valutazione del rischio quali quella utilizzata nel metodo FMECA: basta sostituire i valori in ascissa ed in ordinata con i rispettivi logaritmi e rendere lineari le scale degli assi come mostrato in Fig. 6.

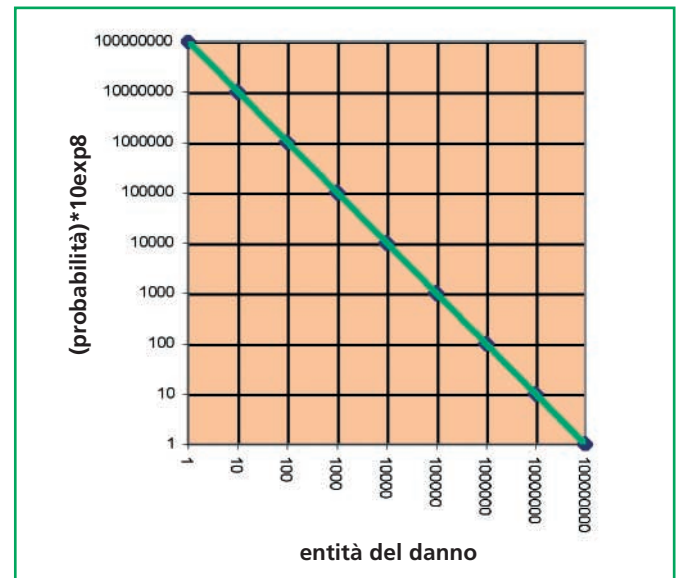


Fig. 5



Fig. 6

È da notare che con questa trasformazione le ordinate della matrice sono realmente legate alla probabilità dell'evento, anche se non la rappresentano, mentre il rischio calcolato tramite il prodotto riga per colonna (probabilità per entità del danno) è solo intuitivamente legato al rischio effettivo come definito in quanto il rischio effettivo si ottiene sommando in ogni casella i valori di riga e di colonna.

Se lo facciamo per le caselle tagliate dalla diagonale notiamo che ogni casella è contraddistinta dal valore costante di "8" che è l'equivalente del rischio accettabile "1" nel nuovo sistema considerato. Questo è un aspetto indubbiamente interessante che mostra il legame teorico tra il rischio qualitativo al suo valore concettuale. Per inciso è da considerare che questo diverso modo di valutazione rende più flessibile la definizione dei criteri di accettabilità e lega in modo migliore il rischio alla sua percezione istintiva. Infatti viene posto giustamente in risalto che in vece di un unico valore (P*X) potranno essere assegnati dei campi di accettabilità basati sia su valori numerici massimi del prodotto riga-colonna che diagonali al disotto delle quali stare. Inoltre le caselle lungo la diagonale sono caratterizzate da valori dei prodotti massimi nella zona centrale e minimi in prossimità degli assi, ovvero sia gli eventi a bassa probabilità che quelli a bassa severità sono contraddistinti dai numeri più piccoli in accordo con la percezione istintiva del pericolo che essi comportano.

Ricordiamo che nelle valutazioni qualitative usualmente si parla di Criticità (CR), in sostituzione del rischio, valutata dal prodotto:

$$CR = P \times G$$

con: P = Possibilità e G = Gravità

Inoltre sovente la "possibilità" viene indicata come "probabilità" e la "criticità" come rischio, anche se i significati non sono equivalenti. In tempi recenti, per queste applicazioni, al posto della Criticità è stato introdotto più correttamente l'acronimo IPR che sta ad indicare il:

"Indice di Priorità del Rischio" (RPN: risk priority number).

In Fig. 7, tratta dalla linea guida, è mostrata una estensione della matrice di valutazione riportata nella Fig. 6 nella quale ai valori del prodotto riga-colonna è stata associata

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 10 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 9 | 9 | 18 | 27 | 36 | 45 | 54 | 63 | 72 | 81 | 90 |
| 8 | 8 | 16 | 24 | 32 | 40 | 48 | 56 | 64 | 72 | 80 |
| 7 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 |
| 6 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
| 5 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 |
| 4 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 |
| 3 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
| 2 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 |
| 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Fig. 7 Matrice cromatica

una scala cromatica. L'aspetto interessante, in questi casi, risiede nel fatto che si riesca a stabilire la corretta posizione degli eventi nella matrice, ovvero che probabilità maggiori siano effettivamente connesse ad eventi più frequenti. Inutile ribadire che l'esperienza specifica gioca un ruolo importante nelle valutazioni qualitative, tanto che viene considerato presupposto fondamentale, affinché una valutazione possa essere ritenuta significativa, che essa venga eseguita da una squadra di esperti sia nelle metodiche che nel processo in analisi.

Gestione dei rischi nella produzione di farmaci

Dato il settore di indirizzo della Guida, una parte di essa è dedicata alla gestione dei rischi nella produzione dei farmaci secondo quanto riportato nella ICH Q9 dalla quale vengono mutuati alcune parti quali lo schema applicativo diviso in 4 blocchi (stima del rischio, controllo del rischio, comunicazione del rischio e revisione del rischio) ed il diagramma esplicativo mostrato in Figura 8. Interessanti sono le attività preliminari che devono essere svolte per avviare e pianificare il processo di analisi. Esse devono includere le azioni per:

- definire il danno e/o il rischio, incluso l'identificazione dei rischi potenziali. Solo se il problema in questione è ben definito sarà possibile predisporre un opportuno strumento di gestione e ricercare le informazioni necessarie;
- raccogliere informazioni documentali e i dati sul rischio, danno o impatto sulla salute umana, rilevanti per la sua valutazione;
- definire come i poteri decisionali useranno le informazioni, le valutazioni e le conclusioni;

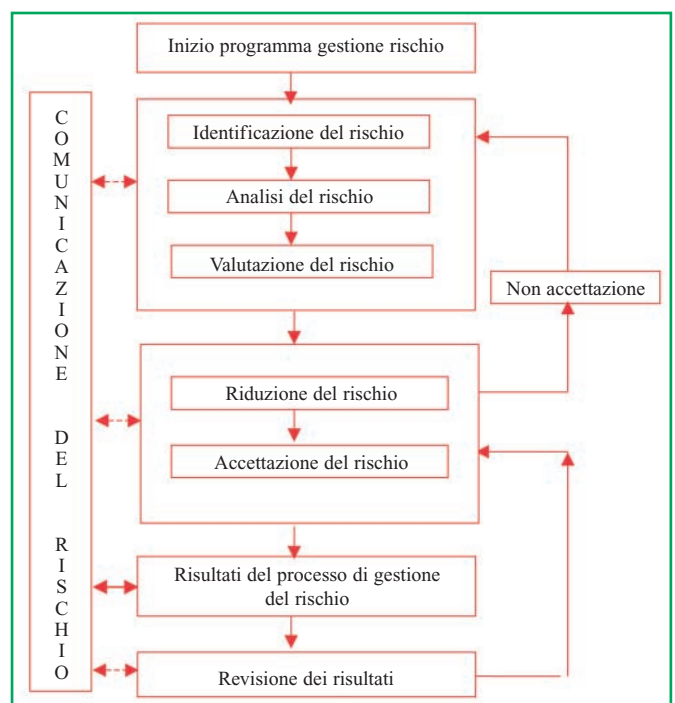


Fig. 8 Diagramma di flusso per la gestione del rischio

- identificare un team ed un leader (responsabile) e le risorse necessarie;
- specificare un programma temporale e i documenti necessari per il processo. Ovviamente, per quanto concerne la stima del rischio vengono inoltre forniti i rudimenti delle tecniche di analisi più in uso (corredati di esempi esplicativi), quali:
 - Process/System Checklists (Liste di controllo di processo/sistema)
 - HAZOP- Hazard and Operability Analysis (Analisi di pericolo e funzionalità)
 - FTA - Fault Tree Analysis (Analisi dell'albero dei guasti)
 - ETA - Event Tree Analysis (Analisi dell'albero degli eventi)
 - FMEA-FMECA - Failure Modes, Effects, and Criticality Analysis (Analisi dei modi di guasto, effetti e criticità)
 - HACCP - Hazard Analysis of Critical Control Points (Analisi dei pericoli e punti critici di controllo)

La parte sicuramente più interessante, dal punto di vista didattico, è però rappresentata dal capitolo 4 dedicato alle applicazioni notevoli. Difatti, tra gli altri, vengono illustrati due esempi che permettono di:

- comprendere le finalità strategiche della analisi del rischio, indipendentemente dalle tecniche il cui uso è spesso fuorviante;
- illustrare le modalità di adeguamento del modello di rischio ipotizzato, ovvero come gestire il rischio, in funzione dei dati di esercizio degli impianti e sulle "misure" eseguite in campo (deviazioni, contaminazioni, misure di fall-out, ecc);
- illustrare le possibilità di sviluppo degli impianti di processo insita nella modellizzazione scelta.

Il tutto, nel primo esempio, facendo fondamentalmente riferimento solo alla teoria di base dell'analisi del rischio, per rimarcare la valenza concettuale, e, nel secondo esempio, alla tecnica FAT per ricavare la metodica per gli adeguamenti tecnici e gestionali dei singoli impianti che compongono un processo produttivo.

Questo ultimo tipo di analisi dovrebbe essere fatta per ogni "Deviazione" (Top Event) dei valori dei parametri ritenuti critici per il conseguimento della qualità finale.

Applicazione della teoria di base dell'Analisi del Rischio

Per inciso il primo esempio concerne la definizione funzionale, tecnologica ed architettonica di un reparto dedicato alla ripartizione in sterile di un farmaco.

L'analisi proposta parte da due dati fondamentali:

- la quantità di prodotto
- il limite di accettazione

In funzione di questo e delle linee guida sulla buona pratica di fabbricazione dei farmaci è stato quindi definito il criterio di accettazione del rischio secondo la metodologia di Farmer:

$$\sum (n_i) \cdot [(P_{s_i} \cdot (10000))] \leq 1$$

n = indice di molteplicità per lo scenario "i"

e calcolato il rischio per ogni possibile scenario ipotizzato partendo dalle definizioni teoriche. Il tipo di analisi illustrato permette, inoltre, di sviluppare ulteriormente l'impianto nell'ipotesi di un richiesto aumento della produttività o di più stringenti limiti di accettazione qualitativi.

Ovvero essa fornisce le indicazioni e definisce le azioni da intraprendere per il conseguimento dell'obiettivo fondamentale di un impianto di produzione:

permettere di produrre sempre più e sempre meglio

Il tutto impostato in modo da evidenziare che una strategia di successo per un impianto di produzione nasce in fase di progetto concettuale, in quanto che è in questa fase che occorre prevedere gli scenari del rischio possibile e come adeguarli in funzione delle esigenze evolutive della produzione. Sono questi scenari che costituiscono il DNA dell'impianto ai fini della produzione in qualità.

Applicazione tecnica FAT

L'esempio FAT analizza invece il caso di un superamento della concentrazione di particolato in ambiente, durante la produzione. Questo è uno dei parametri utilizzati per il calcolo della probabilità di contaminazione nell'esempio teorico. L'analisi eseguita, che comporta l'identificazione di tutte le cause iniziali ivi comprese quelle legate agli operatori, permette la conoscenza accurata di tutti gli scenari di guasto possibili connessi con il progetto, il controllo, la gestione, la manutenzione e di conseguenza permette di valutare il numero di indisponibilità/anno per la garanzia del mantenimento della qualità prevista. Occorrerà quindi prevedere la misurazione dei parametri, definiti con la FTA od altre tecniche, che individuano l'insorgere di tali cause in modo che il rischio per la qualità si trasformi in rischio di mancata produzione.

Conclusioni

Riteniamo che una lettura, anche superficiale, della linea guida sia indubbiamente interessante per tutti coloro che si trovano a dover operare a vario titolo e livello nel settore farmaceutico. Questo perché da essa si evince, comunque, che il rischio non è qualcosa di aleatorio legato a sensazioni di pericolo ma bensì uno strumento analitico di indagine che permette già in fase di progetto concettuale di predefinire i requisiti, o specifiche, a cui l'intera installazione dovrà sottostare affinché il processo produttivo dia i risultati strategici predefiniti.

Bibliografia

A guide to Hazard and Operability Studies" ICI and Chemical Industries Associations Ltd. (1977)

Kletz, T.A. "Hazop and Hazan – Identifying and Assessing Process Industry Hazards" Institution of Chemical Engineers

SAE J 1739 (QS9000) "Potential Failure Mode and Effects analysis (FMEA) Reference Manual: AIAG"

BASELINE ISPE VOL. 5 "Commissioning and Qualification" (FMEA) a)GAMP 4 Guide ISPE "Validation of automated systems" - Appendix M3 December 2001

Codex Alimentarius

CDHR Documents (Medical Devices) n° 1.4.21 "HACCP" (www.fda.gov)

CDHR Documents (Medical Devices) n° 1.4.22 "HACCP Inspections" (www.fda.gov)

DHR Documents (Medical Devices) n° 1.4.23 "HACCP, Quality System Regulation, ISO 13485 Comparison Chart" (www.fda.gov)

WHO Technical report series 908 "Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations" 37th report (2003)

Journal of GxP Compliance "Applying HACCP Principles to Aseptic Processing" - Luglio 2004 - Volume 4, N°4

NUREG-0492 "Fault Tree Handbook" - U.S. Nuclear Regulatory Commission

E. Zio "Definition of risk" Corso di lezioni presso il Politecnico di Milano

M. Mazzini "Corso di sicurezza ed analisi del rischio" Università degli Studi di Pisa, Facoltà di Ingegneria

T.H. Wonnacott- R.J. Wonnacott "Introduzione alla statistica" A cura di Ornello Vitali, Franco Angeli Editore/Scienze sociali

EU Guideline to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinari Use

FDA - Pharmaceuticals cGMPs for the 21st century. A risk-based approach

ISO 14644-1/2/3/4/5

Summary

Per ulteriori informazioni segnare sull'apposito tagliando il n. 1