

Dylematy podczas przeglądu zarządzania ryzykiem – próba odpowiedzi na pytanie, dlaczego mamy te same przepisy, podobne procesy a różne oceny i kontrole ryzyka

introl
automatyka

Monika Wolańczyk
Starszy Specjalista ds Walidacji

Wszystkie posiadane przez firmy farmaceutyczne udokumentowane procesy zarządzania ryzykiem w jakości wymagają co najmniej przeglądu i w zależności od jego wyniku – wdrożenia zmian, w celu potwierdzenia zgodności z ICH 9 (R1), który zaczyna obowiązywać od lipca 2023 roku. Z doświadczenia prowadzenia wielu takich procesów oceny ryzyka, kluczem do sukcesu jest klasyfikacja ryzyka według ustalonej matrycy pomagającej identyfikować poziom ryzyka (dotkliwość i prawdopodobieństwo wystąpienia) oraz jego wykrywalności w ramach odpowiednio ustalonej strategii kontroli. Matryca stanowi centrum i lubię ją nazywać sercem procesu zarządzania ryzykiem. Dobrze przygotowana matryca jest kluczem, który zapewni prawidłowy wynik procesu zarządzania ryzykiem. Jej wartość jest tym większa, gdy w swoich kryteriach uwzględnia oraz wykazuje prawidłowo poziom niepewności i zwraca wyniki ujawniające np. subiektywność zgromadzonej, niskiej jakości wiedzy o procesie lub produkcie czy niekompletności danych. Wyznacza w ten sposób obszary do pracy i doskonalenia.

Celem zarządzania ryzykiem – nie wolno go tracić podczas całego procesu – jest naukowe i praktyczne podejście służące podejmowaniu uzasadnionych, prawidłowych decyzji.

Wytwórca farmaceutyczny działa zgodnie z szeregiem wymagań prawnych i branżowych w interesie bezpieczeństwa i jakości produktu dostarczanego pacjentom.

Istota samej oceny dotyczy rodzaju i wielkości ryzyka, jakie jest akceptowalne, aby poniósł je pacjent podczas stosowania leku w terapii.

Poziomy akceptowalnego ryzyka dla tego samego produktu firmy ustalają wewnętrznie i nie ma możliwości aby były takie same i się od siebie niestety nie różniły.

Różnice w poziomie akceptowalnego ryzyka.

Założmy w naszych rozważaniach, że mamy dwie firmy farmaceutyczne produkujące ten sam produkt leczniczy w podobnym procesie. Standardy farmakopealnych monografii są te same, podobieństwo na poziomie dokumentacji i weryfikacji potwierdzone przez Urząd Rejestracji PL, WMiPB wydający pozwolenia. Jednak podejście w jednej z organizacji optuje za zwiększeniem zysku kosztem ograniczeń w strategii kontroli. Firma jest skłonna akceptować większe ryzyko niższego poziomu zapewnienia zgodności z wymaganiami, aby podnieść zyski, ograniczając kontrole i nakłady w stosunku do zgodności z GxP (tabela 1).

Ustawianie priorytetu biznesowego produkcji nad ryzykiem jakości powoduje wiele trudnych sytuacji. Odwrócenie tej zależności też nie jest rozwiązaniem. Może powodować przerost kosztów i pogorszyć niepotrzebnie kondycję finansową wytwórcy. Rozwiązaniem, w mojej opinii, jest podejście i rozpatrywanie jakości jako integralnej części procesu wytwarzania. Uwzględniając koszty metod i strategii kontroli powinniśmy się skupić na optymalizacji stosowanych sposobów dostarczania dowodów, że produkt jest pod kontrolą.

Priorytet ryzyka biznesowego, a ryzyko jakości produktów leczniczych powinno być oceniane równocześnie i matryca

powinna uwzględniać koszty wykrycia lub niewykrycia błędów oraz wad, jak i koszty stosowanych środków kontroli. Prowadzi to do podejmowania odpowiedzialnych decyzji. Nie wolno ulegać iluzji wynikającej ze sposobu księgowania i rozdzielania kosztów jakości od kosztów produkcji. Produkcja bez kontroli jakości grozi nie tylko pacjentom, ale również stabilnemu utrzymaniu firmy farmaceutycznej.

Od początku zapisuj i włącz cykl życia zarządzania ryzykiem – decyzja podejmowana jest na dany czas oraz na dany moment.

Jest bardzo trudno dokumentować wstecznie ocenę ryzyka. Pamiętaj: „Wejdiesz dwa razy do tej samej rzeki, tylko woda w niej będzie inna”, jak mawiał grecki filozof Heraklit z Efezu – „Panta rhei”, – wszystko przemija. Proces udokumentowania zarządzania ryzykiem nie może czekać. Jest wysoce frustrujące dla pracowników w organizacji oczekiwanie z zatwierdzeniem pierwotnej wersji oceny ryzyka i modyfikowanie otwartej 1. edycji, czyli obniżanie ryzyka na podstawie gromadzonej wiedzy i danych dokumentu z doświadczeń, bez zatwierdzenia jej pierwszej wersji. Cierpi na tym integralność danych i nie możemy udokumentować działań obniżających wstępnie stwierdzone ryzyka, czyli de facto zarządzania ryzykiem w czasie. Ponadto, są sytuacje, gdy nasze dane z wykonanego doświadczenia wygenerują nowe ryzyka lub podnoszą wstępną ocenę w pewnych aspektach z niskiego do wysokiego poziomu.

Jest niezmiernie ważne, w jakim momencie ocena jest robiona i ma ścisły związek z czasem oraz poziomem wiedzy, na podstawie którego podejmowana jest decyzja.

Wzrost wiedzy na temat zagrożeń oraz kompletowanie dowodów z upływem czasu sprawia, że poziom ryzyka ewoluuje i to w kierunku jego zmniejszania, ale również zwiększania w czasie.

Kolejny problem wynika z faktu, że po zakończeniu i zatwierdzeniu danej wersji oceny, bez względu na to, czy osoby wykonujące ocenę zarejestrują to, czy nie – podstawy do podjętych i udokumentowanych decyzji ulegają zmianom w czasie. Z tego powodu należy ustalić sposób monitorowania zmienności danych źródłowych branych do oceny, ich kategoryzacji pod kątem wielkości wpływu oraz podejmowanie przeglądu zidentyfikowanych ryzyk. Czy to zrobimy, czy nie – to nasze podstawy oceny ryzyka zmieniają się.

Przekonywanie się o tym post factum jest mocno stresujące dla zespołów wykonujących ocenę ryzyka i opracowujących strategię kontroli. Dowiadujemy się o tym, gdy wystąpi odchylenie, awaria, incydent. Pada wtedy wiele uwag krytycznych w stylu, że można to było przewidzieć. W mojej opinii przewidywalność jest wprost proporcjonalna do dostępności i znajomości procesu oraz produktu.

W tabeli oceny ryzyka warto jest wprowadzić kolumny dokumentujące wiedzę o produkcie lub procesie wynikającą z działań w fazie projektowej oddzielnie od działań w fazie produkcyjnej,

do której przechodzimy po zakończeniu walidacji prospektywnej i transferu technologii. Kolejną fazą jest monitoring i śledzenie trendów krytycznych parametrów jakościowych i procesowych.

Dlatego przystępując do pierwszej oceny ryzyka warto pamiętać, że to nie jest jednorazowe wydarzenie.

Wymagane jest, aby ustalić częstotliwość i sposoby dostępu do aktualizowanych w miarę upływu czasu ocen.

Przykłady:

Przeglądu wymagają raporty toksykologiczne – stanowiące podstawę ustalania poziomów dopuszczalnych limitów pozostałości w walidacji czyszczenia, szczególnie substancji o wąskim indeksie terapeutycznym z wykazanym działaniem toksycznym. Raporty dostarczają wartość PDE (ADE), która jest używana przy obliczaniu dopuszczalnej pozostałości substancji na powierzchni urządzeń. Wyniki nowszych badań toksykologicznych mogą wpłynąć zarówno na obniżenie, jak i podwyższenie tej wartości, np. poprzez wykonanie

„**Matryca stanowi centrum i lubię ją nazywać sercem procesu zarządzania ryzykiem**”

R₁ I₁ S₁ K₅

badan wskazujących na niższą toksyczność niż wstępnie zakładana. Po ich uwzględnieniu możliwa jest zmiana o połowę wartości z 10 na 5 lub nawet 2 w mianowniku równania do obliczania wartości PDE (ADE).

Innym źródłem badania poprawności wykonanej oceny i źródłem danych są rejestry odchyłeń oraz ilość i skuteczność wdrażanych postępowań CAPA czy rejestry reklamacji. W ocenie ryzyka używamy prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia i jeśli określiliśmy je np. na niskim poziomie, a nasz rejestr reklamacji wskazuje na często występującą wadę jakościową, to należy zmienić prawdopodobieństwo występowania wady i dokonać zmian w przyjętej strategii kontroli. Wtedy zauważymy, jak w praktyce ułatwia to nam zarządzanie ryzykiem i podejmowanie decyzji w organizacji. Podejmowane decyzje będą dzięki temu bardziej spójne rozpoczynając od decyzji zakupu materiałów wyjściowych.

Wzrost wiedzy na temat zagrożeń oraz kompletowanie dowodów z upływem czasu sprawia, że poziom ryzyka ewoluuje i to w kierunku jego zmniejszania, ale również zwiększania w czasie

Komunikacja ryzyka

Rozpatrując zmienną jakość materiałów wyjściowych i ich wpływ możemy zaobserwować, jak ważne jest informowanie wewnątrz firmy wszystkich zainteresowanych tym, jak oceniane ryzyka są zarządzane. Często na początku jakość danej dostawy zgodnej ze specyfikacją, ale nie najwyższej jakości, pozwala przewidzieć, jakie problemy wystąpią na produkcji wydłużając choćby jej czas, obniżając wydajność ze względu na zwiększony odrzut materiału lub produktu. Produkcja nie może być w takim przypadku wskazywana jako jedynie odpowiedzialna. Po rozpatrzeniu sytuacji i ocenie dowodów, w/w problemy nie wynikają ze złej organizacji pracy tylko z odpowiedzialnej organizacji pracy. Produkcja zastosowała stałą ustaloną i prawidłową strategię kontroli, aby pacjent otrzymał produkt o powtarzalnej jakości. Warto mieć tę świadomość, a z pewnością poprawi to relacje i atmosferę wielu spotkań w firmach farmaceutycznych. Dział produkcji nie może obniżyć kryteriów akceptacji i poziomów kontroli.

Poziom akceptowalnego ryzyka jest bardziej strategiczny i pozwala na podejmowanie spójnych decyzji na różnych poziomach organizacyjnych, a także jakie ryzyko możemy akceptować, a jakie odrzucić.

Firmy farmaceutyczne wyznaczają ryzyka dla pacjenta czy dla biznesu?

Przy tworzeniu matrycy wyznaczane są granice według tolerancji ponoszenia ryzyka.

Dotkliwość przedstawiona w tabeli 1 odpowiada spełnianiu wymagań zgodności dwóch przykładowych firm amerykańskich.

Tabela 1. Porównanie poziomu dotkliwości i zdarzeń na przykładzie dwóch różnych firm farmaceutycznych

DOTKLIWOŚĆ – poziom wpływu dotkliwości	Company A Niższy poziom	Company B Wyższy poziom
Drobny – pomniejszy	Brak obserwacji z inspekcji/audytowe obserwacje	Brak lub tylko ustne obserwacje z inspekcji /audytowe obserwacje
Umiarkowany – średni	Ustne obserwacje w toku inspekcji	Pisemne obserwacje z inspekcji (FDA 483)
Poważny	Pisemne obserwacje (FDA 483)	List ostrzegawczy
Ciężki	List ostrzegawczy	Ugoda z Nadzorem
Krytyczny	Ugoda z Nadzorem lub utrata Zezwolenia	Utrata Zezwolenia

Co modyfikuje nasze oceny, czyli tolerancja ryzyka

Tolerancja ryzyka rozpatrywana jest na poziomie zmienności w stosunku do osiągnięcia określonego celu i mierzona w tych samych jednostkach, które używane są do pomiaru powiązanego celu. Jest taktiką w kierowaniu lub stosowaniem strategii w sytuacji alarmowej albo przy przekroczeniu tzw. limitu działania, aby zapobiec dalszej eskalacji błędu procesu.

Tolerancja ryzyka jest bardziej podatna na zmiany w zależności od okoliczności. Inna jest nasza tolerancja na podejmowanie ryzyka w sytuacji kryzysowej niż w warunkach normalnych.



W warunkach normalnych udokumentowane bezpieczeństwo i skuteczność produktów leczniczych na podstawie badań klinicznych, przy udokumentowanym i określonym poziomie gotowości do ponoszenia ryzyka przez właściciela produktu, jest zatwierdzone poprzez wydanie Pozwolenia. Decyzje URPLW MiPB odpowiadają tolerancji ryzyka, które zostało zidentyfikowane i ocenione w fazie badawczo-rozwojowej cyklu życia produktu przed rutynową produkcją zgodnie z ICH Q10. Specyfikacja produktu jest zbiorem kryteriów akceptacji ryzyka. Należy pamiętać, że zakres rozszerzania tolerancji ryzyka niespełniania tych wymagań przez produkt może być jedynie rozszerzany w sposób przemysłowy w oparciu o polityki, normy, przepisy i wytyczne obowiązujące w GxP. Wprowadzają one ograniczenia i określają, w jakich warunkach jakie decyzje należy podjąć. Procedury, SOP-y oraz wymagania prowadzą, do określonych działań i oczekiwanych rezultatów.

Firmy farmaceutyczne w przytaczanym przykładzie mogą na wyższym lub niższym poziomie akceptować ryzyko w odniesieniu do bezpieczeństwa dostarczanych produktów i nadzorowanych procesów. Tu mamy matryce ryzyka dwóch firm w odniesieniu do bezpieczeństwa pacjenta i skuteczności produktu.

Tabela 2A. Matryca ryzyka przy wyższej tolerancji ryzyka przez firmę

	Nieprawdopodobny	Mają prawdopodobny	Prawdopodobny	Przypuszczalny	Częsty
Krytyczne					
Ciężki					
Poważny					
Umiarkowany – średni					
Drobny – pomniejszy					

Tabela 2B. Matryca ryzyka przy niższej tolerancji ryzyka przez firmę

	Nieprawdopodobny	Mają prawdopodobny	Prawdopodobny	Przypuszczalny	Częsty
Krytyczne					
Ciężki					
Poważny					
Umiarkowany – średni					
Drobny – pomniejszy					

Dodatkowo, w warunkach specjalnych w przypadku produktów leczniczych i wyrobów medycznych organy regulacyjne podejmują decyzje, np. wydając pozwolenie warunkowe na użycie produktów leczniczych lub wyrobów medycznych o nie w pełni udokumentowanym bezpieczeństwie ze względu na stan zagrożenia zdrowia publicznego.

Warunki specjalne dla firmy mogą wynikać z innych pobudek, jak np. z dużej konkurencji na rynku farmaceutycznym i kondycji finansowej, nacisku na zwiększanie zysku. Jest to działanie obniżające bezpieczeństwo i skuteczność terapii pacjenta.

Zespół a ryzyko – my a ryzyko

Obiektywizacji naszych ocen służy praca zespołowa. Zarządzania ryzykiem nie wykona prawidłowo jedna osoba, a multidyscyplinarny zespół. Pracę zespołu usprawniają i podnoszą na wyższy poziom

trafności ocen wspólne szkolenia dotyczące narzędzi wykorzystywanych do oceny ryzyka. Szkolenia pozwalają na zrozumienie potrzeb pozostałych interesariuszy w procesie produkcji i kontroli, a samym zainteresowanym można wyjaśnić, czemu służą ich działania i jak dalej pracują zebrane przez nich dane. Ważne, aby szkolenia były prowadzone przez osoby z dużym doświadczeniem prowadzenia/dokonywania oceny ryzyka towarzyszącej na różnych etapach cyklu życia produktu i procesu oraz systemów pomocniczych – dostarczających media, systemów skomputeryzowanych, linii produkcyjnych, materiałów wyjściowych itp.

W zespole oceniającym ryzyko występują często dyskusje, przy polaryzacji i różnicowanym poziomie gotowości na ponoszenie ryzyka.

Nie możemy pomijać dotkliwości ponoszenia konsekwencji, gdy dane ryzyko wystąpi przez konkretne działy czy osoby w firmie, jak np. Osoby Wykwalifikowane (QP).



Obiektywizm a Subiektywizm

Postawę prezentowaną wobec ryzyka przez poszczególne osoby można określić jako otwartą, elastyczną, ostrożną, minimalistyczną oraz niechętną. Podział ten wynika z klasyfikacji opartej na czterech kategoriach: posiadanej filozofii w odniesieniu do ryzyka, tolerancji w stosunku do niepewności, czym kierujemy się dokonując wyboru, oraz zdolności do kompromisu. Z tego powodu, postrzeganie ryzyka przez poszczególne osoby może być różne przy tych samych danych i poziomie wiedzy.



Postawa wobec ponoszenia ryzyka

otwarta

elastyczna

ostrożna

minimalistyczna

niechętna

Ryzyko powinno być oceniane obiektywnie ze względu na dobro pacjenta.

Dodatkowo, na poziomie osobistym możemy różnie podchodzić do akceptowania i tolerancji ryzyka.

Warto zwrócić uwagę, jak zachowujemy się, gdy ograniczenia są narzucane zewnętrznie – nie ufamy im i z założenia mamy ograniczone zaufanie oraz mniejszą tolerancję na akceptację ryzyka. Sytuację tę dobrze znamy z okresu pandemii i obowiązku szczepień czy noszenia maseczek.

Inaczej, gdy sami podejmujemy decyzje i obiektywizm przegrywa z subiektywną oceną, np. gdy decydujemy się palić papierosy czy nie zachować dozwolonej prędkości (stosowanie szkodliwych używek, jak np. palenie papierosów o udokumentowanym działaniu rakotwórczym, w tym nitrozoamin czy przekraczanie dozwolonej prędkości przez kierowców na niebezpiecznych odcinkach drogi przy ograniczonej zakrętem widoczności).

Podsumowanie

1. Różnice w matrycach oceny między firmami wynikają z różnej tolerancji ryzyka na poziomie zarządu firmy, multidyscyplinarnego zespołu oraz poszczególnych osób.
2. Obiektywizm oceny ryzyka opieramy na dobrym przygotowaniu danych wejściowych w celu podejmowania najlepszych decyzji w danym momencie. Przeanalizujemy scenariusze problemów i środki zaradcze, aby to nie problem nami zarządzał, ale abyśmy to my zarządzali i zapobiegali problemom poprzez odpowiednio dobrane środki kontroli i analizy aktualnych danych.
3. Zarządzanie ryzykiem to narzędzie, które nie jest panaceum na wszystkie bóle. W zależności od tego, jakie dane, znajomość procesu, wiedza oraz kompetencje będą nam towarzyszyć podczas korzystania z niego, taki poziom rozwiązań i pożytek z jego używania uzyskamy.

Bibliografia:

1. What Are Risk Appetite & Risk Tolerance In Pharma & Medical Devices? James Vesper, Ph.D., MPH, Med Devices On line, 23 luty 2022.
2. ICH Guideline Q9(R1) Quality Risk Management 18.01.2023

Urządzenia myjące GMP dla przemysłu farmaceutycznego



Systemy czyszczące IWT są opracowywane zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi i normami, a proces walidacji zapewnia, że urządzenie spełnia najwyższe wymagania użytkownika.

Odpowiednia inżynieria z idealnym dostosowaniem wydajności, czasu i kosztów, w połączeniu z kompleksowym zestawem usług, pozwalają nam zapewnić bezpieczne, powtarzalne i niezawodne wyniki czyszczenia.



Contact Parts Washer



IBCs & Contact Parts Washer



High Pressure Washer