

Pokyny pro správnou výrobní praxi

Platnost od: 26. července 2023

Part III Pokynů pro SVP – Q9 ŘÍZENÍ RIZIK PRO JAKOST

Předmluva a rozsah působnosti

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

Pokyn ICH Q9 (R1) k řízení rizik pro jakost

Krok 5

Předání výboru CHMP	06. prosince 2021
Přijetí výborem CHMP	16. prosince 2021
Zveřejnění k veřejné konzultaci	16. prosince 2021
Lhůta pro podání připomínek	15. března 2022
Konečné přijetí výborem CHMP	26. ledna 2023
Datum vstupu v platnost	26. července 2023

Q9(R1)

Historie dokumentu

Kód	Historie	Datum
Q9	Schválení řídicím výborem v rámci kroku 4 a doporučení pro přijetí třem regulačním orgánům ICH.	9. listopadu 2005

Revize Q9

Kód	Historie	Datum
Q9(R1)	Potvrzení členy shromáždění ICH v rámci kroku 2 a zveřejnění k veřejné konzultaci (dokument ze dne 18. listopadu 2021).	18. listopadu 2021
Q9(R1)	Přijetí regulačními členy shromáždění ICH v rámci kroku 4.	18. ledna 2023
Q9(R1)	Menší typografické opravy na straně 16	26. ledna 2023

OBSAH

1. ÚVOD	3
2 ROZSAH	4
3 PRINCIPY QRM	4
4 OBECNÝ PROCES QRM	5
4.1 ODPOVĚDNOSTI	6
4.2 ZAVEDENÍ PROCESU QRM	6
4.3 POSOUZENÍ RIZIK	6
4.4 KONTROLA RIZIK	7
4.5 KOMUNIKACE RIZIK	7
4.6 PŘEZKOUMÁNÍ RIZIKA	8
5 METODIKA ŘÍZENÍ RIZIK	8
5.1 FORMÁLNOST (OBSAŽNOST) PŘI QRM	9
5.2 ROZHODOVÁNÍ ZALOŽENÉ NA POSOUZENÍ RIZIK	10
5.3 ŘÍZENÍ A MINIMALIZACE SUBJEKTIVITY	11
6 INTEGRACE QRM DO ČINNOSTÍ PRŮMYSLU A REGULATORNÍCH AUTORIT	11
6.1 ÚLOHA QRM PŘI ŘEŠENÍ RIZIK DOSTUPNOSTI PRODUKTŮ VYPLÝVAJÍCÍCH Z PROBLÉMŮ JAKOSTI/VÝROBY	12
7 DEFINICE	13
8 REFERENCE	15
PŘÍLOHA I: METODY A NÁSTROJE QRM	16
I.1 ZÁKLADNÍ METODY USNADŇUJÍCÍ ŘÍZENÍ RIZIK	16
I.2 ANALÝZA FMEA (FAILURE MODE EFFECTS ANALYSIS)	16
I.3 ANALÝZA FMECA (FAILURE MODE, EFFECTS AND CRITICALITY ANALYSIS)	16
I.4 ANALÝZA FTA (FAULT TREE ANALYSIS)	17
I.5 ANALÝZA HACCP (HAZARD ANALYSIS AND CRITICAL CONTROL POINTS)	17
I.6 ANALÝZA HAZOP (HAZARD OPERABILITY ANALYSIS)	17
I.7 ANALÝZA PHA (PRELIMINARY HAZARD ANALYSIS)	18
I.8 KLASIFIKACE A FILTRACE RIZIK	18
I.9 PODPŮRNÉ STATISTICKÉ NÁSTROJE	19
PŘÍLOHA II: MOŽNÁ UPLATNĚNÍ QRM	20
II.1 QRM JAKO SOUČÁST DOKUMENTACE INTEGROVANÉHO ŘÍZENÍ JAKOSTI	20
II.2 QRM JAKO SOUČÁST REGULAČNÍCH ČINNOSTÍ INSPEKCE A POSUZOVÁNÍ	21
II.3 QRM JAKO SOUČÁST VÝVOJE	21
II.4 QRM PRO PROVOZY, VYBAVENÍ A INŽENÝRSKÉ SÍTĚ	22

II.5 QRM JAKO SOUČÁST SKLADOVÉHO HOSPODÁŘSTVÍ	23
II.6 QRM JAKO SOUČÁST VÝROBY	23
II.7 QRM JAKO SOUČÁST LABORATORNÍ KONTROLY A STUDIÍ STABILITY	24
II.8 QRM JAKO SOUČÁST BALENÍ A ZNAČENÍ (ETIKETOVÁNÍ)	24
II.9 QRM V RÁMCI KONTROLY DODAVATELSKÉHO ŘETĚZCE	24

1. Úvod

Principy řízení rizik se účinně uplatňují v mnoha oblastech soukromého a regulatorního sektoru, včetně oblasti financí, pojištění, bezpečnosti práce, veřejného zdraví, farmakovigilance a jsou využívány i orgány regulujícími tyto obory. Ve farmaceutickém odvětví mají zásady a rámec ICH Q9 spolu s oficiálním školicím materiálem ICH, který tento pokyn podporuje, zásadní význam pro lepší uplatňování efektivního řízení rizik pro jakost ze strany průmyslu a regulačních orgánů. Význam systémů jakosti je ve farmaceutickém průmyslu uznáván a je zřejmé, že QRM je cennou součástí efektivního systému jakosti.

Běžně je přijímána definice rizika jakožto kombinace pravděpodobnosti vzniku škody a závažnosti této škody. Nicméně je obtížné dosáhnout jednotného pohledu různých účastníků na aplikaci řízení rizik, neboť každý z nich může vnímat odlišné potencionální škody, vznik různých škod může ohodnotit odlišnou pravděpodobností a odlišným stupněm závažnosti. Subjektivita může mít kromě toho přímý dopad na efektivitu činností v oblasti řízení rizik a učiněná rozhodnutí. Proto je důležité, aby subjektivita byla kontrolována a minimalizována. Ve vztahu k léčivům, i když jsou zde různé skupiny jako jsou pacienti, lékaři, ale i průmysl či regulatorní autority, má ochrana pacientů prvořadý význam při řízení rizika pro jakost produktů a jejich dostupnost, pokud rizika týkající se dostupnosti vyplývají z problémů jakosti / výroby.

Výroba a používání léčivého přípravku, včetně jeho složek, nezbytně zahrnuje jistý stupeň rizika. Riziko pro jeho jakost je pouze jednou složkou celkového rizika. Je důležité chápat, že jakost přípravku je zajištěna na základě vhodného rozhodování založeného na posouzení rizik během celého životního cyklu přípravku tak, aby byly zachovány vlastnosti, které jsou důležité pro jakost léku (léčivého přípravku) a aby byl i nadále bezpečný a účinný.

Efektivní použití QRM může dále zajistit kvalitu léku (léčivého přípravku) pro pacienta tím, že poskytne proaktivní prostředky pro stanovení a kontrolu potencionálních problémů pro jakost během vývoje, výroby a distribuce. To zahrnuje vhodné použití analýzy kořenových příčin, která může identifikovat a řešit kořenovou příčinu (příčiny) a další příčinné faktory (např. související s lidským faktorem) těchto problémů. Proaktivní přístup ke QRM je přínosný, neboť napomáhá robustnímu designu produktů a neustálé zlepšování a má strategický význam pro dosažení efektivního farmaceutického systému jakosti. (Viz Pokyn ICH Q10 Farmaceutický systém jakosti.) Kromě toho může využití QRM zlepšit rozhodování v případě, že vyvstane problém s jakostí.

Ve fázi vývoje a v rámci validace je QRM součástí vytváření znalostí a pochopení možných scénářů rizik, aby bylo možné rozhodnout o vhodné kontrole rizik, které bude použito během fáze komerční výroby. V této souvislosti se znalosti využívají k přijímání informovaných rozhodnutí založených na posouzení rizik, k zahájení přehodnocení a ke stimulaci neustálého zlepšování. Účinné a proaktivní řízení rizik v oblasti jakosti může umožnit lepší, informovanější a včasější rozhodnutí v průběhu celého životního cyklu. To může poskytnout regulačním orgánům větší

jistotu o tom, že společnost je schopna řešit potenciální rizika a odvrátit problémy, což může pozitivně ovlivnit rozsah a úroveň přímého regulačního dohledu.

Uplatňování digitalizace a nově vznikajících technologií při výrobě a kontrole léků (léčivých přípravků) může vést ke snížení rizik, pokud jsou tyto technologie vhodné pro zamýšlené použití. Mohou však s sebou nést i další rizika, která mohou vyžadovat kontrolu. Je důležité uplatňovat QRM při designu, validaci a transferu technologií pokročilých výrobních procesů a analytických metod, pokročilých metod analýzy dat a počítačem řízených systémů.

Účelem tohoto dokumentu je nabídnout systematický přístup ke QRM, který povede k lepším, informovanějším a včasným rozhodnutím. Dokument slouží jako základní dokument či podklad, který je nezávislý na ostatních dokumentech jakosti ICH, nicméně je podporuje a doplňuje stávající praxi, požadavky, standardy a pokyny v oblasti jakosti v rámci farmaceutického průmyslu a regulačního prostředí. Konkrétně poskytuje pokyny k principům a některým nástrojům QRM, které mohou umožnit efektivnější a konsistentnější rozhodování na základě rizik, a to jak ze strany regulačních agentur, tak průmyslu, ve smyslu jakosti léčivých látek a léků (léčivých přípravků) po celou dobu životního cyklu přípravku. Záměrem dokumentu není vytvářet další nová očekávání nad rámec stávajících regulačních požadavků.

Pochopení formálnosti (obsažnosti) při QRM může vést k účinnějšímu využívání zdrojů, kdy jsou méně rizikové problémy řešeny méně formálními prostředky, čímž se uvolní zdroje pro řízení problémů s vyšším rizikem a složitějších problémů, které mohou vyžadovat vyšší míru přísnosti a úsilí. Pochopení formálnosti může rovněž podpořit rozhodování založené na posouzení rizik, kdy míra formálnosti, která se uplatňuje, může odrážet stupeň důležitosti rozhodnutí, jakož i míru existující nejistoty a složitosti.

Vhodné použití QRM může pomoci při plnění povinnosti průmyslu dodržovat regulační požadavky, nicméně této povinnosti nezbavuje ani nenahrazuje vhodnou komunikaci mezi průmyslem a regulačními agenturami. QRM by nemělo být využíváno způsobem, při němž jsou přijímána rozhodnutí, která odůvodňují praxi, která by jinak byla dle nařízení a/nebo pokynů považována za nepřijatelnou.

2 Rozsah

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

3 Principy QRM

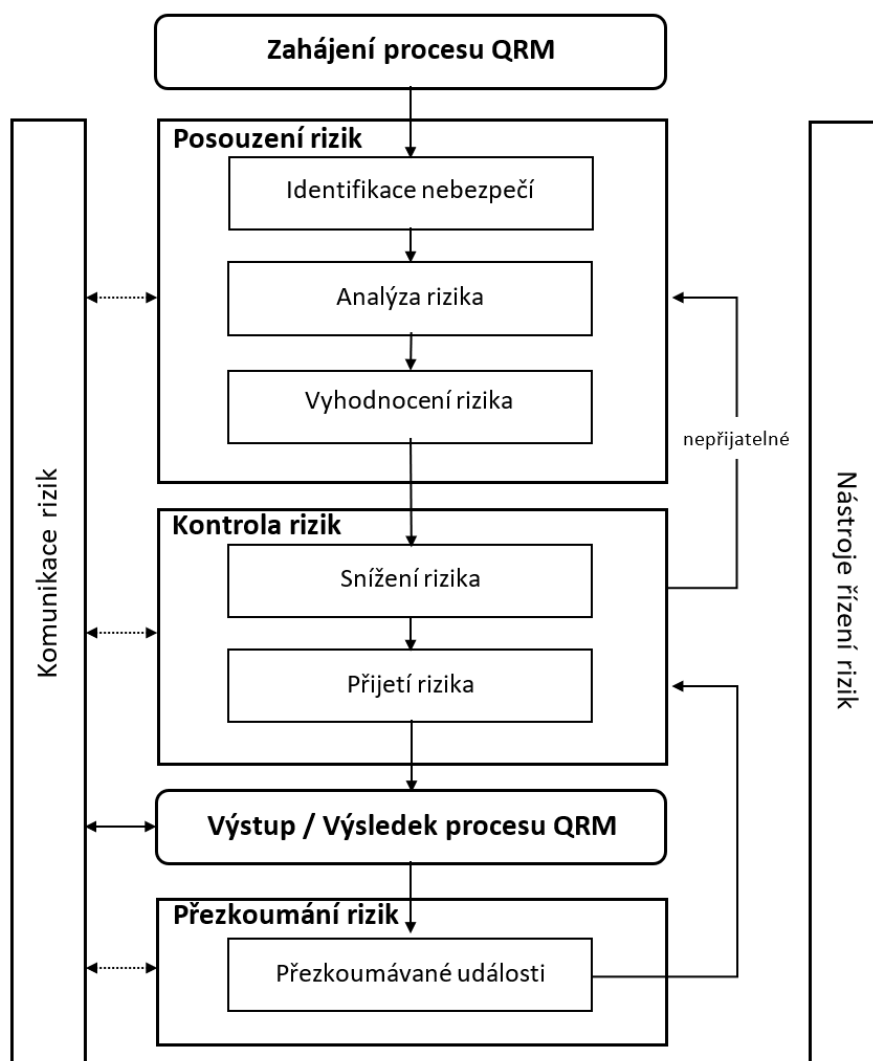
Dva základní principy QRM jsou tyto:

- vyhodnocení rizika pro jakost založené na vědeckých znalostech a v konečném důsledku spojené s ochranou pacienta. (Poznámka: Riziko pro jakost zahrnuje situace, kdy může být ovlivněna dostupnost přípravku, což může vést k ohrožení pacientů.)
- pracnost, formálnost (obsažnost) a dokumentace procesu QRM odpovídá úrovni rizika.

4 Obecný proces QRM

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

Obr. 1: Přehled typického procesu QRM



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

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

4.1 Odpovědnosti

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

Pracovníci, kteří rozhodují, by měli:

- převzít odpovědnost za koordinaci QRM v různých funkcích a odděleních své organizace,
- zajistit, aby proces QRM byl stanoven, nasazen a zhodnocen a aby byly k dispozici odpovídající zdroje a znalosti,
- zajistit, aby subjektivita v činnostech řízení rizik pro jakost byla řízena a minimalizována, aby se usnadnilo vědecky podložené spolehlivé rozhodování založené na posouzení rizik.

4.2 Zavedení procesu QRM

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

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

4.3 Posouzení rizik

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Kontrola rizik

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

Kontrola rizik by se mohla zaměřovat na následující otázky:

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

Snížení rizika se zaměřuje na procesy zmírnění nebo prevence vzniku rizika pro jakost, pokud toto překročí určenou (přijatelnou) úroveň (viz obr. 1). Snížení rizika by mohlo zahrnovat opatření vedoucí ke snížení závažnosti a pravděpodobnosti škody. Procesy, které zlepšují detekovatelnost nebezpečí a rizik jakosti lze v rámci strategie kontroly rizik také využít. Implementace opatření směřujících ke zmírnění rizika může do systému vnést nová rizika nebo zvýšit význam jiných stávajících rizik. Proto by mohlo být vhodné znovu se vrátit k posouzení rizik, aby se určily a vyhodnotily jakékoliv případné změny v rizicích po zavedení procesu snižování rizik.

Přijetí rizika představuje rozhodnutí o tom, že riziko bude akceptováno. U některých druhů škod dokonce ani nejlepší praxe QRM nemůže zcela vyloučit riziko. Za takovýchto okolností se lze shodnout, že byla uplatněna odpovídající strategie QRM a že riziko jakosti je sníženo na určenou (přijatelnou) úroveň. Tato (specifikovaná) přijatelná úroveň bude záviset na mnoha parametrech a je třeba o ní rozhodovat individuálně.

4.5 Komunikace rizik

Komunikace rizik je sdílení informací o riziku a řízení rizik mezi pracovníky, kteří rozhodují a ostatními. Strany spolu mohou komunikovat v jakékoliv fázi procesu řízení rizik (viz obr. 1: přerušované šipky). Výstup/výsledek procesu QRM by měl být vhodně sdělen a zdokumentován (viz obr. 1: nepřerušované šipky). Komunikace může zahrnovat komunikaci mezi

zainteresovanými osobami, např. regulačními orgány a průmyslem, průmyslem a pacientem, v rámci podniku, průmyslu či regulačního orgánu apod. Sdělované informace se mohou vztahovat k existenci, povaze, formě, pravděpodobnosti, závažnosti, přijatelnosti, kontrole, zacházení, detekovatelnosti či jiným aspektům rizika pro jakost. Komunikace se nemusí uskutečňovat ohledně přijetí každého rizika. Komunikace o rozhodnutích QRM mezi průmyslem a regulačními orgány může být realizována prostřednictvím stávajících kanálů, jak je uvedeno v předpisech a pokynech.

4.6 Přezkoumání rizika

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

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

5 Metodika řízení rizik

QRM podporuje vědecký a praktický přístup k rozhodování. Poskytuje dokumentované, transparentní a reprodukovatelné metody, jak dosáhnout kroků v procesu QRM na základě aktuálních znalostí o posuzování pravděpodobnosti, závažnosti a někdy detekovatelnosti nebezpečí a s nimi spojených rizik. I když detekovatelnost nemusí být u některých metod QRM samostatným faktorem, detekční kontroly jsou důležité, neboť mohou snížit pravděpodobnost vzniku škody.

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

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

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

Může být vhodné uplatnit tyto nástroje v konkrétních oblastech týkajících se jakosti léčivých látek a léčivých přípravků. Metody QRM a podpůrné statistické nástroje lze kombinovat (např.

pravděpodobnostní odhad rizik). Kombinované použití nabízí flexibilitu, která může usnadnit aplikaci principů QRM.

Stupeň přísnosti a formálnosti (obsažnosti) aplikace QRM by měl vyjadřovat dostupné znalosti a měl by odpovídat míře nejistoty, významnosti a složitosti řešeného problému.

5.1 Formálnost (obsažnost) při QRM

Formálnost (obsažnost) při QRM není binární koncepcí (tj. formální/neformální); při činnostech v oblasti QRM a to i při přijímání rozhodnutí založených na posouzení rizik, mohou být uplatňovány různé stupně formálnosti. Tímto pohledem lze formálnost považovat za kontinuum (či spektrum) sahající od nízké po vysokou.

Při určování, jak velkou formálnost je třeba uplatnit na danou činnost v oblasti QRM, lze vzít v úvahu určité faktory. Mezi ně mohou patřit například následující:

- **Nejistota:** Pojem „nejistota“ při QRM znamená nedostatek znalostí o nebezpečích, škodách a následně o souvisejících rizicích. Míra nejistoty spojená s posuzovanou oblastí rizika poskytuje informace o tom, kolik formálnosti může být zapotřebí k řízení potenciálních rizik. Systematické přístupy k získávání, analýze, uchování a šíření vědeckých informací mají zásadní význam pro získávání poznatků, které zase slouží jako podklad pro všechny činnosti v oblasti QRM. Nejistotu lze snížit prostřednictvím efektivního řízení znalostí, které umožňuje využívat nahromaděné a nové informace (interní i externí) na podporu rozhodnutí založených na posouzení rizik během celého životního cyklu přípravku.
- **Význam:** Čím důležitější může být rozhodnutí založené na posouzení rizik v souvislosti s kvalitou produktu, tím vyšší je úroveň formálnosti, která by měla být uplatněna, a tím větší je potřeba snížit míru nejistoty, která je s ní spojena.
- **Složitost:** Čím složitější je proces nebo předmětná oblast činnosti v oblasti QRM, tím vyšší je úroveň formálnosti, která by měla být použita k zajištění jakosti produktu.

Vyšší míra nejistoty, významu nebo složitosti mohou vyžadovat formálnější přístupy ke QRM za účelem řízení potenciálních rizik a podpory efektivního rozhodování založeného na posouzení rizik.

V rámci systému jakosti by měl být popsán celkový přístup k určení toho, kolik formálnosti se má uplatnit při činnostech QRM. Omezené zdroje by neměly být využívány k ospravedlnění nižších úrovní formálnosti v procesu QRM. Skóre rizik, kategorizace a posouzení by měly být založeny na náležitém využívání důkazů, vědy a znalostí.

Bez ohledu na to, kolik formálnosti se uplatňuje, je cílem procesu robustní řízení rizik.

Charakteristiky vyšších úrovní formálnosti mohou být následující:

- Jsou výslovně prováděny všechny části procesu QRM (posouzení rizik, kontrola rizik, přezkoumání rizik a komunikace rizik) a mohou být vytvořeny a dokumentovány samostatné zprávy o QRM nebo související dokumenty, které se zabývají všemi aspekty procesu (např. v rámci systému jakosti).
- V některých nebo ve všech částech procesu se používají nástroje pro QRM, včetně nástrojů uvedených v Příloze I.
- Pro činnost v oblasti QRM je sestaven mezioborový tým.

- Využití zprostředkovatele se zkušenostmi a znalostmi procesu QRM může být nedílnou součástí procesu s vyšší formálností.

Charakteristiky nižších úrovní formálnosti mohou být následující:

- Jedna nebo více částí procesu QRM se neprovádí jako samostatné činnosti, ale jsou řešeny v rámci jiných prvků systému jakosti, které mohou zahrnovat činnosti v oblasti posuzování a kontroly rizik.
- V některých nebo ve všech částech procesu nemusí být používány nástroje pro QRM.
- Mezioborový tým nemusí být nutný.
- Samostatné zprávy o QRM nemusí být vytvářeny. Výsledek procesu QRM je obvykle zdokumentován v příslušných částech systému jakosti.

5.2 Rozhodování založené na posouzení rizik

Rozhodování založené na posouzení rizik je nedílnou součástí všech činností v oblasti QRM; poskytuje základní podklady pro osoby s rozhodovací pravomocí v organizaci. Účinné rozhodování založené na posouzení rizik začíná určením míry úsilí, formálnosti a dokumentace, které by měly být použity během procesu QRM. Rozhodnutí přijatá na základě činností QRM zahrnují rozhodnutí týkající se toho, jaká nebezpečí existují, rizika spojená s těmito nebezpečími, požadované kontroly rizik, přijatelnost zbytkového rizika po kontrole rizik a také sdělování a přezkum činností a výstupů QRM.

Vzhledem k tomu, že veškeré rozhodování závisí na využívání znalostí – viz. ICH Q10 pro pokyny týkající se řízení znalostí. Je rovněž důležité zajistit integritu dat, které se používají pro rozhodování založené na posouzení rizik.

Přístupy k rozhodování založenému na posouzení rizik:

Existují různé postupy, které mohou být použity k přijímání rozhodnutí založených na posouzení rizik; ty přímo souvisejí s úrovní formálnosti, která se uplatňuje během procesu QRM. (Viz část 5.1 výše, kde jsou uvedeny pokyny ohledně toho, co představuje formálnost při QRM.)

Vyšší míra formálnosti při QRM může vyžadovat vyšší úroveň struktury ve vztahu k rozhodování založenému na posouzení rizik. Pokud jde o přístupy k rozhodování založenému na posouzení rizik, mohou existovat různé stupně struktury. Tyto stupně struktury lze považovat za kontinuum (či spektrum). Níže jsou uvedeny popisy vysoce strukturovaných a méně strukturovaných procesů a postupů založených na pravidlech při rozhodování založeném na posouzení rizik:

- Některé rozhodovací procesy založené na posouzení rizik jsou vysoce strukturované a mohou zahrnovat formální analýzu dostupných možností, které existují před přijetím rozhodnutí. Zahrnují důkladné zvážení relevantních faktorů spojených s dostupnými možnostmi. Tyto procesy mohou být použity, pokud je s rozhodnutím spojena vysoká míra důležitosti a pokud je míra nejistoty a/nebo složitosti vysoká.
- Jiné rozhodovací procesy založené na posouzení rizik jsou méně strukturované; zde se při rozhodování používají jednodušší přístupy, které využívají především stávajících znalostí na podporu posouzení nebezpečí, rizik a jakýchkoli požadovaných kontrol rizik. Tyto procesy mohou být stále používány, pokud je s rozhodnutím spojena vysoká míra důležitosti, ale míra nejistoty a/nebo složitosti je nižší.
- Rozhodnutí mohou být rovněž přijímána za použití přístupů založených na pravidlech (či standardizovaných přístupu), které k přijetí takových rozhodnutí nevyžadují nové

posouzení rizik. Jedná se o případy, kdy existují standardní operační postupy, politiky nebo dobře srozumitelné požadavky, které určují, jaká rozhodnutí je třeba přijmout. Zde mohou být zavedena pravidla (či omezení), jimiž se tato rozhodnutí řídí; ty mohou být založeny na dříve získaném pochopení příslušných rizik a obvykle vedou k předem stanoveným opatřením a/nebo očekávaným výsledkům.

Výše uvedené přístupy k rozhodování založenému na posouzení rizik jsou přínosné, protože řeší nejistotu využíváním znalostí a usnadňují informovaná rozhodnutí regulačních orgánů a farmaceutického průmyslu v mnoha oblastech. Pomáhají rovněž rozpoznat, kde přetrvává nejistota, tedy že mohou být nalezeny vhodné kontroly rizika (včetně lepší detekce) s cílem zlepšit pochopení těchto proměnných a dále snížit míru nejistoty.

5.3 Řízení a minimalizace subjektivity

Subjektivita může mít dopad na každou fázi procesu řízení rizik pro jakost, zejména na identifikaci nebezpečí a odhad pravděpodobnosti výskytu a závažnosti škody. Může mít rovněž dopad na odhad snížení rizika a účinnost rozhodnutí přijatých na základě činností v oblasti QRM.

Subjektivita může být vnesena do QRM prostřednictvím rozdílů ve způsobu, jak jsou rizika posuzována a v tom, jak různé zúčastněné strany vnímají nebezpečí, poškození a rizika (např. z důvodu zaujatosti). Subjektivita může být vnesena do QRM i v případě, že otázky na rizika nejsou dostatečně definovány a nástroje mají špatně navržené stupnice kategorizace rizik.

Ačkoli subjektivitu nelze zcela vyloučit z činností v oblasti QRM, lze ji kontrolovat řešením předpojatosti a předpokladů, řádným používáním nástrojů pro QRM a maximalizací využívání příslušných údajů a zdrojů znalostí (viz ICH Q10, část 1.6.1).

Všichni účastníci zapojení do činností v oblasti QRM by si měli potvrzovat, předvídat a řešit potenciální subjektivitu.

6 Integrace QRM do činností průmyslu a regulatorních autorit

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

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

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

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

- Řízení jakosti

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

- Vývoj
- Provozy, zařízení a inženýrské sítě
- Skladové hospodářství
- Vlastní výroba
- Laboratorní kontrola a zkoušky stability
- Balení a značení
- Kontrola dodavatelského řetězce

Příklady pro regulační činnosti (viz Příloha II):

- Činnosti inspekce a posuzování

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

6.1 Úloha QRM při řešení rizik dostupnosti produktů vyplývajících z problémů jakosti/výroby

Problémy jakosti/výroby, včetně nesouladu se správnou výrobní praxí (SVP/GMP), jsou významnou příčinou problémů s dostupností produktů (např. nedostatek produktů na trhu). Preventivní a zmírňující opatření proti nedostatku léků (léčivých přípravků) založené na posouzení rizika slouží zájmům pacientů a pomáhají proaktivně řídit souvislosti dodavatelského řetězce a zajistit dostupnost potřebných léků (léčivých přípravků).

Zatímco rozmanitost výroby a dodavatelského řetězce může být faktorem, který umožňuje dostupnost produktů, stále složitější dodavatelské řetězce vedou k vzájemným závislostem, které mohou vnášet systémová rizika v oblasti jakosti/výroby, což může mít dopad na robustnost (spolehlivost) dodavatelského řetězce. Uplatňování QRM umožňuje proaktivní identifikaci a zavádění preventivních opatření, která podporují dostupnost produktů.

Účinný farmaceutický systém jakosti je hnací silou jak robustnosti dodavatelského řetězce, tak udržitelného souladu s SVP. Farmaceutický systém jakosti, včetně odpovědnosti managementu, rovněž využívá QRM a řízení znalostí k zajištění systému včasného varování, který podporuje účinný dohled a reakci na vznikající rizika jakosti/výroby ze strany farmaceutické společnosti nebo jejích externích partnerů. Při provádění preventivních a zmírňujících opatření proti nedostatku léků (léčivých přípravků) založených na posouzení rizika se může lišit míra formálnosti, která se na tyto činnosti uplatňuje (viz část 5.1) a měla by být úměrná úrovni rizika spojeného se ztrátou dostupnosti produktu(-ů).

Faktory jakosti/výroby, které mohou ovlivnit spolehlivost dodávek, a tím i dostupnost produktu, jsou například (ale nejen) tyto:

a) Variabilita výrobního procesu a stav kontroly:

Procesy, které vykazují nadměrnou variabilitu (např. nestálost - posun procesu, nejednotnost), mají nedostatky, které mohou vést k nepředvídatelným výstupům (např. kvalita, včasnost a výnos) a mohou tak mít nepříznivý dopad na dostupnost produktu. QRM může pomoci navrhnout monitorovací systémy, které jsou schopny odhalit odchylky od stavu kontroly a nedostatky ve výrobních procesech, aby mohly být vyšetřeny s cílem řešit kořenové příčiny.

b) Výrobní provozy a vybavení:

Robustní (spolehlivá) infrastruktura provozu může usnadnit spolehlivé dodávky; zahrnuje vhodné vybavení a dobře navržené provozy pro výrobu (včetně balení a testování). Robustnost může být ovlivněna několika faktory, jako jsou stárnoucí provozy, nedostatečná údržba nebo provozní nastavení, které je náchylné k lidské chybě. Rizika pro dodávky lze snížit řešením těchto faktorů, jakož i využíváním moderních technologií, jako je mimo jiné digitalizace, automatizace, izolační technologie.

c) Dohled nad externě zajišťovanými činnostmi a dodavateli:

Řízení systému jakosti zahrnuje zajištění přijatelnosti partnerů v dodavatelském řetězci během celého životního cyklu produktu. Schvalování externě zajišťovaných činností a dodavatelů materiálů a dohled nad nimi vychází z posouzení rizik, efektivního řízení znalostí a účinné strategie monitorování výkonnosti partnerů v dodavatelském řetězci. Úspěšné výrobní partnerství je posíleno vhodnými mechanismy komunikace a spolupráce (viz část 2.7 ICH Q10). Je-li zjištěna podstatná variabilita kvality a bezpečnosti dodaných materiálů nebo poskytovaných služeb, jsou odůvodněné posílené přezkumné a monitorovací činnosti. V některých případech může být nezbytné určit nový subjekt dodavatelského řetězce (např. předem kvalifikovanou alternativní variantu), který bude danou funkci vykonávat.

Upozorňujeme, že pokyny uvedené v Příloze II.2, pokud jde o uplatňování QRM v rámci regulačních operací, mohou být užitečné i v souvislosti s riziky dostupnosti produktů.

7 Definice

Pracovník, který rozhoduje (Decision Maker(s)) – osoba či osoby kompetentní a oprávněné k tomu, aby mohly vhodně a včas rozhodovat v otázkách QRM.

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

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

Nebezpečí (Hazard) – potenciální zdroj škody (ISO/IEC Pokyn 51:2014).

Identifikace nebezpečí (Hazard Identification) – systematické využívání informací k identifikaci potenciálních zdrojů škody (nebezpečí) s odkazem na otázku rizika nebo popis problému.

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

Jakost (Quality) – míra, do níž soubor inherentních vlastností přípravku, systému nebo procesu splňuje požadavky (viz definici ICH Q6A konkrétně pro „jakost“ léčivé látky a léků (léčivých přípravků)).

QRM, řízení rizik pro jakost (Quality Risk Management) – systematický proces posuzování, kontroly, sdělování a přehodnocování rizik pro jakost léčiva po celou dobu jeho životního cyklu.

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

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

Riziko (Risk) – kombinace pravděpodobnosti vzniku škody a závažnosti této škody (ISO/IEC Pokyn 51:2014).

Přijetí rizika (Risk Acceptance) – informované rozhodnutí o přijetí (akceptování) konkrétního rizika (ISO Pokyn 73:2009).

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

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

Rozhodování založené na posouzení rizik (Risk Based Decision-Making) – přístup k rozhodování nebo proces přijímání rozhodnutí, který zohledňuje znalosti o rizicích relevantních pro rozhodnutí a o tom, zda jsou rizika na přijatelné úrovni.

Komunikace rizik (Risk Communication) – sdílení informací o riziku a řízení rizik mezi pracovníkem který rozhoduje a dalšími účastníky.

Kontrola rizik (Risk Control) – kroky, jimiž se realizují rozhodnutí o řízení rizik (ISO Pokyn 73:2009).

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

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

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

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

Závažnost (Severity) – měřítko možných důsledků nebezpečí.

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

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

8 Reference

ICH Q8 Pharmaceutical Development.

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System.

ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities).

ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management.

ISO/IEC Guide 73:2009 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards.

ISO/IEC Guide 51:2014 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards.

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA).

IEC 60812:2018 Failure modes and effects analysis (FMEA and FMECA).

IEC 61882:2016 - Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide.

ISO 14971:2019 – Medical devices - Application of risk management to medical devices.

ISO 7870-1:2019 - Control Charts, General guidelines.

ISO 7870-4:2021- Cumulative Sum Charts.

ISO 7870-3:2020 - Acceptance Control Charts.

ISO 7870-2:2013 - Shewhart Control Charts.

WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

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

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

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.

Parenteral Drug Association. Technical Report No. 54 Implementation of quality risk management for pharmaceutical and biotechnology manufacturing operations. 2012.

Parenteral Drug Association. Points to consider for aging facilities. 2017.

Parenteral Drug Association. Technical Report No. 68. Risk-based approach for prevention and management of drug shortages. 2014.

International Society for Pharmaceutical Engineering. Report on the ISPE Drug shortages survey. 2013.

International Society for Pharmaceutical Engineering. Drug shortages prevention plan. 2014.

Tabersky D, Woelfle M, Ruess J, Brem S, Brombacher S. Recent regulatory trends in pharmaceutical manufacturing and their impact on the industry. CHIMIA, 2018;72(3):146-150.

O'Donnell K, Tobin D, Butler S, Haddad G, Kelleher D. Understanding the concept of formality in quality risk management. J. Valid. Technol, 2020 Jun; 26(3).

Příloha I: Metody a nástroje QRM

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

Není vždy vhodné ani vždy nutné používat vysoce formální metody a nástroje QRM. Jako přijatelné může být vyhodnoceno i použití méně formálních metod a nástrojů QRM. Viz část 5.1, kde je popsáno co znamená formálnost (obsažnost) při QRM.

I.1 Základní metody usnadňující řízení rizik

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

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

I.2 Analýza FMEA (*Failure Mode Effects Analysis*)

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

Možné oblasti využití

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

I.3 Analýza FMECA (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*)

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

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

Možné oblasti využití

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

I.4 Analýza FTA (*Fault Tree Analysis*)

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

Možné oblasti využití

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

I.5 Analýza HACCP (*Hazard analysis and critical control points*)

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

Analýza HACCP sestává z následujících sedmi kroků:

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

Možné oblasti využití

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

I.6 Analýza HAZOP (*Hazard operability analysis*)

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

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

Možné oblasti využití

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

I.7 Analýza PHA (*Preliminary hazard analysis*)

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

Možné oblasti využití

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

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

I.8 Klasifikace a filtrace rizik

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

Možné oblasti využití

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

I.9 Podpůrné statistické nástroje

Statistické nástroje mohou podporovat a usnadňovat QRM. Mohou umožnit efektivní posouzení dat, napomoci při stanovování významu datových souborů a podpořit spolehlivější rozhodování.

Výčet některých hlavních statistických nástrojů používaných ve farmaceutickém průmyslu je zde:

- Regulační diagramy, např.:
 - Přejímací regulační diagramy (viz ISO 7870-3:2020)
 - Diagramy pro metodu kumulovaných součtů (viz ISO 7870-4:2021)
 - Shewhartovy regulační diagramy (viz ISO 7870-2:2013)
 - Vážený pohyblivý průměr
- Navrhování experimentů (DOE)
- Histogramy
- Paretovy diagramy
- Analýza způsobilosti procesu

Příloha II: Možná uplatnění QRM

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

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

II.1 QRM jako součást dokumentace integrovaného řízení jakosti

Přehodnocení stávající interpretace a aplikace regulačních očekávání.

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

Školení a vzdělávání

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

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

Závady jakosti

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

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

Kontroly/inspekce

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

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

Pravidelné přehodnocování

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

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

Řízení změn / kontrola změn

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

Vyhodnocení dopadů změn na dostupnost konečného přípravku.

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

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

Průběžné zlepšování

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

II.2 QRM jako součást regulačních činností inspekce a posuzování

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

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

Stanovení vhodnosti a typu poinspekčního regulačního následného sledování.

Vyhodnocení informací předkládaných průmyslem, včetně informací o farmaceutickém vývoji.

Vyhodnocení dopadů navrhovaných změn.

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

II.3 QRM jako součást vývoje

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

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

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

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

Snížení variability jakostních atributů:

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

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

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

II.4 QRM pro provoz, vybavení a inženýrské sítě

Návrh provozu/vybavení

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

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

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

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

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

Hygienické aspekty v provozech

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

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

Kvalifikace provozů/vybavení/inženýrských sítí

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

Čištění zařízení a kontrola prostředí

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

Stanovení přijatelných (specifikovaných) limitů validace čištění.

Kalibrace/preventivní údržba

Nastavení vhodných harmonogramů kalibrace a údržby.

Počítačové systémy a počítačové řízení vybavení

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

Stanovení rozsahu validace, např.:

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

II.5 QRM jako součást skladového hospodářství

Posouzení a vyhodnocení dodavatelů a smluvních výrobců

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

Výchozí suroviny

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

Použití materiálů

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

Stanovení vhodnosti opakovaného zpracování, přepracování, použití vráceného zboží.

Podmínky skladování, distribuce a logistika

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

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

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

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

II.6 QRM jako součást výroby

Validace

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

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

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

Mezioperační a průběžné odběry vzorků a zkoušení

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

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

Plánování výroby

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

II.7 QRM jako součást laboratorní kontroly a studií stability

Výsledky nevyhovující specifikacím

Stanovení potencionálních kořenových příčin a nápravných opatření během šetření výsledků nevyhovujících specifikacím.

Lhůty retestace/data ukončení použitelnosti

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

II.8 QRM jako součást balení a značení (etiketování)

Návrh obalů

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

Výběr systému uzavření primárního obalu

Stanovení kritických parametrů systému uzavření primárního obalu.

Kontroly značení (etiketování)

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

II.9 QRM v rámci kontroly dodavatelského řetězce

Pokud jde o rizika pro dostupnost výrobků související s problémy jakosti/výroby, dohled v dodavatelském řetězci během celého životního cyklu produktu zahrnuje udržování současných znalostí o rizicích souvisejících s jakostí/výrobou a upřednostňování úsilí o řízení těchto rizik.

Pochopení rizik pro jakost/výrobu má zásadní význam pro zachování předvídatelnosti dodávek. Jsou-li rizika dobře pochopena a kontrolována, lze dosáhnout vyšší důvěry v dostupnost přípravku.

Změny výrobního procesu a stav kontroly

Snížení variability výrobního procesu (např. posun v procesu, nejednotnost) a související mezery ve schopnostech, které mohou vést k nepředvídatelným výstupům, nepříznivému dopadu na jakost a následně včasnost, výtěžek a dostupnost produktů.

Navržení monitorovacích systémů, které jsou schopny odhalit odchylky od stavu kontroly a nedostatky ve výrobních procesech, aby mohly být náležitě vyšetřeny s cílem určit kořenové příčiny a veškerá požadovaná opatření ke zmírnění rizik.

Výrobní provozy a vybavení

Zajištění, aby infrastruktura provozu a vybavení byly vhodné a navržené pro robustní (spolehlivou) výrobu (včetně balení a testování) (viz příloha II.4).

Vytvoření programů údržby provozů a vybavení, které zajistí spolehlivou výkonnost provozu a vybavení.

Zajištění, aby provozní design vybavení nebyl náchylný k lidské chybě.

Dosažení zvýšení kvality a efektivity využíváním digitalizace, automatizace, izolačních technologií a dalších inovací.

Dohled nad dodavateli a vztahy

Posílení přezkumných a monitorovacích činností (viz část 2.7 ICH Q10), pokud je zjištěna podstatná variabilita kvality a bezpečnosti dodaných materiálů nebo poskytovaných služeb.

Řízení externích rizik pro dostupnost výrobků souvisejících s jakostí/výrobou (např. od dodavatelů surovin, smluvních organizací, poskytovatelů služeb atd.).