ADVANCED TRAINING COURSE

Normative GMP & Quality Assurance Overview

MODULO 2 – Deviazioni & Change Control

Quality Assurance
TRAINING LAB

CORRECTION
PREVENTIVE ACTIONS
CORRECTIVE ACTIONS
Oggi parliamo di...
Deviazioni & Change
REQUISITI NORMATIVI
CLASSIFICAZIONE
STRUTTURA
OOS
OOT
ATTIVITA'

PRINCIPIO BASE

Qualità, **sicurezza** ed **efficacia**
devono essere costruiti sul prodotto e
soprattutto per il prodotto

Termini, definizioni e abbreviazioni

Cosa specificano? Cosa significano?

Definitions

API
Active Pharmaceutical Ingredients

RAW MATERIALS

BULK & INTERMEDIATE PRODUCT

CLEAN ROOM

FINISHED PRODUCT

IN-PROCESS CONTROL

CROSS-CONTAMINATION

Guidelines

GMP
Good Manufacturing Practices

ICH
International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

CFR
Code of Federal Regulation

WHO
World Health Organization

Documentation

BR (o BMR)
Batch Manufacturing Record

SOP
Standard Operation Procedures

RA
Risk Assessment

PQR
Product Quality Review

Departments

R&D
Research & Development

QA
Quality Assurance

CQ (QC)
Quality Control

RA Dept.
Regulatory Affairs

QP
Qualified Person

Softwares

TW
Trackwise System

LIMS
Laboratory Information Management System

ERP

CRM

DEVIAZIONE

Allontanamento da un'istruzione approvata o standard o specifica prestabiliti

(iv) A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken.

(vii) Any significant deviations are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented.

GMP, VOL. 4, CH. 1

Pharmaceutical Quality System

(xiv) An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems. This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those.

Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or systembased errors or problems have not been overlooked, if present. Appropriate corrective actions and/or preventative actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations.

The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles.

GMP, VOL. 4, CH. 1

Pharmaceutical Quality System

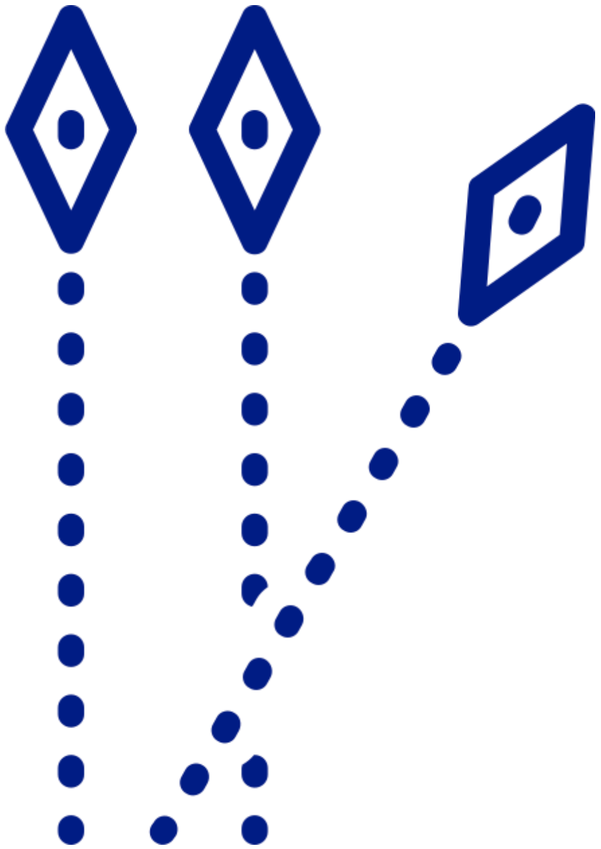
Dovrebbero essere stabilite e seguite delle apposite procedure scritte per indagare su deviazioni critiche o il mancato rispetto delle specifiche di un lotto di intermedio o API.

L'indagine dovrebbe estendersi ad altri lotti che potrebbero essere stati associati alla problematica o alla deviazione specifici.

NON CONFORMITÀ

Una caratteristica che indica carenza di un prodotto caratteristico, di una specifica, di un parametro di processo, record o procedura.

La qualità del prodotto diventa così **inaccettabile, indeterminata** ed inoltre **non conforme** ai requisiti specificati.



Qualsiasi deviazione dalle procedure stabilite dovrebbe essere documentata e spiegata.

Le deviazioni critiche devono essere esaminate in maniera dettagliata e l'indagine e le sue conclusioni dovrebbero essere documentate.

DUE TIPOLOGIE

Planned Deviation

✓

Unplanned Deviation

✗

PLANNED DEVIATION

Metodo utilizzato per gestire un processo in un modo diverso da quello stabilito in un SOP, un metodo o un batch di produzione **a causa di un evento imprevisto**.

Le deviazioni pianificate devono essere completamente documentate e giustificate.

Solo per eventi **una tantum**: tutte modifiche devono essere trattate come modifiche permanenti (change).

UNPLANNED DEVIATION

Tutte le deviazioni dovrebbero essere **involontarie, non pianificate o impreviste.**

Le linee guida richiedono che QUALSIASI deviazione dalle fasi di lavorazione definite nei record di produzione debba essere documentata.

Una pagina aggiuntiva nel Batch Record di produzione consente una facile registrazione di eventi imprevisti o deviazione dalle istruzioni standard.

Terminologie e differenze

Adesso!

Correction

Contengo il problema immediatamente

Dopo l'evento

Corrective Action

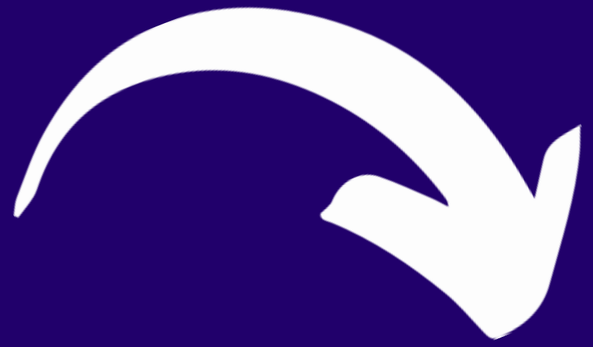
Conosco la causa, evito la reoccurence del problema

Prima dell'evento

Preventive Action

Conosco la causa, evito la reoccurence del problema

ACCORGERSI DEL PROBLEMA

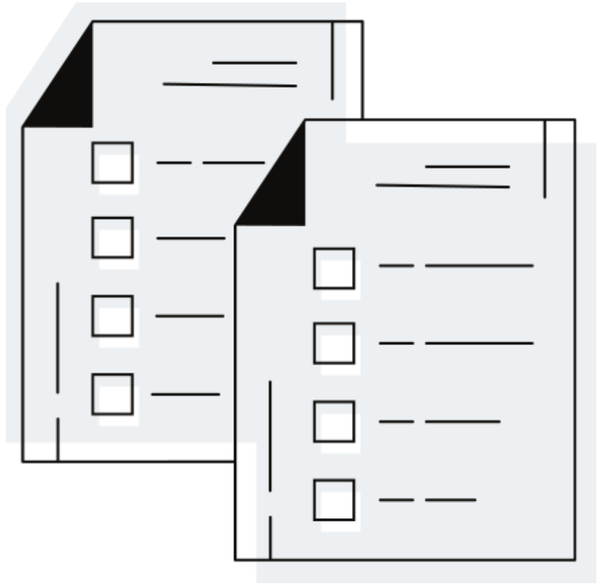


LA PRIMA SFIDA AZIENDALE

Dipende dal livello di istruzioni, ruoli, qualifiche e responsabilità.

Flusso documentale

Quali informazioni sono necessarie per documentare le deviazioni?



1. Descrivere e dettagliare come è stato contenuto il problema
2. Investigare la problematica e trovare la/e causa/e
3. CAPA e monitoraggio dell'efficacia delle azioni intraprese

Flusso documentale

Quando il livello di **criticità aumenta**, sono richiesti maggiori dettagli

1. Descrivere e dettagliare come è stato contenuto il problema
2. Efficacia della Correction e della Batch Disposition
3. Investigare la problematica e trovare la/e causa/e
4. CAPA e monitoraggio delle azioni intraprese
5. Conclusioni e decisioni finali

DOMANDA 1

L'evento può influenzare un attributo, un parametro operativo di produzione o la qualità del prodotto?

DOMANDA 2

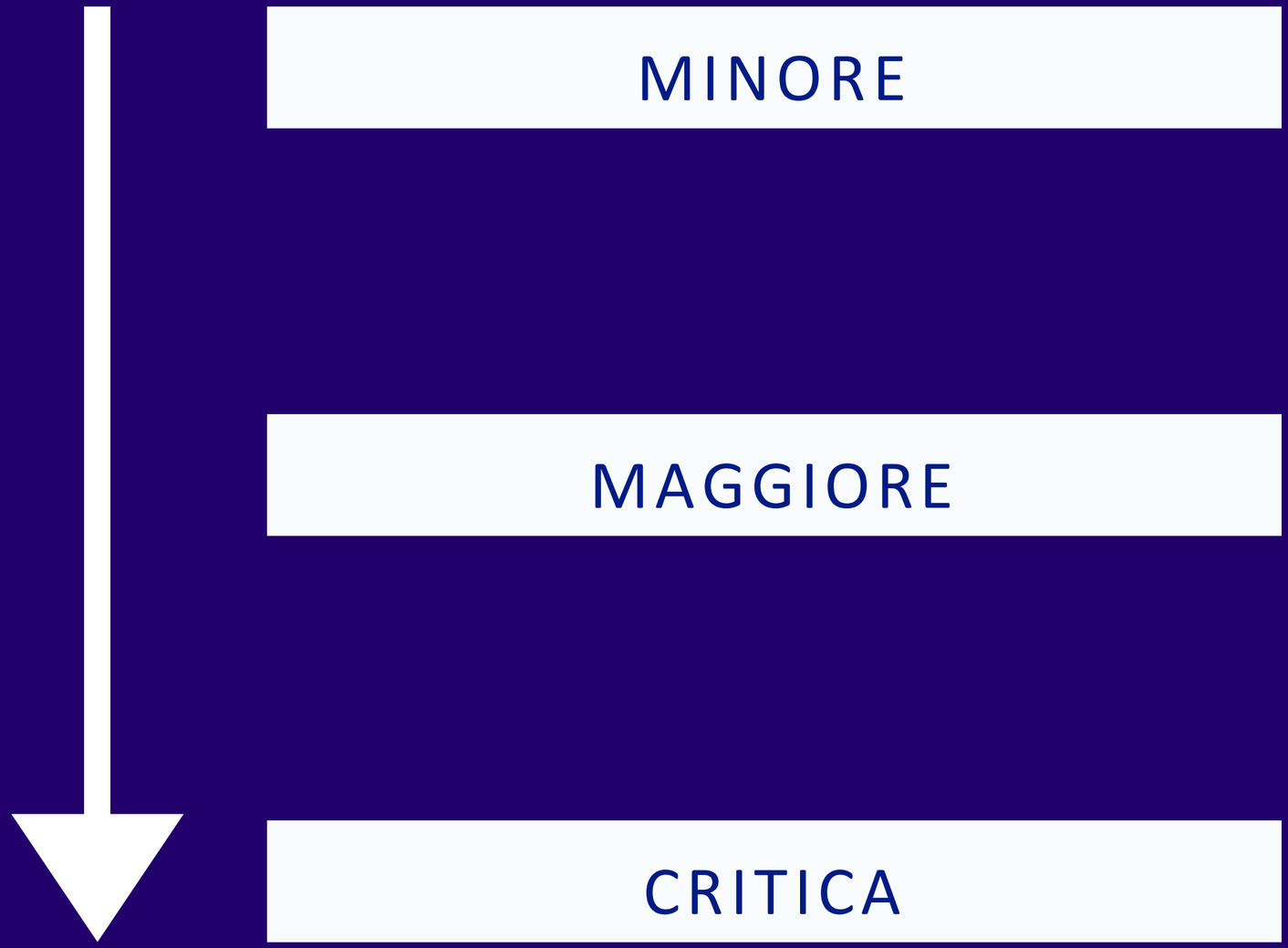
L'evento contraddice / omette un requisito o un'istruzione contemplata in qualsiasi tipo di procedura o specifica scritta già approvata?

SE LA RISPOSTA È NO...

INCIDENT

Evento raro, con scarse probabilità che si riverifichi

SE LA RISPOSTA È SÌ...



MINORE

IMPATTO SULLE GMP
BASSO

NESSUN IMPATTO SUL
PRODOTTO

Nessun impatto su attributi di qualità, parametri di processo critici/ apparecchiature / strumentazione critica per il processo o per il suo controllo

MAGGIORE

IMPATTO SULLE GMP
MEDIO

IMPATTO SUL PRODOTTO
SIGNIFICATIVO

Impatto altamente probabile su attributi di qualità, parametri di processo critici/ apparecchiature / strumentazione critica per il processo o per il suo controllo

CRITICA

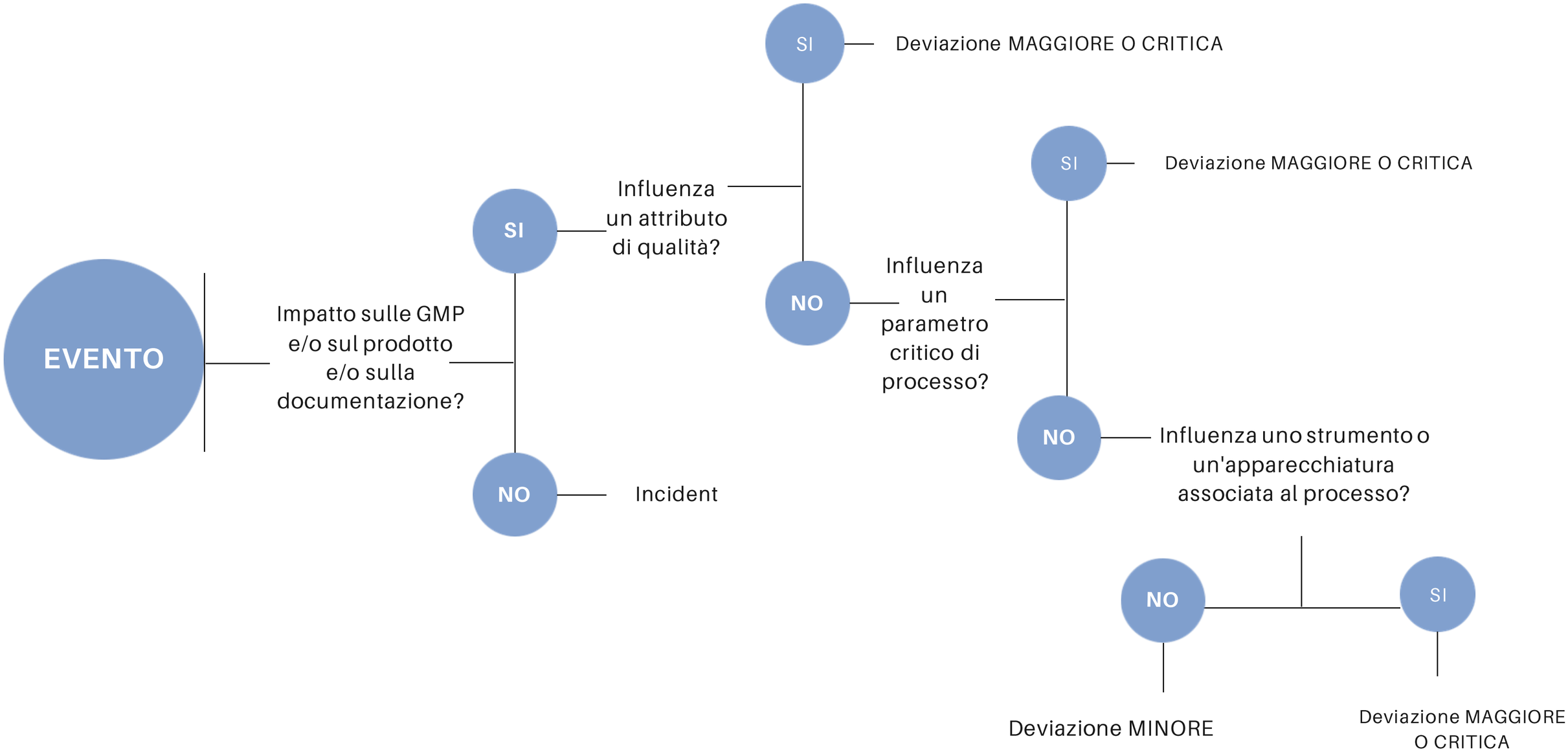
IMPATTO SULLE GMP ALTO

IMPATTO SUL PRODOTTO

CERTO

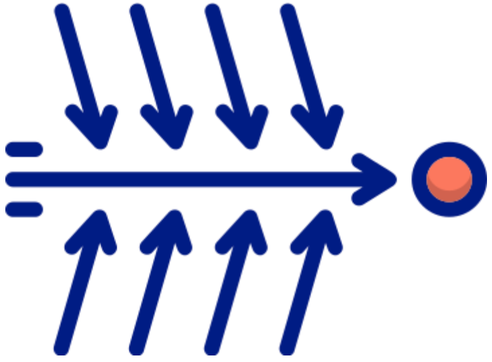
Impatto certo su attributi di qualità, parametri di processo critici/ apparecchiature / strumentazione critica per il processo o per il suo controllo

FLUSSO DI CLASSIFICAZIONE DI UNA DEVIAZIONE

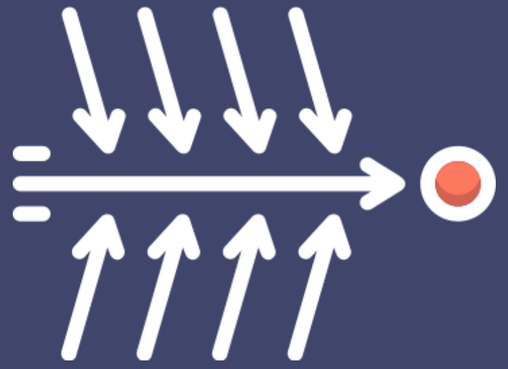


NON CONFORMITA'

Quali elementi considero?



Come affrontiamo il problema?



QUALI TOOLS PER INVESTIGARE L'EVENTO?

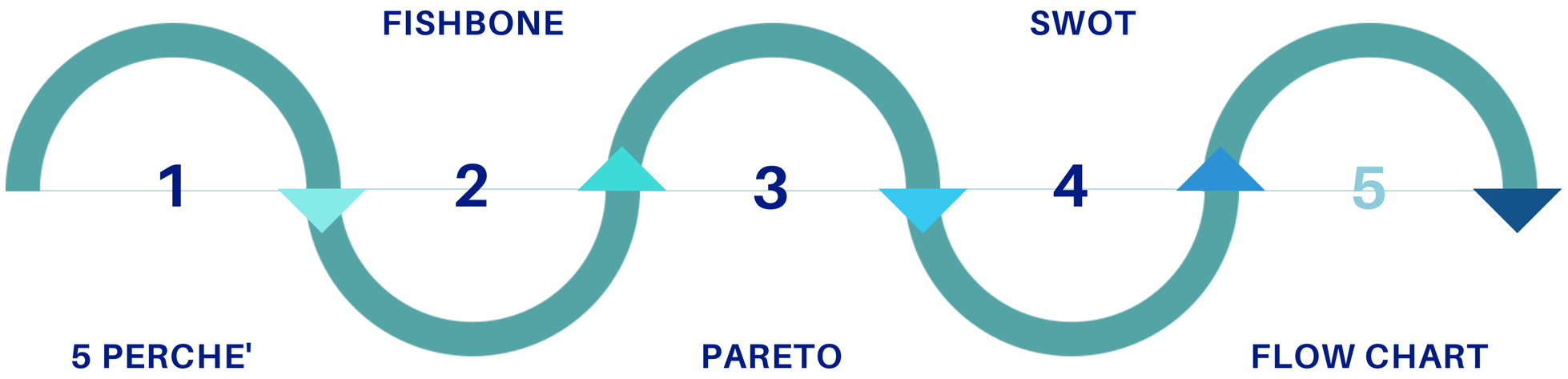


DIAGRAMMA DEI 5 PERCHE'

1	2
Utile per affrontare problemi sistematici	Determinare la relazione tra varie cause diverse
3	**4**
Facile da completare senza	Uno dei più semplici

EVENTO

IL CLIENTE E' INSODDISFATTO PERCHE' HA RICEVUTO UN PRODOTTO CHE NON RISPETTA LE SPECIFICHE DI QUALITA' CONCORDATE

1

Perchè il prodotto non è di qualità?

Le specifiche sono diverse rispetto a quelle concordate

2

Perchè le specifiche erano differenti?

Le specifiche sono state verbalmente comunicate

3

Perchè sono state verbalmente comunicate?

Per iniziare a lavorare in fretta e non firmare un documento

4

Perchè il documento prevede la firma?

Per aggiornare il direttore della supply chain e iniziare a produrre

In questo caso sono stati necessari solo 4 perchè per capire la causa del problema

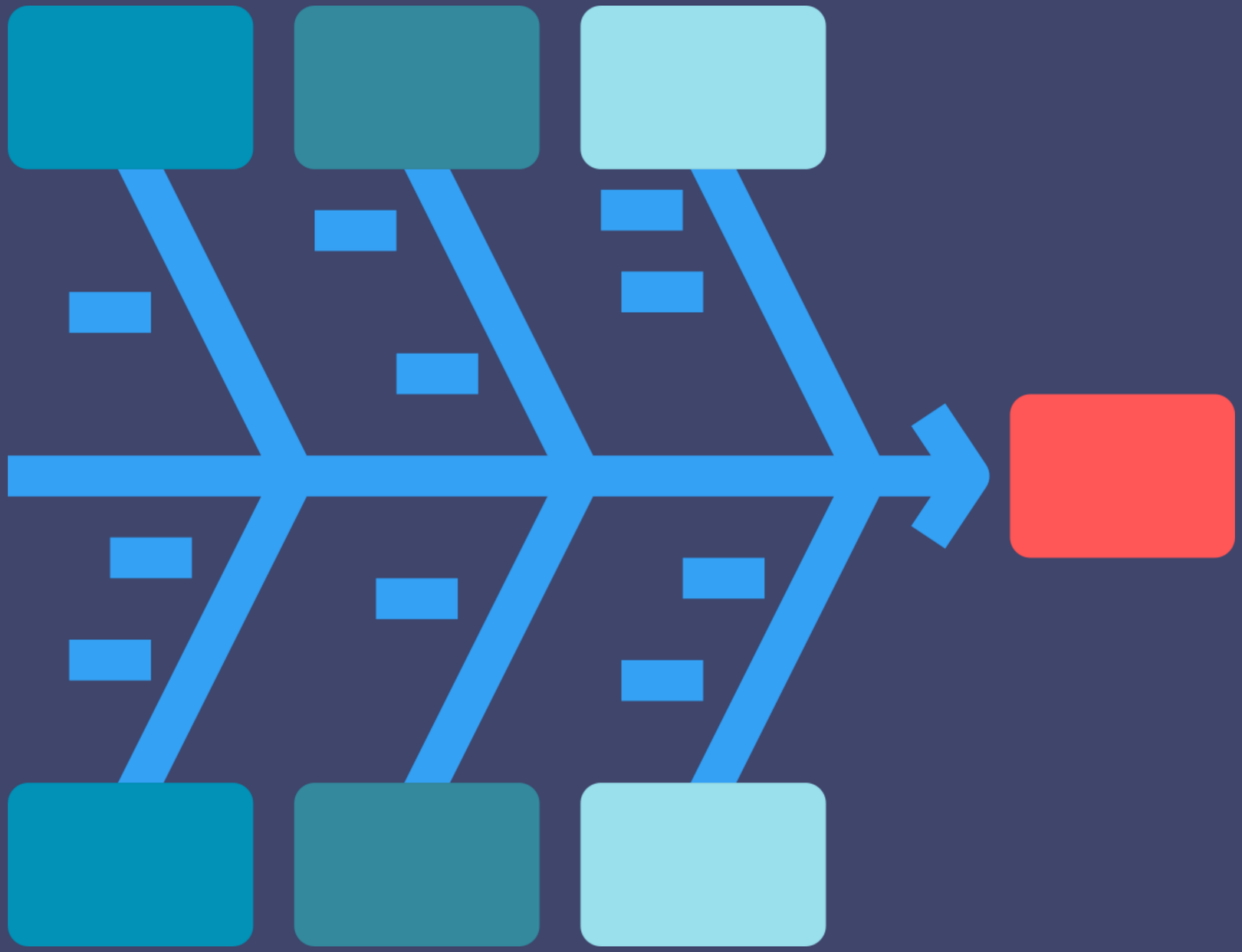
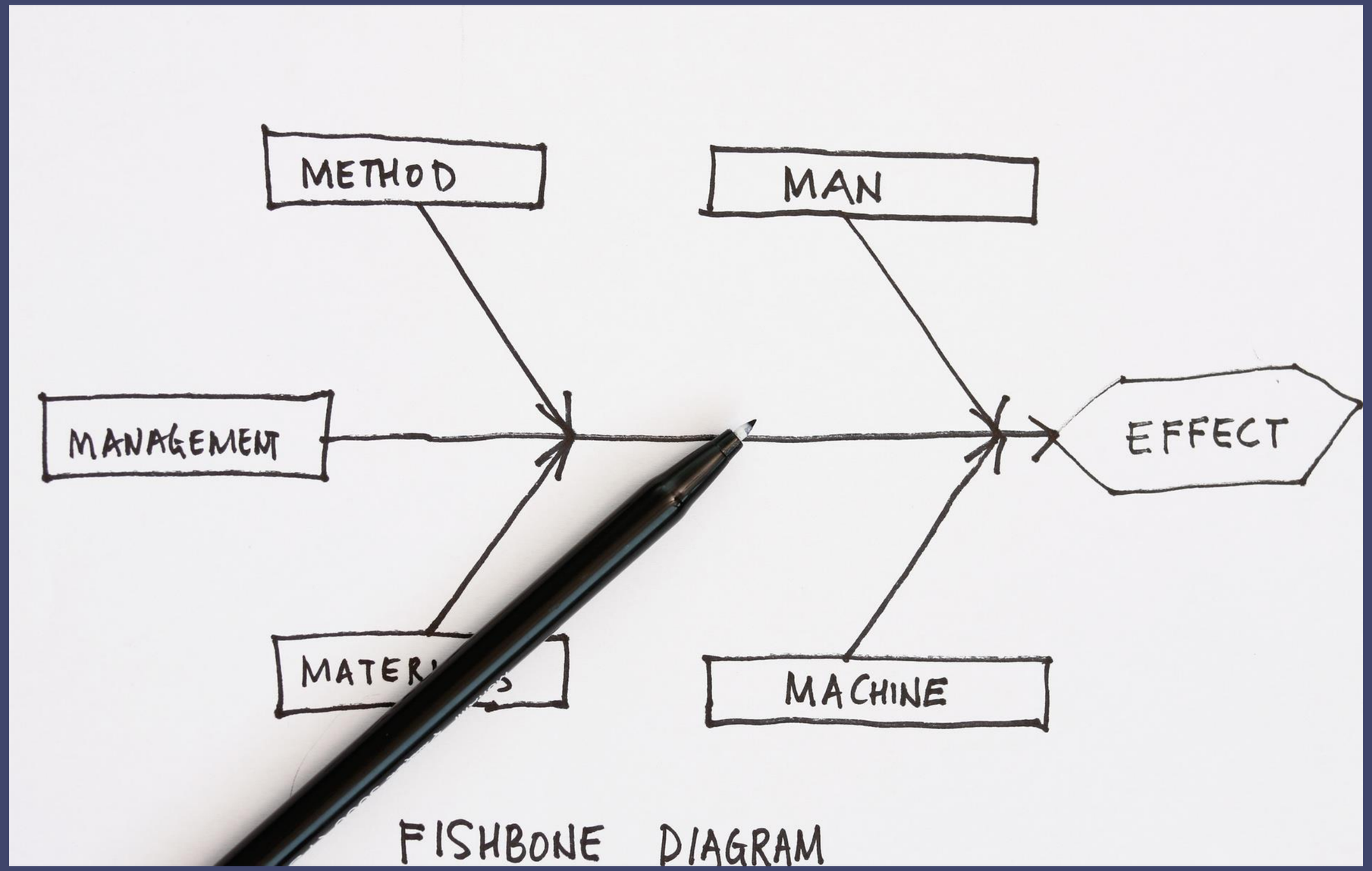


Diagramma di Ishikawa
(o Fishbone)

Diagramma di Ishikawa (o Fishbone)



DOMANDE UTILI...

AMBIENTE

- Com'erano le condizioni ambientali?

LOCALI

- Ci sono state problematiche rilevanti nel locale?

PROCESSO

- Ci sono stati problemi durante il processo?
- Il processo ha subito delle modifiche recentemente?

PERSONALE

- C'era un adeguato grado di supervisione?
- Ci sono stati problemi di comunicazione nello staff?

DOCUMENTAZIONE

- Si sono riscontrate problematiche riguardanti metodi, SOPs, form o test di analisi?
- Le istruzioni operative sono chiare?

ATTREZZATURE

- Ci sono stati problemi nelle attrezzature o nei materiali?

SPESSO LE CAUSE PIÙ GETTONATE..

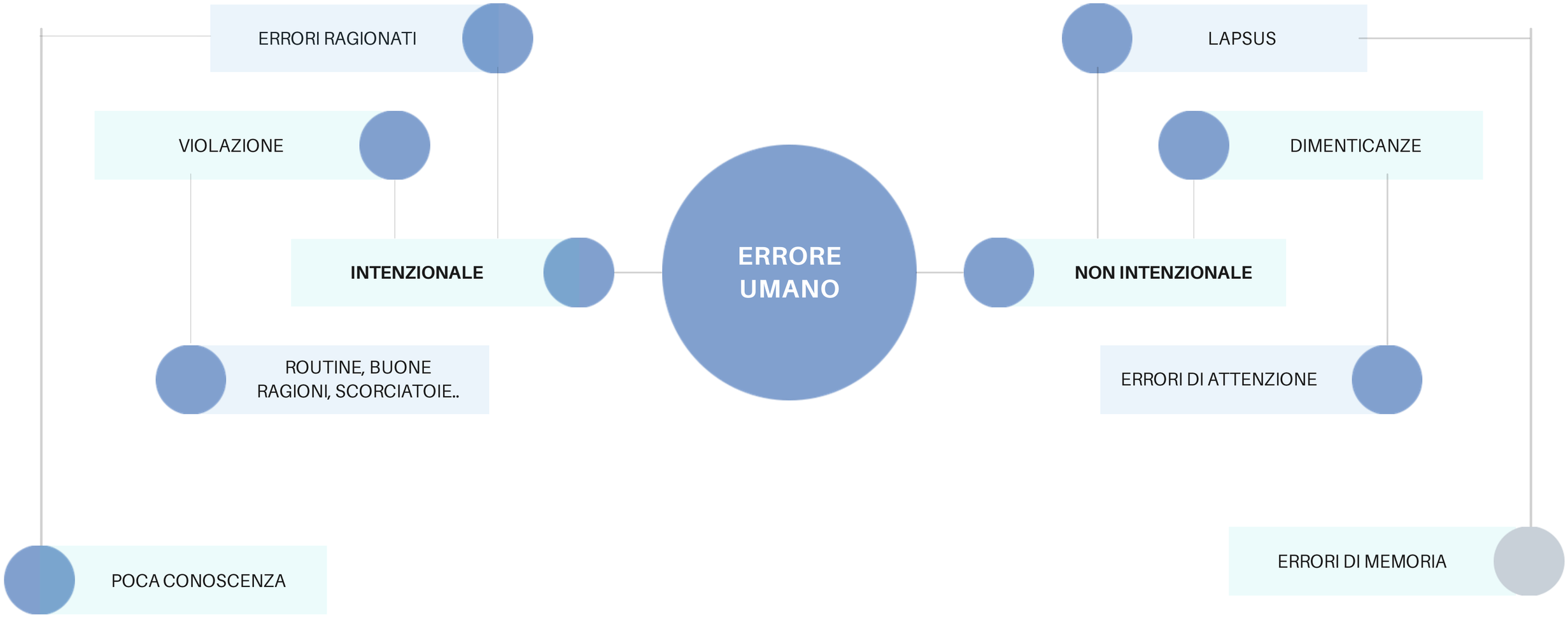
.. SONO ANCHE LE PIÙ FRETTOLOSE

Human Error

Equipment Failure

L'ERRORE UMANO

APPROFONDIAMO IL CONCETTO..

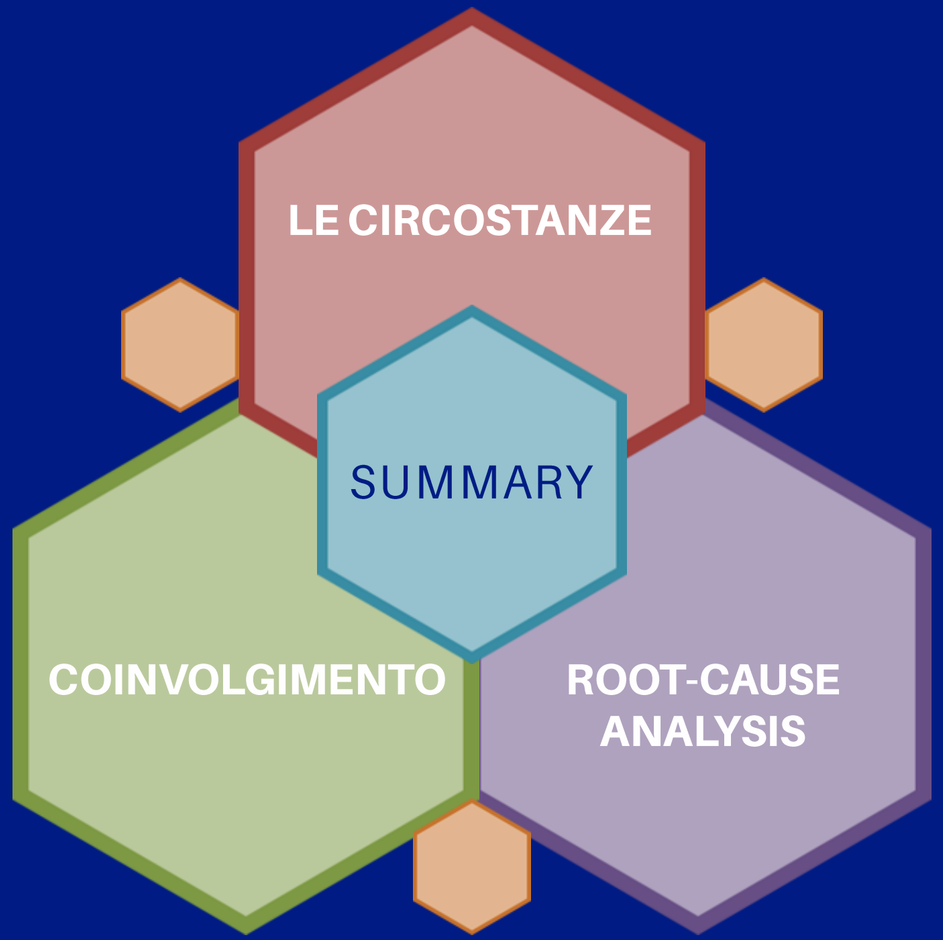

ERRORE UMANO
INTENZIONALE
NON INTENZIONALE
ERRORI RAGIONATI
VIOLAZIONE
ROUTINE, BUONE RAGIONI, SCORCIATOIE..
POCA CONOSCENZA
LAPSUS
DIMENTICANZE
ERRORI DI ATTENZIONE
ERRORI DI MEMORIA

INVESTIGAZIONE

Perchè? Come?

Persone, processi, individui

Root-cause e CAPA plan



Notifica entro 24 h 1

Azioni Corrective 2

Root-cause Investigation 3

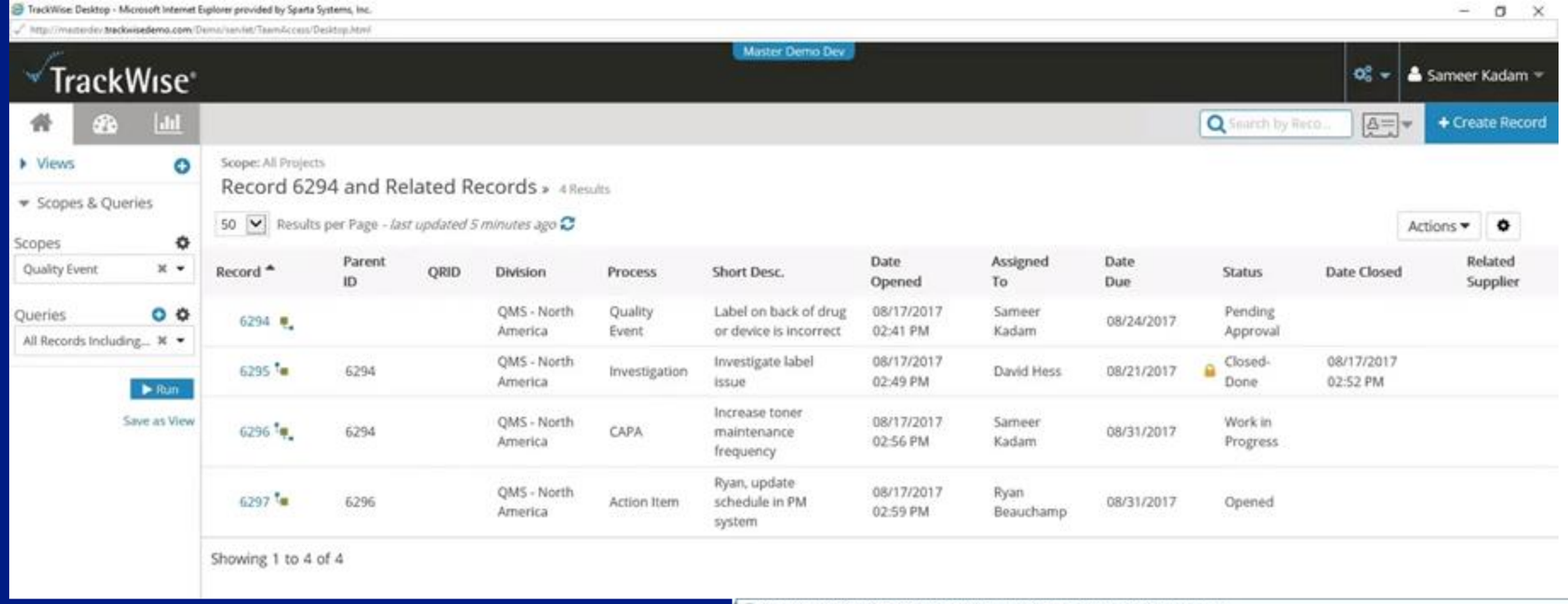
CAPA plan 4

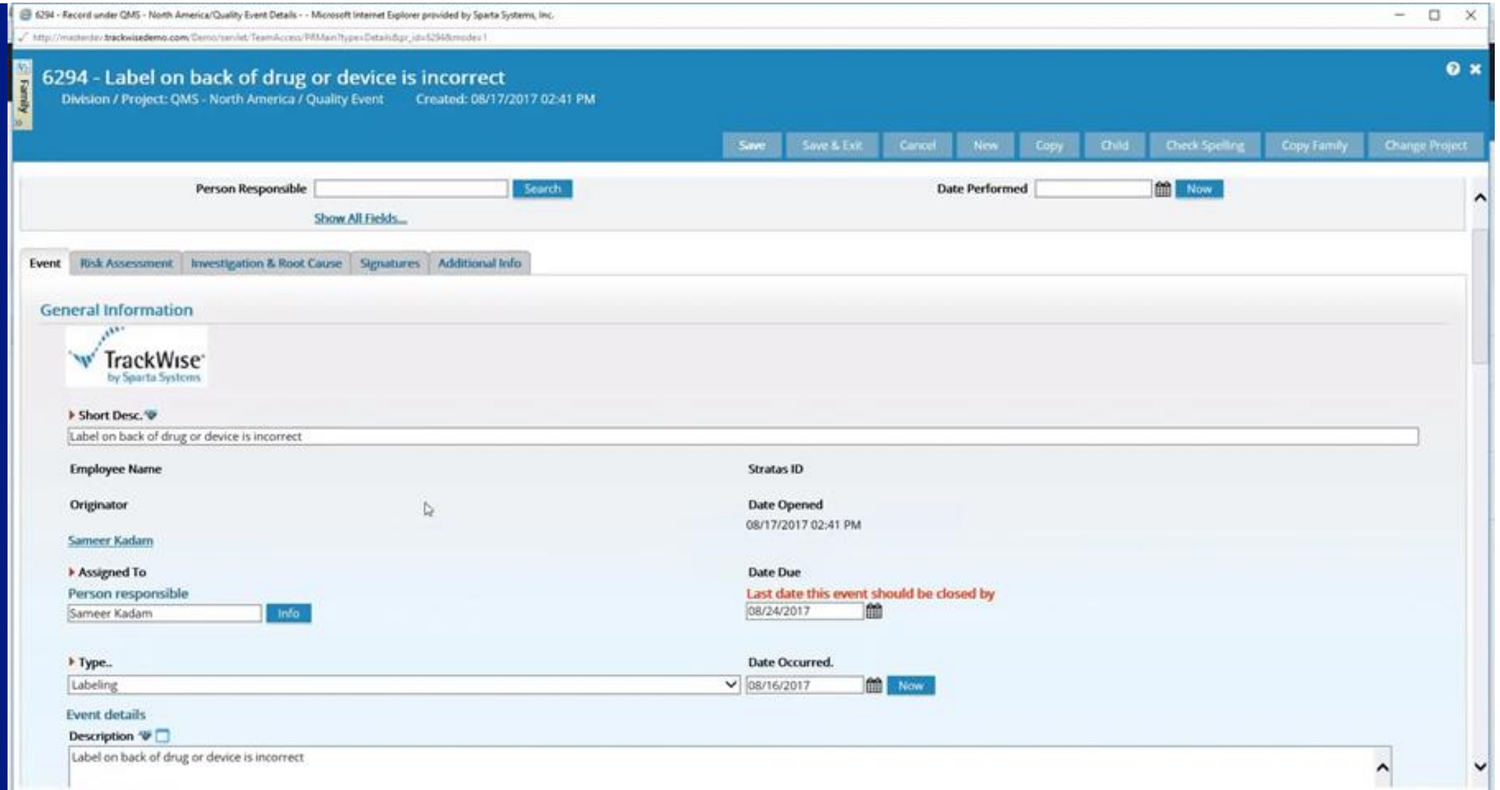
Batch Disposition 5

Chiusura entro 30gg 6

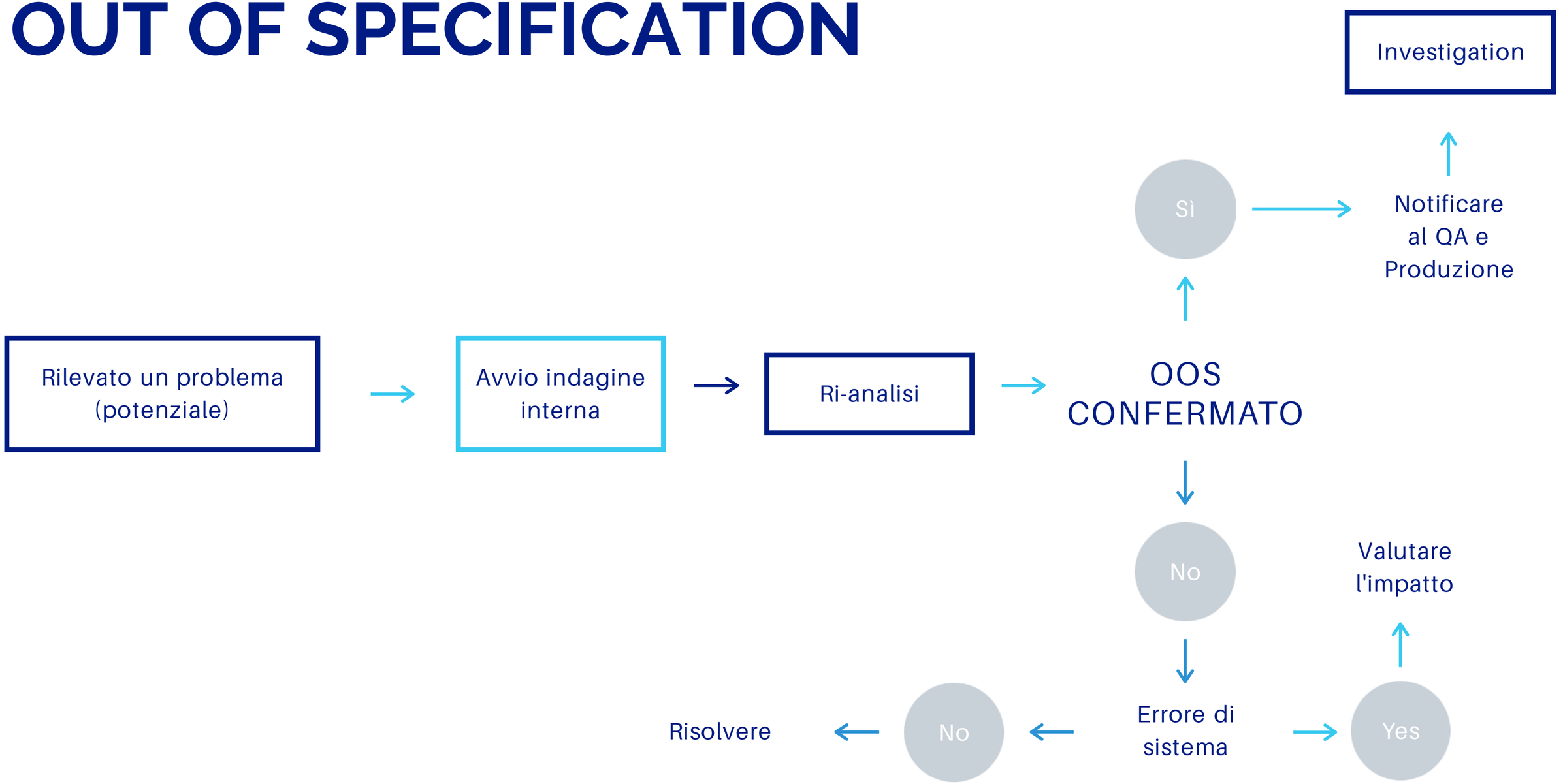
Gestire una deviazione

Il sistema Trackwise


TrackWise
Master Demo Dev
Sameer Kadam
+ Create Record
Views
Scopes & Queries
Scopes
Quality Event
Queries
All Records Including...
Run
Save as View
Scope: All Projects
Record 6294 and Related Records » 4 Results
50 Results per Page - last updated 5 minutes ago
Actions
Record | Parent ID | QRID | Division | Process | Short Desc. | Date Opened | Assigned To | Date Due | Status | Date Closed | Related Supplier
6294 | | | QMS - North America | Quality Event | Label on back of drug or device is incorrect | 08/17/2017 02:41 PM | Sameer Kadam | 08/24/2017 | Pending Approval | |
6295 | 6294 | | QMS - North America | Investigation | Investigate label issue | 08/17/2017 02:49 PM | David Hess | 08/21/2017 | Closed-Done | 08/17/2017 02:52 PM
6296 | 6294 | | QMS - North America | CAPA | Increase toner maintenance frequency | 08/17/2017 02:56 PM | Sameer Kadam | 08/31/2017 | Work in Progress |
6297 | 6296 | | QMS - North America | Action Item | Ryan, update schedule in PM system | 08/17/2017 02:59 PM | Ryan Beauchamp | 08/31/2017 | Opened |
Showing 1 to 4 of 4


6294 - Label on back of drug or device is incorrect
Division / Project: QMS - North America / Quality Event
Created: 08/17/2017 02:41 PM
Save
Save & Exit
Cancel
New
Copy
Child
Check Spelling
Copy Family
Change Project
Person Responsible
Search
Date Performed
Now
Show All Fields...
Event
Risk Assessment
Investigation & Root Cause
Signatures
Additional Info
General Information
TrackWise
by Sparta Systems
Short Desc.
Label on back of drug or device is incorrect
Employee Name
Stratas ID
Originator
Sameer Kadam
Date Opened
08/17/2017 02:41 PM
Assigned To
Person responsible
Sameer Kadam
Info
Date Due
Last date this event should be closed by
08/24/2017
Type..
Labeling
Date Occurred.
08/16/2017
Now
Event details
Description
Label on back of drug or device is incorrect

OUT OF SPECIFICATION



CHANGE

Un sistema formale mediante il quale persone qualificate nelle appropriate discipline riesaminano le modifiche proposte o effettive che potrebbero influenzare lo stato convalidato di strutture, sistemi, apparecchiature o processi

(EU GMP Parte I, 1.4 xii)
Arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required.

(EU GMP Parte I, 1.4 xiii)
After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm the quality objectives were achieved and that there was no unintended deleterious impact on product quality.

(EU GMP Parte I, 1.8 ii)
Critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated.

(EU GMP Parte I, 5.25)
Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process, should be validated.

(Annex 15 2.7)
Any significant changes to the approved protocol during execution, e.g. acceptance criteria, operating parameters etc., should be documented as a deviation and be scientifically justified.

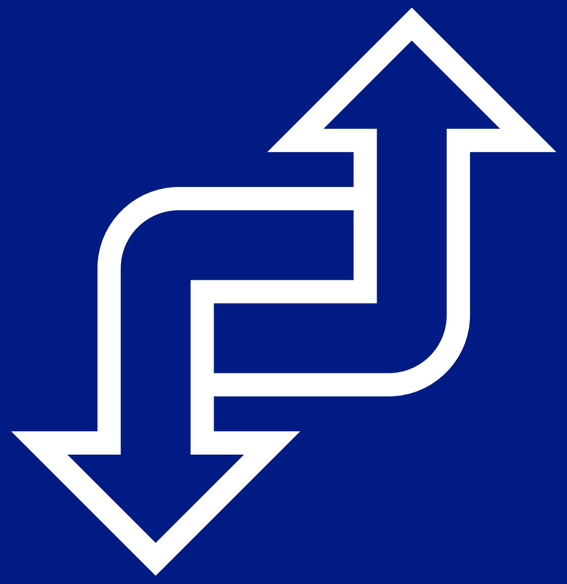
(Annex 15 11.2)
Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a planned change is proposed to a starting material, product component, process, equipment, premises, product range, method of production or testing, batch size, design space or any other change during the lifecycle that may affect product quality or reproducibility.

(Annex 15 11.4)
Quality risk management should be used to evaluate planned changes to determine the potential impact on product quality, pharmaceutical quality systems, documentation, validation, regulatory status, calibration, maintenance and on any other system to avoid unintended consequences and to plan for any necessary process validation, verification or requalification efforts.

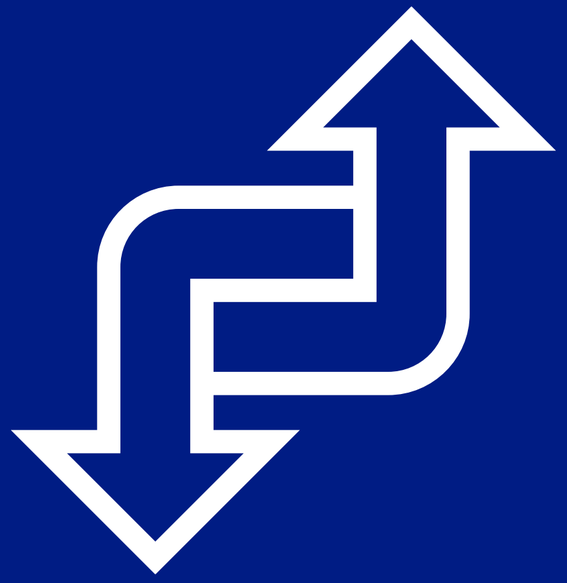
“

(Annex 15 11.5) Changes should be authorised and approved by the responsible persons or relevant functional personnel in accordance with the pharmaceutical quality system.

(Annex 15 11.7) Following implementation, and, where appropriate, an evaluation of the effectiveness of change should be carried out to confirm that the change has been successful.



CHANGE CONTROL



QUAL È IL PROCESSO DI CHANGE MANAGEMENT?

- Richiesta di apertura ufficiale e documentata del change
- Valutazione da parte della QA delle funzioni da coinvolgere
- Valutazione da parte delle funzioni coinvolte e classificazione del change
- Approvazione del change da parte di QA/QP
- Piano di azione approvato da QA/QP
- Esecuzione e realizzazione
- Follow up e verifica delle attività
- Chiusura del change con firma di QP/QA per approvazione
- Gestione della documentazione
- Valutazione dell'efficacia e monitoraggio periodico (almeno una volta l'anno): numero di change rispetto agli anni precedenti, % di change rispetto a lotti prodotti e confronto con gli anni precedenti, % di change chiusi...

CHANGE CONTROL TEAM

Chi?

Lavorare in gruppo è la chiave del successo

Scopo?

Valutare, coordinare e approvazione finale

CHANGE CONTROL TEAM

ALMENO TRE TIPOLOGIE

CRITICO

MODERATO

MINORE

CHANGE CRITICO

Influenza la qualità del prodotto o l'affidabilità del prodotto/sistema

Possibili esempi:

- Nuove approvazioni
- Riconvalide
- Licenze ufficiali
- Spostamento processo su un altro dipartimento
- Cambia la composizione del prodotto
- Cambiano i parametri di processo

CHANGE MODERATO

Potenziale influenza sulla qualità del prodotto
o sull'affidabilità del prodotto/sistema

CHANGE MINORE

Influenza l'organizzazione e il sistema documentale a supporto

Possibili esempi:

- Revisioni e aggiornamenti
- Cambiare agente pulente per pavimenti

ESEMPI DI CHANGE CONTROL

SUPPLIER
Cambio del fornitore dell'API o del materiale

CARATTERISTICHE
Cambio nelle caratteristiche chimiche del prodotto di partenza

PROCESSO
(es. tempistiche di mescolamento, di asciugatura, di essiccazione...)

EQUIPMENT
Introduzione nuovo macchinario o parte di esso

STRUTTURALI
Trasferimento processo in un altro distretto o dipartimento

CHANGE REQUEST

ESEMPIO

[Company]	**Change control procedure** **Appendix 1**		Page/pages x of y
Document number: [Enter document no.]	**Version:** [Enter version no.]	**valid from:** [Enter date] **valid to:** [Enter date]	
Company	Change request [Cross reference to the operating instruction on which it is based]		Page/pages [enter page no.]
Change no.: (to be entered by QA)	Change designation: (to be entered by QA)		
1. Applicant			
Name …	Department …		
1.1. Object of the change (mark with a cross)			
• Rooms • Manufacturing facilities • Quality control facilities • Media supply • Computer-assisted system • Organization • Contract acceptor/giver • Supplier • Marketing authorization • Documentation	• Manufacturing procedure • Test procedure • Cleaning procedure • Other procedure • Starting materials • Packaging material • Semi-manufactured/bulk product • Finished medicinal product • Other material • …		
1.2. Description of change:			
• Cause, reason for the change • Products, procedures, facilities affected • Necessary time frames • Suggestion for implementing the change • Estimated costs	• Alternatives • Cross reference to appendices where necessary. Date and signature of the applicant:		
2. Area head Response/risk assessment of the affected areas Area: Date and signature of the person responsible:			
Area: Date and signature of the person responsible:			
Area: Date and signature of the person responsible:			

ESEMPIO

(4) Change Complexity :

☐ Major
☐ Moderate
☐ Minor

(5) Change Control Status (Major and Moderate only)	☐ Accepted	☐ Not Accepted	☐ NA

(6) Current Situation :

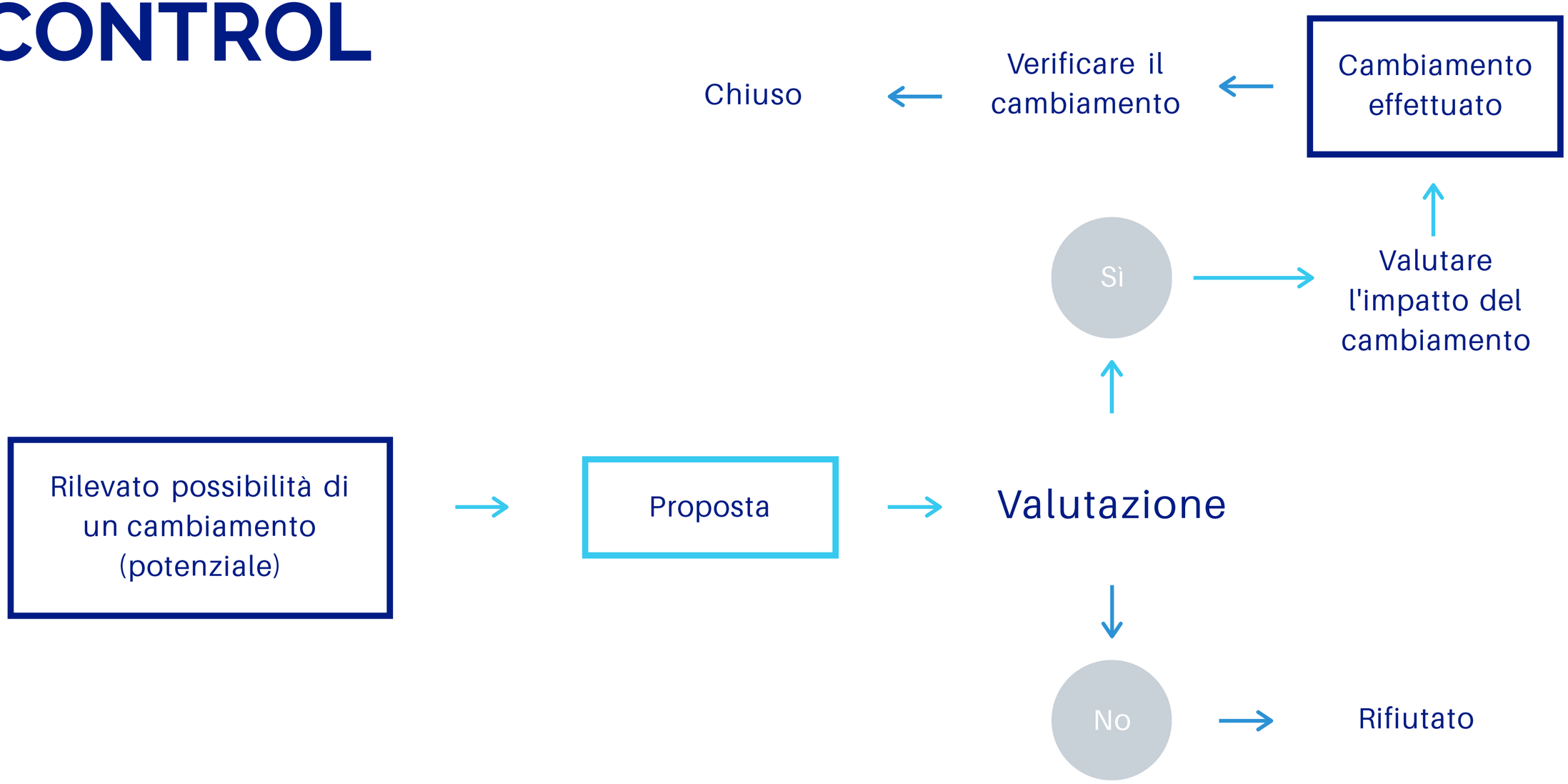
(7) Proposed Situation :

(8) Justification/Risk Assessment :

(9) Impacted Change

☐ Equipment (No/Description)			
☐ Room Number			
☐ Production Line			
☐ System	☐ SAP	☐ SCADA	☐ OTHERS :
☐ Product/material (Number and Description)			
☐ Batch Impacted	☐ NA	• Material/Product Number : _____ • Material/Product Description : _____ • Batch Number : _____	
☐ Validation	☐ Process Validation	☐ CSV	☐ Cleaning Validation
	☐ Transport Validation	☐ AMV/AMT	☐ Qualification
	☐ Others :		
☐ Documentation/e-Documentation	☐ QRA	☐ MBR	☐ SMF/MVP
	☐ P&ID	☐ BOM/Formulation	☐ Recipe

FLUSSO CHANGE CONTROL



1 RICHIESTA DI CAMBIAMENTO

L'utente inserisce le informazioni necessarie all'apertura di un Change come il reparto, le aree coinvolte, l'oggetto e la tipologia dell'eventuale cambiamento.

Le informazioni vengono **condivise** con le funzioni coinvolte

2 VALUTAZIONE DEL CAMBIAMENTO

Il **Quality Assurance** effettua analisi specifiche e approfondite su tutti gli impatti del cambiamento e indica i reparti coinvolti, SOP da revisionare, eventuali comunicazioni a Clienti e fornitori, terzisti ecc. e riferimenti ad altri processi

3 VALUTAZIONE DEI REPARTI

Il sistema coinvolge automaticamente i responsabili dei singoli reparti, che hanno il compito di effettuare analisi specifiche per il proprio ambito di competenza. In questa fase viene anche indicato l'eventuale **impatto regolatorio**

4 ACCETTAZIONE/ PIANO D'AZIONE

Si indica se il cambiamento è accettato o meno e quali azioni è opportuno intraprendere per apportare le variazioni richieste

Il sistema permette di assegnare direttamente l'attività o creare automaticamente un processo CAPA

5 FOLLOW UP

Gli incaricati tengono traccia dell'avvenuta esecuzione delle attività

6 AUTORIZZAZIONE AL CAMBIAMENTO

Autorizzazione all'utilizzo della modifica effettuata

7 AUTORIZZAZIONE REGOLATORIA

Se il cambiamento provoca effetti anche sul piano regolatorio, l'area Regulatory Affairs sarà automaticamente coinvolta e dovrà fornire dettagli e documentazioni in merito alle autorizzazioni e alle date di emissione

8 CHIUSURA DEL CAMBIAMENTO

Valutazione complessiva del cambiamento implementato, si concludono eventuali attività accessorie e si chiude formalmente il processo di Change Control

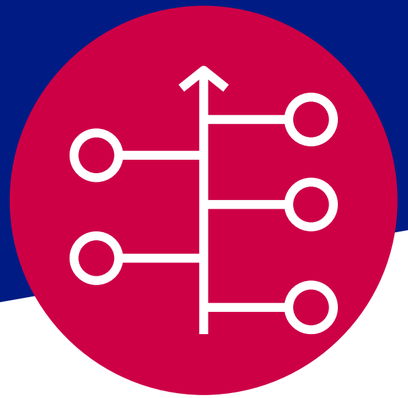
9 DOSSIER E REPORT

Dossier: **Documento di sintesi** con le informazioni del processo e/o processi collegati. Il Dossier può essere creato in qualsiasi fase del processo, anche se non terminato.

Report e KPI: Analisi approfondita per il monitoraggio delle **performance** , **trend** e **KPI**.

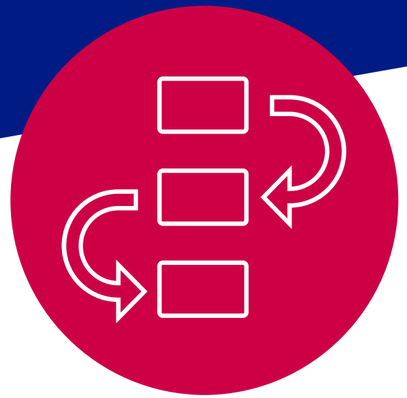
DA COSA INIZIARE?

Definizione possibilità di miglioramento

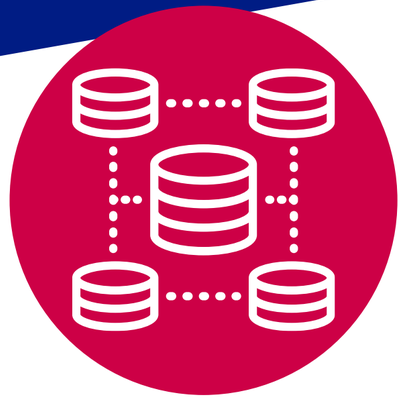


Definire una timeline

Stabilire uno standard

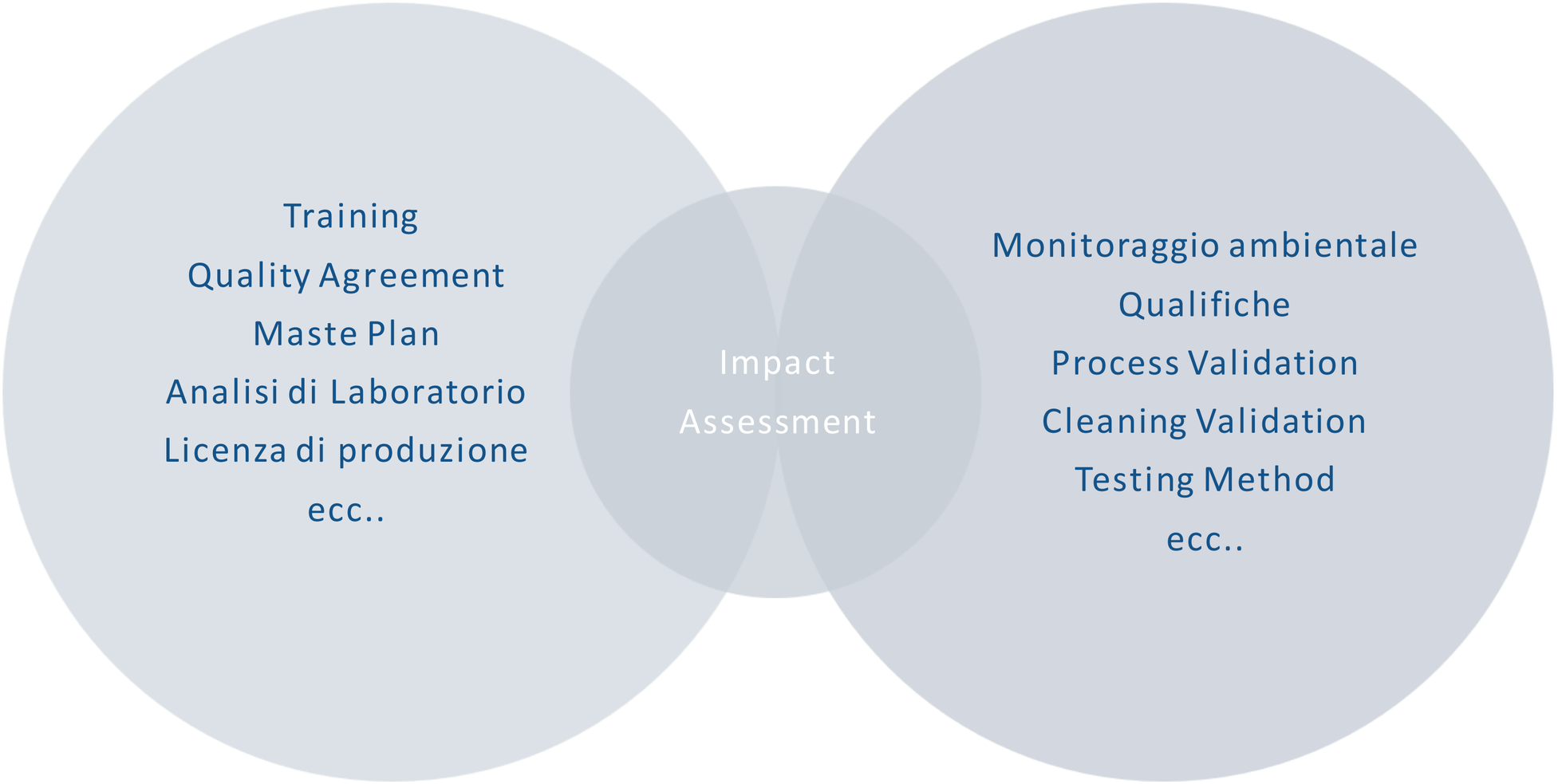


Definire flussi e relativi dettagli



Database

INTERCONNESSIONI



RICAPITOLANDO...

UNDERSTAND THE PROCESS/

SYSTEM

DEFINE HOW TO SET YOUR CC SYSTEM BASED ON PROCESS/SYSTEM

CATEGORIZE IT (RISK-BASED APPROACH)

ESTABLISH ROBUST PROCEDURE WITH GUIDANCE

ESTABLISH USER FRIENDLY AND INFORMATIVE FORM

ESTABLISH ROBUST DATA BASE

SET UP AN EFFECTIVE TRAINING PROGRAM

ESTABLISH MONITORING FOR CONTINUOUS IMPROVEMENT

MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO CONTINUO

- Efficacia sulla procedura / processo
- Numero del controllo delle modifiche ogni anno (aperto, chiuso, in sospeso)
- Valutare in riunioni periodiche di riesame
- Raccogliere dei feedback per il miglioramento.