

	<h1>ANALISI DI RISCHIO</h1>	Rev. 0 Pag. 1 di 11
--	-----------------------------	------------------------

ANALISI A CAMPIONE RECIPIENTI CRIOGENICI MOBILI

Luglio 2021

ANALISI DI RISCHIO

Rev. 0

Pag. 2 di 11

Sommario

1. Scopo.....	3
2. Campo di applicazione.....	3
3. Riferimenti	3
4. Glossario	4
5. Descrizione e considerazioni a supporto della modifica.....	4
6. Metodologia della Risk Analysis (FMEA)	6
6.1 Definizione del livello di rischio.....	11
7. Output Risk Analysis	11
8. Allegati.....	11

1. Scopo

Scopo dell'analisi di rischio è quello di identificare, analizzare e valutare i rischi relativi alla modifica della frequenza di analisi delle unità base, nell'ambito del processo di produzione dell'ossigeno medicinale criogenico.

2. Campo di applicazione

Questo documento si applica all'interno del processo produttivo alla sola fase di analisi delle unità base di ossigeno liquido. Non si prevedono quindi modifiche impiantistiche di processo al di fuori di questa singola fase oggetto di analisi.

3. Riferimenti

- [1]. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 6 – Manufacture of medicinal Gases;
- [2]. GMP (Volume 4 - Good Manufacturing Practice -Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Parte I)
- [3]. ICHQ 9 On Quality Risk Management
- [4]. Modulo 3 del Dossier AIC “Ossigeno gas medicinale criogenico”

4. Glossario

<i>Acronimo</i>	<i>Descrizione</i>
LOX	Liquid Oxygen
UB	Unità base - Recipiente criogenico mobile
GMP	Good Manufacturing Practices
FMEA	Failure Mode and Effect Analysis
RPN	Risk Priority Number
ACQ	Attributo Critico di Qualità

5. Descrizione e considerazioni a supporto della modifica

La modifica oggetto del presente documento consiste nel passare da un'analisi sul 100% dei contenitori, prima del rilascio del prodotto da parte della QP, ad una analisi a campione dei contenitori, in base ad un piano di campionamento oggetto di convalida da parte di ogni impresa.

Tale proposta di modifica si basa sulla possibilità prevista dal punto 41 dell'Annex 6 delle GMP, che indica:

“41. [...] Il controllo per lotto deve essere eseguito solo se è stato dimostrato che le caratteristiche critiche del gas residuo nei contenitori prima del riempimento, siano state mantenute.”

Stante la consolidata esperienza decennale maturata dall'introduzione dell'AIC per l'ossigeno medicinale e alla luce del monitoraggio e della registrazione puntuale della qualità di milioni di confezioni rilasciate in assenza di difettosità del prodotto per fuori specifica è possibile affermare che il processo produttivo è intrinsecamente robusto.

ANALISI DI RISCHIO

Rev. 0

Pag. 5 di 11

A supporto di tale modifica è utile considerare che i contenitori sono esclusivamente utilizzati per la fornitura di gas criogenico per le necessità previste per l'ossigenoterapia domiciliare o per l'impiego ospedaliero. Essi non sono utilizzati in ambito industriale né possono essere collegati a impianti/apparecchiature in pressione.

Pertanto l'unica contaminazione legata all'utilizzo è quella che può derivare dal rientro di aria ambiente a seguito di completo svuotamento del contenitore.

Durante l'attività di manutenzione dei contenitori è possibile prevedere la contaminazione da aria ambiente o da azoto utilizzato per le prove di verifica (p.es. collaudo periodico).

Date queste tipologie di contaminazioni si fa presente che il processo di riempimento, grazie al fenomeno termodinamico del "flashing" dovuto a differenze di temperatura, genera un flusso di ossigeno gassoso pari ad almeno 100 volte il volume geometrico del contenitore stesso, che è in grado di rimuovere tali contaminazioni.

Questo processo è stato oggetto di convalida da parte delle singole aziende.

Alla luce delle considerazioni fin qui esposte, anche nel caso in cui il gas residuo non mantenesse le caratteristiche di qualità del prodotto (es. contaminazione d'aria o di azoto) il processo di produzione, per come è strutturato, permette di ottenere comunque un prodotto finale in specifica.

La modifica richiesta sarà comunque oggetto di una specifica Risk Analysis tenendo conto dei principi del ICHQ9.

ANALISI DI RISCHIO

Rev. 0

Pag. 6 di 11

6. Metodologia della Risk Analysis (FMEA)

Il processo di Risk Analysis viene eseguito verificando come un evento generico che avviene sullo specifico insieme/cluster (o comunque uno dei sottoinsiemi che ne fanno parte), impatti su ciascuno dei 5 Attributi Critici di Qualità del prodotto di seguito definiti, indicandone anche la gravità:

n.	ACQ	Descrizione
1	Titolo	indica la quantità di ciascun componente del prodotto
2	Identità	indica l'identificazione del prodotto e di eventuali altri componenti utilizzati durante tutto il processo (dalla materia prima al prodotto finale)
3	Purezza	indica la purezza del prodotto da un punto di vista chimico microbiologico e particellare
4	Sicurezza	indica la sicurezza del cliente finale che usa il prodotto
5	Qualità	rappresenta un attributo generale che copre almeno l'integrità, la tracciabilità, la conservazione e la quantità del prodotto

L'evento considerato è rappresentato esclusivamente dalla frequenza con cui effettuare l'analisi del titolo dei contenitori (in conformità con quanto previsto dalle GMP). Tutti gli altri aspetti legati alla produzione dei contenitori sono stati già valutati in convalida e quindi esulano dalla presente valutazione dei rischi.

L'Impatto dell'evento è misurato come:

- ✓ **Impatto Alto:** operazioni non corrette da parte del sistema o della macchina che comportano un'alta probabilità di incidere direttamente sugli Attributi Critici di Qualità. La qualità del prodotto finito è a rischio.
- ✓ **Impatto Medio:** operazioni non corrette da parte del sistema o della macchina che possono avere un impatto indiretto/potenziale sugli Attributi Critici di Qualità. La qualità del prodotto finale è in dubbio.
- ✓ **Impatto Basso:** operazioni non corrette da parte del sistema o della macchina che hanno un impatto molto limitato sugli Attributi di Qualità alterandoli attorno a limiti tollerabili
- ✓ **Impatto Nullo:** operazioni non corrette da parte del sistema o della macchina che non hanno alcun impatto sugli Attributi Critici di Qualità. In tal caso non è necessario procedere ad ulteriori analisi.

Nota: I risultati dell'analisi vengono comunque utilizzati in modo conservativo e cioè:

- **“Elementi”:** viene attribuita all'elemento l'impatto più alto rilevato sui cinque attributi
- **“Cluster”:** viene attribuito l'impatto più alto tra quelli rilevati sui singoli elementi facenti parte del cluster

Di seguito viene riportata la lista dei sistemi risultati GMP critici e la relativa analisi d'impatto estrapolata tramite la metodologia esposta nei paragrafi precedenti.

ANALISI DI RISCHIO

Rev. 0

Pag. 9 di 11

I punti risultati con impatto “n.a.” (non applicabile) sono porzioni di impianto non coinvolte nella modifica pertanto non saranno testate singolarmente ma saranno coinvolte nella verifica generale di impianto essendone parte integrante.

Dato l’impatto alto del processo si è ritenuto opportuno effettuare un’analisi di tipo FMEA per la modifica richiesta.

I criteri adottati per la definizione del RPN (Risk Priority Number) sono i seguenti:

- Gravità
- Probabilità
- Rilevabilità
- Priorità (RPN)

	Punteggio	Gravità (G)
Alto	3	Maggiore (es. perdita della conformità alle specifiche di qualità del prodotto con possibili effetti gravi o conseguenze letali per il paziente)
Medio	2	Minore (es. impatto sulla qualità del prodotto/processi GMP che determinano possibilità di effetti non gravi ed impatto indiretto per la salute del paziente.)
Basso	1	Trascurabile (es. impatto trascurabile sulla salute del paziente)

ANALISI DI RISCHIO

Rev. 0

Pag. 10 di 11

	Punteggio	Probabilità (P)
Alto	3	Probabile L'evento si può verificare frequentemente (<1 anno)
Medio	2	Possibile L'evento si può verificare (compreso tra 1 e 10 anni)
Basso	1	Improbabile L'evento si può verificare raramente (>10 anni)

	Punteggio	Rilevabilità (R)
Bassa	3	Nessun sistema o metodo di controllo disponibili
Media	2	Verifica su base statistica
Alta	1	Controllo al 100%

	G x P x R	Priorità (RPN)
Bassa	1-8	3 - Rischio basso (accettabile)
Media	9-17	2 - Rischio medio (non accettabile)
Alta	18-27	1 - Rischio alto (non accettabile)

6.1 Definizione del livello di rischio

La definizione di livello di rischio è il punto di partenza per la definizione della tipologia di eventuali azioni correttive da implementare prima della messa in esercizio della modifica richiesta.

Si considerano “non accettabili” i rischi con un RPN 1 e 2.

7. Output Risk Analysis

L’analisi dei rischi mette in evidenza che la misura da adottare per il controllo del rischio consiste nell’esecuzione della “convalida del nuovo processo di produzione”.

8. Allegati

- Allegato 1 – Analisi FMEA