

Giovanni Felice

Valutare la corretta frequenza di riqualifica

Chiesi Farmaceutici, con il supporto di PTM Consulting, ha svolto un'analisi risk-based su tutti i risultati delle analisi di qualifica periodica effettuati dal 2011 sugli impianti di produzione R&D per analizzarne l'efficacia e ottimizzarne la tempistica

Settantacinque sistemi e 150 documenti tra qualifiche iniziali e ri-qualifiche periodiche. Chiesi Farmaceutici, con il supporto di PTM Consulting, ha riorganizzato in ottica risk-based le attività di qualifica periodica degli impianti di produzione ricerca e sviluppo. Nel centro ricerche di Chiesi Farmaceutici SpA a Parma, NCF ha incontrato **Giorgio Kyriacatis**, Coe & Bd di PTM, **Rita Ardemagni**, *senior validation consultant & project leader* di PTM, **Giovanni Mantovani**, *quality validation manager* Chiesi, **Michele Truffelli** e **Francesco Candela**, *quality assurance validation specialist* Chiesi. L'incontro ha permesso di conoscere le modalità del progetto dalla voce diretta di chi vi ha partecipato.

In che contesto si è svolto il progetto?

PTM Consulting, leader in Italia nelle attività di gestione dei rischi, porta avanti da diversi anni una collaborazione con il gruppo internazionale Chiesi Farmaceutici, che affianca nelle attività di ricerca & sviluppo e del *manufacturing*. Chiesi Farmaceutici è un gruppo internazionale orientato alla ricerca e

alla sostenibilità, che sviluppa e commercializza farmaci in tutto il mondo e vanta oltre 80 anni di esperienza nel settore. Chiesi sviluppa e commercializza prodotti in quattro aree terapeutiche principali: respiratoria, neonatologia, malattie rare e special care. È, inoltre, il primo gruppo farmaceutico internazionale ad aver ricevuto la certificazione B Corp, un riconoscimento legato al costante impegno nel migliorare la qualità della vita in modo responsabile nei confronti della società e dell'ambiente. Il team di ricerca e sviluppo ha la sua sede principale nel Centro ricerche di Parma e altri centri a Parigi, Chippenham (UK), Cary (Usa) e Lidingo (Svezia). Nel Centro ricerche Chiesi di Parma coesistono due officine produttive autorizzate, per la produzione di lotti destinati a sperimentazione clinica, una per la *drug substance* e una per il *drug product*.

In questi reparti produttivi vi sono impianti, attrezzature e *utility* che sono stati qualificati in accordo alle normative vigenti al momento della loro installazione e sono sottoposti periodicamente ad attività di manutenzione e riqualifica.

In cosa consiste l'attività di riqualifica?

La riqualifica è un'attività documentata in cui vengono eseguiti test di tipo funzionale, strumentale e operativi, atti a valutare il mantenimento nel tempo dello stato di funzionalità, di affidabilità e quindi di qualifica dei sistemi stessi. I test effettuati su ogni sistema sono stati definiti in sede di qualifica iniziale attraverso una valutazione "risk-based".

Quali sistemi sono stati presi in considerazione?

Sono stati considerati tutti i sistemi (macchine produttive, impianti, attrezzature) attivati dalla nascita del Centro ricerche (anno 2011) a oggi per un totale di circa 75 sistemi e 150 documenti tra



qualifiche iniziali e ri-qualifiche periodiche, quindi mappati tutti i test di riqualifica, valutata la *compliance* regolatoria e, infine, effettuata l'analisi di rischio.

Perché è stata necessaria una rivalutazione delle attività?

Parallelamente alla crescita dell'azienda e alle evoluzioni di un ente di ricerca, sono state nel tempo apportate modifiche e implementati sistemi diversi; si è quindi resa necessaria una rivalutazione complessiva di tutte le riqualifiche, sia per allineare la tipologia dei test per ogni categoria di sistemi sia per dare una valenza corretta alle loro frequenze di esecuzione, con particolare riferimento ai casi in cui le normative in vigore non danno chiare indicazioni temporali. L'approccio adottato, con il supporto di PTM, è stato nuovamente di tipo "risk based" con l'emissione di un nuovo documento specifico.

Qual è stato il contributo di PTM?

Dal 2002 PTM opera nel mercato *life science* nazionale e internazionale, offrendo servizi di *quality by design, process validation, technology transfer, quality risk management* e *data integrity & CSV*, per le fasi di *early and full development, scale-up process, industrialization* e *life-cycle management*. PTM, leader in Italia nelle attività di gestione dei rischi, affianca efficacemente i propri clienti sia nelle attività tecniche di progetto, che nelle attività di *decision making* strategico, e da anni collabora con Chiesi Farmaceutici a supporto della ricerca & sviluppo e del *manufacturing*.

Nello specifico di questo progetto, PTM ha portato un contributo importante grazie a sue due prerogative: da un lato la capacità di realizzare approcci risk-based, dall'altro l'esperienza in attività di qualifica.

Che professionalità sono state coinvolte?

Il lavoro è stato effettuato da un team multifunzionale comprendente persone con competenze diverse, ingegneristiche, produttive e di qualità, insieme agli esperti di rischio di PTM che hanno una comprovata esperienza nell'affiancare efficacemente i propri clienti in questa tipologia di progetti.

Quale tecnica di analisi è stata utilizzata?

Nell'infografica è riportato schematicamente il processo applicato, condotto con l'ausilio della tecnica FMEA (*Failure modes and effects analysis*) adattata al nostro scopo. Per effettuare una corretta analisi e misurare la probabilità di *failure* sulla base di dati reali, sono state valutate anche tutte le deviazioni verificatesi nel periodo indicato e potenzialmente collegate alla funzionalità dei sistemi. Sono state pertanto identificate le *failure mode*, successivamente le cause che hanno generato le *failure* e valutati i controlli in grado di intercettare

L'AZIENDA

Dal 2002, PTM Consulting fornisce soluzioni per il miglioramento e



l'ottimizzazione dei prodotti e dei processi aziendali dalle prime fasi di sviluppo fino a quelle industriali, per l'ottenimento dei target di qualità desiderata, per la minimizzazione dei costi e dei tempi di sviluppo attraverso un efficiente ed efficace project management.

PTM Consulting lavora per le principali aziende farmaceutiche in Europa e negli Stati Uniti applicando i concetti e i principi di *quality by design, process validation, transfer of technology, quality risk management, alle fasi di early and full development, scale-up process, industrialization* e *life-cycle management*.

le anomalie. Per ogni test individuato è stato definito un Risk Index (RI) e in base a questo una frequenza di esecuzione dei test: un valore di criticità (RI) basso corrisponde a una periodicità di riqualifica più ampia, in quanto il rischio relativo risulta minimo e viceversa.

Che risultati avete ottenuto?

L'87% dei test effettuati sono stati riconfermati per frequenza e modalità di esecuzione, mentre il 13% dei test è stato rivisitato in termini di frequenza e di modalità. L'analisi complessiva ha consentito di confermare la robustezza dei test, di definire correttamente e su base razionale le tempistiche di riqualifica. In particolare, è stata evidenziata la possibilità di ridurre la frequenza di esecuzione di alcuni test in virtù del loro basso indice di rischio o dell'assenza di deviazioni nel periodo considerato.

Inoltre, l'implementazione nel tempo di modalità di gestione o di sistemi di monitoraggio continuo ha consentito di aumentare la *detection* e di abbassare il rischio. Per ogni sistema macchine di riempimento, sistemi ausiliari (miscelatori, setacciatori, separatori, bilance) sistemi refrigerati, sistemi di contenimento, sistemi di condizionamento, impianti trattamento acque e gas e sistemi di lavaggio, sono stati allineati, laddove necessario, i test effettuati, le modalità di esecuzione, i criteri di accettazione e la documentazione è stata conseguentemente aggiornata. L'ottimizzazione dei test in termini di esecuzione, registrazione dei dati, allineamento delle tempistiche ha consentito inoltre un risparmio di tempo e risorse.

Il progetto si può ritenere terminato?

Questo lavoro nasce nell'ottica del *continuous improvement*, uno dei principi fondamentali dei moderni sistemi qualità e uno dei valori cardine di Chiesi Farmaceutici e, come tale, dovrà essere periodicamente rivisto.