

Audit da remoto necessità e opportunità

L'attuale pandemia globale ha evidenziato come la possibilità di fare ricorso sempre più spesso ad audit da remoto rappresenterà, per le aziende farmaceutiche, un utile strumento di monitoraggio del livello di qualità dei propri fornitori



Da marzo 2020 a causa dell'emergenza Covid-19 e del blocco degli spostamenti imposto per arginare il diffondersi del contagio, le ispezioni degli enti regolatori sono state sospese e contemporaneamente si sono fermate anche le attività di audit pianificate dalle aziende farmaceutiche per la qualifica dei propri fornitori. L'esperienza affrontata con la pandemia causata dal virus SARS-CoV-2 ha dimostrato come sia importante saper affrontare le sfide di qualifica di un fornitore utilizzando tecniche alternative. Situazioni di emergenza, oltre alla pandemia che sta caratterizzando l'anno in corso, possono essere di altra natura e includere terremoti, alluvioni, problemi logistici, politici o altre situazioni di rischio. Come possono, quindi, le aziende farmaceutiche soddisfare i requisiti necessari alla qualifica di un fornitore? La risposta più semplice potrebbe essere quella di utilizzare un'ispezione tramite questionario, o audit postale. Sebbene possa sembrare più immediata, questa modalità presenta numerosi limiti, primo fra tutti l'impossibilità di interagire con il fornitore.

Un'alternativa che si sta facendo strada in questo periodo è quella delle ispezioni da remoto. Pur consapevoli dei limiti che possono sussistere nell'esecuzione di ispezioni a distanza, questa soluzione sembrerebbe soddisfare i requisiti regolatori, se giustificata da un'opportuna valutazione del rischio. Partendo da questo presupposto, è stato istituito un gruppo di lavoro all'interno del GIF (acronimo di Gruppo Ispezioni Fornitori), in collaborazione con il Gruppo di Studio AFI "Qualità e Fornitori", con lo scopo di sviluppare una procedura condivisa tra le aziende per eseguire le ispezioni da remoto. Il GIF è un'associazione che ha come scopo l'esecuzione congiunta di ispezioni per la verifica della conformità dei fornitori e la condivisione dei risultati fra le aziende che vi aderiscono.

Lo stesso GIF si è adeguato alla situazione contingente adattando le proprie procedure ispettive, le quali, così riviste, forniscono le indicazioni di come preparare e condurre un audit a distanza, basandosi sull'analisi del rischio elaborata dal gruppo di lavoro.

TABELLA 1 - FORNITORI, COMPLIANCE RISK E LIVELLO DI GRAVITÀ DEL GUASTO (G)

FORNITORE	% COMPLIANCE RISK	LIVELLO DI GRAVITÀ DEL GUASTO (G)
API sterile	100	Molto alto
CMO sterile	100	Molto alto
Dispositivi medici (classe Is, IIb e III)	100	Molto alto
Packaging & Labelling, sterile (CMO)	100	Molto alto
CMO non sterile	70	Molto alto
API non sterile	56	Alto
Confezionamento primario, per sterile	56	Alto
Dispositivi medici (classe I e IIa)	56	Alto
Micronizzazione	56	Alto
Software / Hardware	56	Alto
Gas medicali	48	Alto
Key starting materials per la produzione interna di API	48	Alto
Laboratorio microbiologico o chimico-fisico con impatto GMP diretto sul prodotto	48	Alto
Packaging & Labelling per non sterile (CMO)	41	Alto
Stoccaggio con distribuzione di prodotti finiti	41	Alto
Confezionamento primario, per non sterile	33	Medio
Confezionamento secondario stampato	33	Medio
Eccipienti	33	Medio
Laboratorio microbiologico o chimico-fisico con impatto GMP indiretto sul prodotto	33	Medio
Stampa di etichette e foglietti illustrativi	33	Medio
Starting material per la produzione interna di API	33	Medio
Broker con attività GMP	26	Medio
Servizi di sterilizzazione /Convalida / Taratura/	26	Medio
Broker senza attività GMP	19	Basso
Confezionamento secondario non stampato	19	Basso
DPI	19	Basso
Lavaggio indumenti	19	Basso
Magazzino/stoccaggio senza distribuzione	19	Basso
Pest Control	19	Basso
Detergenti / disinfettanti per superfici a contatto con prodotti	11	Basso
Lubrificanti per superfici a contatto con i prodotti	11	Basso
Servizi di pulizia	11	Basso
Sostanze chimiche utilizzate per la produzione di API	11	Basso
Trasportatori	11	Basso

Audit da remoto ALCUNI SUGGERIMENTI DALLE AZIENDE

In base all'esperienza maturata in questi mesi, di seguito alcuni accorgimenti da tenere in considerazione affinché l'audit da remoto risulti efficace.

- In fase di pianificazione si consiglia di definire bene il supporto informatico con il quale si dovrà svolgere la videoconferenza: è preferibile accettare la piattaforma proposta dal fornitore, qualora sia diversa da quella suggerita dal team ispettivo.

In questo modo il fornitore sarà più "confidente" nell'uso dei mezzi informatici e non aumenterà ulteriormente lo stress dell'ispezione. In fase di pianificazione, è importante richiedere la disponibilità da parte del fornitore di utilizzare una webcam, condizione necessaria ai fini della partecipazione attiva alla videoconferenza.

- Altamente consigliata è la prova tecnica da eseguire almeno una settimana prima dell'audit: anche le tecnologie più moderne non sempre funzionano a dovere (es: problemi di audio, ritorno del suono, eco, problemi nella condivisione dello schermo). È bene prevenire ogni eventuale problematica di connettività

dando modo alle parti di risolverle per tempo con il proprio personale IT.

- Il giorno stesso dell'audit da remoto, prima dell'inizio ufficiale, si consiglia un collegamento di prova al link della videoconferenza superiore ai cinque minuti, poiché non sempre la connessione risulta immediata.

- Qualsiasi modifica venga fatta all'agenda dell'audit dal team ispettivo dovrà essere sottoposta ed essere approvata dall'azienda ispezionata prima dell'inizio della videoconferenza, in modo da non lasciare adito a fraintendimenti e contestazioni.

- Anche per gli audit da remoto, come già previsto per gli audit *on-site*, a fine audit gli auditor dovranno mostrare la lista delle eventuali osservazioni emerse.

- È fondamentale per la buona riuscita dell'audit che durante spiegazioni o interventi, gli altri partecipanti restino in ascolto, attendendo in silenzio il proprio turno. La sovrapposizione di più voci o l'innalzamento del tono porterà solo a una pessima comprensione dei concetti esposti e quindi alla perdita di tempo per rispondere a domande di chiarimento o, nel peggiore dei

casi, alla ripetizione dei concetti già presentati. Si consiglia quindi di:

- richiedere a tutti coloro che non partecipano di tenere il microfono spento;

- utilizzare la prenotazione sul *tool* informatico oppure, se i membri del team ispettivo sono all'interno della stessa stanza, di coordinarsi tra di loro prima di parlare; consentire all'auditor di identificare le persone che intervengono di volta in volta. Inoltre, durante gli interventi, sarebbe opportuno chiedere a chi parla di attivare la telecamera per una migliore comprensione.

- Evitare di scorrere velocemente la documentazione, in quanto la visualizzazione deve tener conto dei tempi di interazione di entrambe le parti.

- Per mantenere un buon livello di attenzione, è consigliabile prevedere ogni novanta minuti una pausa di quindici minuti per dar modo sia agli ispettori, sia a chi è ispezionato, di consultarsi con i colleghi o rivedere la documentazione.

- Potrebbe essere opportuno pianificare degli intervalli

di tempo maggiori in cui gli ispettori possano revisionare la documentazione in modalità *offline*. Ciò risulta particolarmente utile qualora l'azienda ispezionata non condivida la documentazione prima dell'audit.

- La richiesta da parte degli auditor di ricevere la documentazione in anticipo, in maniera da prepararsi all'audit, è necessaria per agevolare il processo di revisione della documentazione durante la videochiamata. È nell'interesse di entrambe le parti, con la sottoscrizione di un accordo di segretezza, concordare questa modalità per la buona riuscita dell'audit.

Un audit da remoto richiede sicuramente un impegno maggiore da entrambe le parti, rispetto a un *on-site* audit.

Il team ispezionato dovrà assicurare la rapida disponibilità dei documenti richiesti, mettendo a disposizione copie elettroniche di documenti oltre che cartacee.

Il fornitore deve disporre di un team dedicato che lavori in sinergia affinché le richieste dell'auditor vengano soddisfatte in tempi accettabili.

Questa analisi considera i fattori di rischio legati al prodotto/servizio fornito e alle caratteristiche del fornitore. Il rischio identificato è quello di non riuscire, proprio per la natura stessa di un'ispezione a distanza, a valutare in modo esaustivo il fornitore in tutti gli aspetti legati alla qualità e alla conformità che gli viene richiesta, rispetto al servizio offerto. Il "guasto" è stato identificato nell'esecuzione di un audit da remoto con esito non soddisfacente, ovvero il rischio di condurre una revisione non adeguata dello stato di *compliance* del fornitore.

Gravità del guasto

Il primo elemento preso in esame è la gravità del guasto (G). Questo fattore, denominato *compliance risk*, è direttamente proporzionale al rischio intrinseco della tipologia di fornitura. Viene calcolato in base ai punteggi assegnati alle seguenti componenti specifiche del fornitore: aspettative regolatorie, ovvero maggiore è il quadro normativo del fornitore, più è complesso il tipo di ispezione da condurre; caratteristiche del sito, intese come complessità e numero di processi teorici; livello di

criticità del prodotto o servizio in oggetto. Maggiore è la percentuale di *compliance risk* del fornitore, quindi il livello di gravità del guasto, maggiore è il rischio di eseguire un audit da remoto non soddisfacente. Il livello di gravità del guasto può essere: “molto alto”, “alto”, “medio” e “basso”. La Tabella 1 elenca i fornitori valutati, la loro percentuale di *compliance risk* calcolata e il livello di gravità del guasto attribuito.

Probabilità di accadimento del guasto

Il secondo elemento dell'analisi del rischio è la probabilità di accadimento del guasto (P),



Pur potendo sussistere dei limiti nell'esecuzione di ispezioni in remoto, gli audit a distanza rappresentano una soluzione, anche di fronte a un'emergenza come quella attuale di Covid-19, che sembrerebbe soddisfare i requisiti regolatori, se giustificata da un'opportuna valutazione del rischio

declinata come l'effettiva capacità di svolgere un'ispezione a distanza con l'uso di opportune e moderne tecnologie informatiche. In merito a questo, si valuta se il fornitore può adempiere a una serie di “obblighi” quali la possibilità, da parte dell'azienda, di interagire a distanza con un team interdisciplinare, di poter visualizzare, tramite condivisione del *desktop* o di una *directory* in sola lettura, la documentazione pertinente l'audit, incluso l'accesso a *software*, *database*, registrazioni. È inoltre importante poter identificare le persone che prendono parte all'ispezione e infine poter accedere, tramite video, *lay-out*, mappe, immagini o foto, ad ambienti, processi, attrezzature del fornitore.

Rilevabilità del guasto

Il terzo e ultimo elemento dell'analisi del rischio è la rilevabilità del guasto (R), parametro legato alla quantità e qualità delle informazioni che il fornitore può mettere a disposizione prima dell'audit. Maggiori e migliori sono tali informazioni, più alta è la probabilità di verificare lo stato di *compliance* del fornitore con successo; queste riguardano gli aspetti relativi allo stato di conformità del fornitore: Capa della precedente ispezione, situazione regolatoria, cambiamenti attuati con un possibile impatto sullo stato di qualifica e di configurazione del sito, non conformità, deviazioni e fuori specifica, reclami e fattori di *business continuity*. A ciascuno di questi aspetti viene attribuito un punteggio, che si traduce in un livello qualitativo del fornitore (“alto”, “medio” e “basso”).

La matrice di determinazione del rischio

La combinazione a matrice di gravità, probabilità e rilevabilità (GxPxR) fornisce un risultato finale che si traduce in tre fasce di rischio dei fornitori: “alto”, “medio” e “basso”.

Una situazione di rischio medio potrebbe configurarsi, per esempio, quando un fornitore, seppure con un livello di gravità basso (es. trasportatori), ha una capacità di connettività informatica scarsa e una situazione qualitativa di fascia media. Oppure la stessa situazione si può avere quando un fornitore di livello di gravità alto (es. API non sterile), ha un'ottima capacità di

Nonostante gli audit da remoto richiedano un maggiore impegno, offrono valide opportunità se integrati all'interno del processo di qualifica dei fornitori



connettività, ma una situazione qualitativa non soddisfacente. In base all'analisi del rischio si possono trarre le seguenti indicazioni:

- non è raccomandabile verificare da remoto un fornitore mai ispezionato prima, in quanto l'azienda non avrebbe a disposizione tutti gli elementi necessari per inquadrarlo nel contesto di un'analisi del rischio;
- i fornitori di livello di gravità basso (vedi Tabella 1) possono essere ispezionati da remoto anche laddove non sussistano delle condizioni di emergenza, ma solo se ricadono nella fascia bassa dell'analisi del rischio;
- tutti i fornitori, di qualunque livello di gravità (vedi Tabella 1), possono essere ispezionati da remoto solo qualora sussistano delle condizioni di emergenza che impediscano di eseguire un audit *on-site*, sia che essi ricadano nella fascia di rischio basso che rischio medio; per i fornitori di livello di gravità molto alto (vedi Tabella 1) è preferibile effettuare un audit *on-site* non appena la situazione di emergenza è terminata.

I fornitori che si trovano nella fascia di rischio alto non possono essere ispezionati da remoto neppure in una situazione emergenziale. In conclusione,

nonostante gli audit da remoto richiedano un maggiore impegno da entrambe le parti in causa, essi offrono anche valide opportunità se integrati all'interno del processo di qualifica dei fornitori. Adottando un audit da remoto si riducono gli spostamenti degli auditor in aree geografiche a rischio, è possibile ottimizzare i tempi dell'audit *on-site*, dedicando del tempo alla revisione della documentazione a distanza e focalizzando la successiva ispezione *on-site* alla visita dei reparti operativi, quindi alla documentazione prettamente legata al processo produttivo.

Anche quando l'emergenza Covid-19 sarà cessata, gli audit da remoto potranno costituire, per le aziende farmaceutiche, un utile strumento di monitoraggio del livello di qualità dei propri fornitori.

Afferenze degli autori

Ivan Belloni, Valpharma International S.p.A.

Rita Brusa, AFI

Donato Migliarino, Farmaceutici Formenti S.p.A. (Grünenthal Group)

Greta Perini, Menarini Manufacturing Logistics and Services Srl

Enrica Piccini, Menarini Manufacturing Logistics and Services Srl