



الله الرحمن الرحيم



# Quality Risk Management (QRM) in the Pharmaceutical Industry

- Based on ICH Q9 AND PIC/S Guidelines





# Overview

- **Objective:** Understand principles, implementation, and tools of QRM

- **Agenda:**

1. Definitions and Importance of QRM
2. Key Guidelines (PIC/S and ICH Q9)
3. Tools and Techniques
4. Implementation Steps
5. Case Study and Practical Application
6. Challenges and Best Practices



# What is QRM?

- A systematic process to assess, control, monitor, and review risks
- Risk = Probability x Impact
- Core Principles:
  - Decisions based on scientific data and risk levels



# Why is QRM Important?

- Ensures Patient Safety: Reduces quality-related risks
- Regulatory Compliance: Integral to GMP
- Operational Efficiency: Focus on high-risk areas
- Supports Decision-Making: Data-driven decisions



# PIC/S and QRM

- PIC/S ensures international harmonization of GMP standards
- Role of QRM:
  - Enhances GMP compliance
  - Promotes flexibility in audits based on risk
  - Emphasizes a science-based approach.
- Alignment with ICH Q9: Uses the same framework



# QRM Tools and Techniques

- Recommended by PIC/S:
  - **FMEA** (Failure Mode and Effects Analysis)
  - **FTA** (Fault Tree Analysis)
  - **HACCP** (Hazard Analysis and Critical Control Points)
  - **Ishikawa Diagrams** (Fishbone Analysis)
- Purpose: Identify, prioritize, and control risks effectively





# QRM Implementation Steps (Part 1)

## 1. Planning and Organizing:

- Define scope, objectives, and team roles
- Train staff on QRM principles and tools

## 2. Risk Identification:

- Gather data and identify potential risks
- Example: Microbial contamination during production

## 3. Risk Analysis:

- Evaluate severity, probability, and detectability
- Use RPN (Risk Priority Number):  **$RPN = S \times P \times D$**



### فرمول توزیع دو جمله‌ای (The Binomial Distribution Formula)

$$P(X = k) = \binom{n}{k} \cdot p^k \cdot (1 - p)^{n-k}$$

Where:

- $P(X = k)$ : Probability of exactly  $k$  successes.
- $\binom{n}{k}$ : The number of combinations of  $n$  trials taken  $k$  at a time.
- $p$ : Probability of success in a single trial.
- $1 - p$ : Probability of failure in a single trial.
- $n$ : Total number of trials.
- $k$ : Number of successful trials.



### 1) برآورد مستقیم از داده‌های تکرارپذیر (x رخداد در n بار تلاش)

- برآورد نقطه‌ای:

$$\frac{x}{n} = \hat{p}$$

- احتمال حداقل یک رخداد در n تلاش با احتمال تک تلاش p:

$$P(1 \leq p) = 1 - (1 - p)^n$$

- قاعده ۳ (برای x=0 با اطمینان ۹۵٪):

اگر در n مشاهده هیچ رخدادی ندیدید، کران بالای تقریبی احتمال وقوع:

$$\frac{3}{n} \approx 95\%p$$

- فاصله اطمینان ۹۵٪ (ویلسون) برای p:

بگذارید  $x/n = \hat{p}$  و  $1.96 = z$

$$\frac{\sqrt{\frac{\hat{p}}{4n} + \frac{(p-1)p}{n}} \pm \frac{\hat{p}}{2n} + \hat{p}}{\frac{\hat{p}}{n} + 1} = \text{Wilson CI}$$



## 2) رویدادهای نادر / نرخ محور (فرایند پواسون-نمایی)

وقتی نرخ رخداد در واحد زمان/فرصت را می‌دانید:

- اگر نرخ ثابت  $\lambda$  در بازه  $t$  باشد (پواسون):

$$\frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!} = P(k \text{ رخداد})$$

احتمال حداقل یک رخداد:  $1 - e^{-\lambda} = P(1 \leq k)$

احتمال صفر رخداد:  $P(0) = e^{-\lambda}$

- از MTBF به احتمال: (برای خرابی‌های نمایی)

$$MTBF/1 = \lambda \text{ و سپس } P(1 \leq k \text{ تا } t) = 1 - e^{-\lambda t}$$

- تبدیل «نرخ به ازای هر N واحد» به  $\lambda$ :

اگر « $a$  رخداد در هر N ساعت/بج/فرصت» دارید،  $\lambda = a/N$ .



### 3) تبدیل‌های پرکاربرد در کیفیت

- احتمال عدم انطباق از توزیع نرمال (برای مشخصه‌های پیوسته):

$$\text{اگر } X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma)$$

$$\left( \frac{USL - \mu}{\sigma} \right) \Phi - 1 = (USL < P(X$$
$$\left( \frac{LSL - \mu}{\sigma} \right) \Phi = (LSL > P(X$$

و  $P(X < USL) = 1 - \Phi\left(\frac{USL - \mu}{\sigma}\right)$  و  $P(X > LSL) = \Phi\left(\frac{LSL - \mu}{\sigma}\right)$

- DPMO - احتمال تک فرصت:

$$\frac{DPMO}{10^6} = p$$

احتمال حداقل یک عدم انطباق در N فرصت:  $1 - (1 - p)^N$



#### 4) تجمیع/گسترش به چند بار استفاده

- $n$  بار استفاده/تماس مستقل با احتمال تک بار  $p$ :  
 $P(1 \leq \text{رخداد در } n) = (p - 1) - 1 = n$   
(برای  $p$  کوچک:  $n^p - e - 1 \approx$ )

#### 5) نکات برآورد آماری (وقتی داده کم است)

- تخمین بیزی برای نسبت وقوع با پیشین بتا  $\text{Beta}(a, b)$ :  
پسین  $\text{Beta}(a, b + x, x - n + x)$  و میانگین پسین  $\frac{x + a}{n + a + b}$ .  
(گزینه محافظه کارانه رایج: پیشین جفریز  $a = b = 0.5$ .)



## 6) نگاشت به «امتیاز وقوع» در FMEA (نمونه سیاست داخلی)

نگاشت‌ها استاندارد واحد جهانی ندارند و باید داخلی‌سازی شوند؛ مثال:

امتیاز O	احتمال سالانه وقوع برای یک آیتم	توصیف نمونه
1	> 1 در میلیون	بسیار نادر
3	≈ 1 در صد هزار	بسیار کم
5	≈ 1 در ده هزار	کم
7	≈ 1 در هزار	متوسط رو به زیاد
9	≈ 1 در صد	زیاد
10	≤ 1 در ده	بسیار زیاد

### مقیاس پیشنهادی امتیاز وقوع (O)

امتیاز را بر اساس «احتمال حداقل یک رخداد» در افق/تعداد فرصت تعریف شده تعیین کنید:

- $50\% \leq P$ : O=10
- $50\% > P \geq 20\%$ : O=9
- $20\% > P \geq 10\%$ : O=8
- $10\% > P \geq 5\%$ : O=7
- $5\% > P \geq 1\%$ : O=6
- $1\% > P \geq 0.5\%$ : O=5
- $0.5\% > P \geq 0.1\%$ : O=4
- $0.1\% > P \geq 0.01\%$ : O=3
- $0.01\% > P \geq 0.001\%$ : O=2
- $0.001\% > P$ : O=1

تذکره: «P» باید برای همان افق/تعداد استفاده‌ای محاسبه شود که در FMEA معیار شده‌اید (مثلاً در هر ۱۰ راه‌اندازی، در هر ۵۰ بچ، یا در یک سال عملیات).

سپس با  $P(1 \leq t) = 1 - e^{-\lambda t}$  و داده واقعی، O را کالیبره کنید.





### 7) مثال‌های سریع

مثال ۱ (پواسون): نرخ آلودگی فیلتر  $\lambda = 0.02$  در هر بچ است. در 50 بچ:  
 $P(1 \leq) = 1 - e^{-\lambda} = 1 - e^{-50 \times 0.02} = 1 - e^{-1} \approx 0.632$  (حدود 63٪).

مثال ۲ (تکرار مستقل): احتمال خرابی یک واحد در هر راه‌اندازی  $p = 0.005$  است. در 10 راه‌اندازی:  
 $P(1 \leq) = 1 - (1 - 0.005)^{10} = 1 - 0.995^{10} \approx 1 - 0.951 = 0.049$  (نزدیک 4.9٪).





## QRM Implementation Steps (Part 2)

### 4. Risk Evaluation:

- Compare RPN to thresholds
- Determine actions for unacceptable risks

### 5. Risk Control:

- Design and implement mitigation strategies
- Example: Install HEPA filters to reduce contamination risks

### 6. Risk Review:

- Monitor effectiveness of controls
- Update risk assessments for process or regulation changes



# Application Areas of QRM

## 1. Production:

- Control cross-contamination risks
- Ensure batch uniformity

## 2. Process Validation:

- Verify reproducibility of critical processes

## 3. Change Control:

- Assess risks from supplier or equipment changes

## 4. Storage and Distribution:

- Mitigate risks in transportation and storage



## Case Study: Material Potency Issue

- **Scenario:** A supplement product contained less active ingredient than labeled
- **Identified Risks:**
  1. Poor supplier quality control
  2. Inaccurate weighing during mixing
  3. Inadequate process monitoring
- **Actions:**
  - Enhanced supplier audits
  - Installed automated weighing systems
  - Increased IPC sampling frequency



# Challenges in Implementing QRM

- Complexity of tools (e.g., FMEA can be resource-intensive)
- Resistance to change in organizations
- Documentation burden for compliance
- Need for extensive staff training



## Summary

- QRM ensures product quality and patient safety
- Core steps: Plan, identify, analyze, evaluate, control, and review risks
- Practical Impact: Enhances compliance and operational efficiency
- Final Thought: Effective QRM is essential for pharmaceutical excellence



# Relevant PIC/S Regulations and Standards

## 1. Annex 20:

- o This section of the PIC/S Guide is directly dedicated to **Quality Risk Management (QRM)**.
- o It was developed based on **ICH Q9**.

## 2. Annex 1:

- o Relates to the **manufacture of sterile products**, with a focus on **risk control in cleanroom environments**.

## 3. Part II of the PIC/S Guide to GMP:

- o Relates to **Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)** and **risks associated with their manufacture**.



از توجه شما سپاسگزاریم

*Thank you for your attention*

[www.fda.gov.ir](http://www.fda.gov.ir)