

pharma technologie journal

Herausgeber:
CONCEPT HEIDELBERG



Risikomanagement in der Pharmaindustrie

Anforderungen · Methoden · Praxisbeispiele

Mit Hersteller- und Dienstleisterverzeichnis

2. Auflage



EDITIO CANTOR VERLAG

Risikomanagement in der Pharmaindustrie

- Anforderungen • Methoden • Praxisbeispiele

2., überarbeitete und erweiterte Auflage

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG

Anhang: Hersteller- und Dienstleisterverzeichnis



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Vorwort

Historisch gesehen findet sich schon in der 1998 herausgegebenen „Note for Guidance on Development Pharmaceuticals“ der europäischen Zulassungsbehörde EM(E)A die Forderung nach der Identifizierung von kritischen Prozessschritten. Ebenfalls schon Ende der 90er Jahre forderte das damalige Aide mémoire der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG, Bonn) zur „Inspektion von Validierung und Qualifizierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“ eine Risikoanalyse. International wird erstmals im Annex 15 (Ergänzende Leitlinien für die Qualifizierung und Validierung) ein „Risk Assessment“ zur Bestimmung des Validierungsumfangs und der Validierungstiefe angesprochen.

Forciert wurde die Thematik dann durch den Beginn der FDA-Initiative „cGMP for the 21st century - a risk based approach“ im Jahre 2002. Aufgrund der sehr weitreichenden Relevanz dieser Initiative ist ihr ein eigener Artikel, der den risikobasierten Ansatz der FDA für die Durchführung von Inspektionen beschreibt, in diesem Journal gewidmet. Im Jahre 2003 folgte dann, speziell auf 21 CFR Part 11 bezogen, die entsprechende „Scope and Application-Guideline“, in der ebenfalls ein „Risk Assessment“ gefordert wird. Die verstärkte Betonung des Themas Risikomanagement war ein wesentlicher Grund für die Revision des Annex 11 (Computergestützte Systeme) zum EU GMP-Leitfaden im Jahre 2011. Dies spiegelt sich ebenfalls in einem eigenständigen Artikel zur Thematik „Grundlagen des Risikomanagements zur Validierung von IT-gestützten Systemen“ wider.

Mit der Veröffentlichung des ICH-Dokumentes Q9 „Quality Risk Management“ als Step 4 im November 2005 erlebt die Thematik im pharmazeutischen Umfeld einen vorläufigen Höhepunkt. In der Zielsetzung dieses Dokuments wird die Anwendbarkeit von Risikomanagement auf verschiedene Aspekte in pharmazeutischen Unternehmen erwähnt. Risikomanagement wird als „Life Cycle Approach“ angesehen. Auch auf Inspektionen und Audits wird ICH Q9 als anwendbar angesehen. Ein Beispiel für risikobasierte Behördeninspektionen beschreibt der Artikel eines ehemaligen GMP-Inspektors. Welche Risikomanagement-Tools fordern nun aber die pharmazeutischen Regelwerke, auch als Basis einer Zulassung? Konkret gefordert sind keine. Hier hilft wiederum das ICH Q9-Dokument weiter. Es stellt Werkzeuge im Rahmen eines Risikomanagements vor: Ein Übersichtsartikel geht auf diese Werkzeuge ein. Und wie eines dieser möglichen Werkzeuge, die HACCP-Analyse, dann auch konkret angewendet wird, lesen Sie am Beispiel einer festen Arzneiform.

Was aber ist mit „Life Cycle Approach“ gemeint? Hierunter ist der Lebenszyklus eines Arzneimittels unter Begleitung eines Risikomanagement-Systems zu verstehen. Und zwar beginnend mit der Entwicklung des Arzneimittels bis hin zur Endproduktprüfung und eigentlich sogar darüber hinaus. Schon der Bezug von Ausgangsstoffen ist im Rahmen der „Supply Chain“ ein immens wichtiger Schritt und folglich – idealerweise – ebenfalls in ein firmeninternes Risikomanagement-System eingebunden. Lesen Sie aus Sicht eines Dienstleisters wie Risikomanagement bezüglich Ausgangsstoffen, Wirkstoffen und Arzneiträgerstoffen praktiziert werden kann. Ein Schwerpunkt des Artikels liegt auf der Lagerung und dem Transport von Ausgangsmaterialien. Heutzutage unter den Schlagworten „Good Storage Practice“ und „Good Transportation Practice“ bekannt. Wie Risikomanagement in der Entwicklung mit einem speziellen „Risk Management Tool“, den „Risk Assessment Tables“, praktiziert werden kann, wird am Beispiel eines parenteral applizierbaren Produktes erläutert. Aber auch die Technik ist heutzutage in ein modernes Risikomanagement-System eingebunden. Ein eigen-

ständiger Artikel erläutert wie der gesamte „Lifecycle“ einer technischen Anlage mittels Risikoanalyse optimiert werden kann.

Risikomanagement begleitet ein Arzneimittel also mittlerweile von A wie Analytik bis Z wie Zulassung. Zur Analytik finden Sie deshalb zwei Artikel, einmal auf das mikrobiologische Labor bezogen, zum Zweiten in Bezug auf die Qualifizierung von analytischen Geräten.

Sie halten mit diesem 'pharma technologie journal' in der zweiten, überarbeiteten und erweiterten Auflage ein Nachschlagewerk in Händen, das ausgewählte Aspekte eines Risk Managements im Umfeld eines pharmazeutischen Unternehmens beleuchtet.

Die Arbeiten in der vorliegenden Ausgabe des 'pharma technologie journal' wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Mitglieder angehören:

Dipl.-Ing. Eberhard Münch

Carpuss Process Experten GmbH, Hattersheim

Dr. Heinrich Prinz

PDM-Consulting, Groß-Zimmern

Dr. Wolfgang Schumacher

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel (Schweiz)

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe 'pharma technologie journal' werden Praxisberichte publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

Das 'pharma technologie journal' wird seit 1980 von CONCEPT HEIDELBERG herausgegeben.

Viel Spaß beim Lesen.

CONCEPT HEIDELBERG
Rischerstraße 8
69123 Heidelberg (Germany)

Tel.: +49 (0)6221-84 440
Fax: +49 (0)6221-84 4484
E-Mail: info@concept-heidelberg.de
Internet: www.gmp-navigator.com

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
----------------	-------	---

Teil 1 Regulatorische Vorgaben

Heinrich Prinz	Risikobasierter Ansatz der FDA für die Durchführung von Inspektionen	10
Rudolf Völler	Risikomanagement aus Sicht eines Behördenvertreters	19

Teil 2 Übersicht über Risikomanagement-Tools

Denis Nienhüser	Risikomanagement-Tools – ein Überblick	34
-----------------	--	----

Teil 3 Praxisbeispiele aus dem pharmazeutischen Umfeld

Karl Metzger	Risikomanagement bezüglich der Ausgangsstoffe	54
Karl Metzger	Risikomanagement bei der Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen und Arzneiträgerstoffen	62
Andrea Weiland-Waibel	Risk Assessment Tables in der pharmazeutischen Entwicklung	69
Michael Jahnke, Anna Schipke	Anwendung der Risikoanalyse HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) in der Oralherstellung und für die Qualifizierung von Coatern	93
Roland Miksche	Risikoanalyse als Hilfsmittel bei der Qualifizierung analytischer Geräte	135
Frank Böttcher	Risikobewertung im mikrobiologischen Labor	143
Ulrich Bieber	Anwendung der Risikoanalyse in der Pharmatechnik	178

Teil 4 Risikomanagement bei der Computervalidierung

Günter Generlich	Grundlagen des Risikomanagements zur Validierung IT-gestützter Systeme	196
------------------	--	-----

Anhang

Hersteller- und Dienstleisterverzeichnis	208
Autorenverzeichnis	216
Lieferbare Titel pharma technologie journal – GMP Report	217
Inserentenverzeichnis	218

Risikobasierter Ansatz der FDA für die Durchführung von Inspektionen

Dr. Heinrich Prinz
PDM-Consulting,
Groß-Zimmern

Zusammenfassung

Die US Food and Drug Administration (FDA) hat im Laufe der Jahre erkannt, dass sie ihrer Vorgabe, inländische Hersteller mindestens einmal alle zwei Jahre zu überwachen, aus Zeit- und Kapazitätsgründen nicht nachkommen kann. Somit steht die FDA vor der Aufgabe, ihre Aktivitäten bei der Überwachung der Unternehmen auf die wichtigsten Punkte zu konzentrieren und eine Priorisierung der Inspektionen durchzuführen.

Zu diesem Zweck wurde ein sog. risikobasierter Ansatz gewählt, um die kritischen und wesentlichen Aspekte in das Zentrum der Aktivitäten der Behörde zu stellen. Ziel war es, die vorhandenen und beschränkten Ressourcen effektiv zu nutzen und einzusetzen.

Dieser Ansatz sollte der Behörde helfen dort anzusetzen, wo die Inspektionen mit hoher Wahrscheinlichkeit den größten Nutzen für die allgemeine Gesundheit der Bevölkerung haben. Mit der risikobasierten Einstufung der Unternehmen ergab sich eine Liste, in der die einzelnen Firmen bezogen auf die Notwendigkeit für die Durchführung einer Inspektion eingestuft wurden.

Das Vorhaben und die beabsichtigte Vorgehensweise werden in dem folgenden Beitrag erläutert.

Summary

FDA's Risk-based Approach for the Conduct of Inspections

During the last years the FDA realised that the mission to inspect all the American companies every two years could not be realized due to the lack of time and capacity at the Agency. The FDA faces the challenge to concentrate their inspections on the most important points and to prioritise the performance of the inspection. To realise this vision they choose a risk based approach to focus their activities on the most critical and important points during manufacturing and control of the product to reach in an effective use and highest outcome of the inspections.

The risk-based approach was implemented to support the FDA in conducting inspections at those sites where the highest output for the health of the American people will be expected. Based on this a risk ranking was drafted where the necessity of each and every company was listed based on the products being manufactured.

The content of this schedule together with the performance of the inspection by the FDA in the future will be explained.

Key words FDA · Inspektionen · Risiko-basierter Ansatz · Risk Ranking

1. Einleitung

Im Jahr 2006 feiert die US Food and Drug Administration (FDA) ihren 100. Geburtstag. Seit ihrer Gründung durch den damaligen Präsidenten T. Roosevelt ist die Bedeutung der Behörde sowohl innerhalb der USA als auch weltweit stetig gestiegen.

Für die Pharmaindustrie ist ihre Tätigkeit bei der Überwachung und Zulassung von Arzneimitteln von entscheidender Bedeutung.

Die hiermit verbundenen regulatorischen Anforderungen, die diesen Tätigkeiten zu Grunde liegen, schlagen sich in den Formulierungen der nationalen Gesetze des Code of Federal Regulation § 201/211 ff. für Arzneimittel (Drugs), des § 600 ff. für biologischen Arzneimittel (Biologics) und der § 805/820 ff. für Medizinprodukte (Medical Devices) nieder. In diesen Regelwerken werden Anforderungen an den Nachweis der hergestellten Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der jeweiligen Arzneimittel gestellt. Weitergehende Erläuterungen und Interpretationen sind in dem Guide to Inspection (Zielgruppe Überwachungsbeamte) und den Guidance for Industry (Zielgruppe Industrie) ausgeführt. Alle diese Regelwerke haben zum Ziel, dass durch deren Einhaltung sichere und wirkungsvolle Produkte in einem angemessenen Zeitraum auf den Markt gebracht werden. Diese Anforderungen sollen von der FDA mit dem Ziel überwacht werden, dass die Sicherheit der Produkte gewährleistet bleibt, wenn sie durch den Patienten in Gebrauch genommen werden. Die Zielsetzung dieser umfassenden Anforderungen der FDA zeigt Abb. 1.

2. Überwachungsaufgabe der FDA

Diese festgelegten Kontrollaufgaben versah die FDA über die Jahre hinweg durch eine kontinuierliche Überwachung aller Unternehmen, die Arzneimittel in Amerika auf den Markt brachten. Durch laufende Inspektionen und die damit verbundenen Überprüfungen der durch die Unternehmen festgelegten Kontrollen – hier besonders auf Dokumentationsbasis – wurde in den letzten Jahrzehnten sichergestellt, dass alle notwendigen Maßnahmen in den Firmen ergriffen wurden, die spezifizierte Qualität des Arzneimittels vor der Freigabe zu kontrollieren. Die hierfür notwendigen Regularien wurden von der FDA hauptsächlich in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts aufgestellt und als Gesetze verbindlich gemacht (s. o.).

In den letzten Jahren des 20. Jahrhunderts wurde immer mehr erkannt, dass die Aktualität der Gesetze und Regelwerke nicht dem heutigen Stand von Wissen-

Mission Statement der FDA

The FDA is responsible for protecting the public health by assuring the safety, efficacy, and security of human and veterinary drugs, biological products, medical devices, our nation's food supply, cosmetics, and products that emit radiation. The FDA is also responsible for advancing the public health by helping to speed innovations that make medicines and foods more effective, safer, and more affordable; and helping the public get the accurate, science-based information they need to use medicines and foods to improve their health.

Abb. 1: Anforderungen der FDA an ihre Zielsetzung als überwachende Behörde. [1]

Risikomanagement aus Sicht eines Behördenvertreters

Rudolf Völler
Ehem. Dezernatsleiter
GMP-Überwachung,
Regierungspräsidium
Darmstadt

Zusammenfassung

Ein funktionierendes Risiko-Bewertungssystem ist ein wichtiger Faktor für die Arzneimittelsicherheit. Das gilt für Industrie und Zulassungsbehörden sowie Inspektorate gleichermaßen. Risikobewertung ist eine gesetzliche Forderung. Der Stand der Wissenschaft wird dadurch international geprägt und in GMP-Leitlinien niedergeschrieben, die von allen zu beachten sind. 2011 wurden ICH-Q9 und Q10 in den Teil III des Leitfadens eingefügt. Sie sind damit verbindlich. Das Aide mémoire Nr. 071218 „Inspektion von Risikomanagementsystemen“ wurde inzwischen abgeschlossen. In den deutschen QS-Dokumenten für die Überwachungsbehörden wurden diese Grundsätze durch Verfahrensanweisungen für die Inspektoren verbindlich gemacht.

Besonders die Pharmakovigilanz und pharmazeutisch-technische Methoden unterliegen einem Risikobewertungs-System.

Bei der Herstellung sorgen Qualitätssicherungssysteme und eine periodische Qualitätsbewertung dafür, dass jedes Produkt und jeder Prozess kontinuierlich bewertet wird. In Inspektoraten unterliegen die Inspektionsplanung und die Durchführung der Inspektionen einem Risikobewertungs-System; die Fehlerbewertung und Maßnahmen sind risikoorientiert.

Summary

Risk Management, an Inspector's View

A working risk evaluation system is a key element for drug safety. This is valid for industry as well as for licensing and inspecting authorities. Risk assessment is a legal obligation. The state of the art is thereby characterised on the international level and is laid down in GMP guidelines which must be observed by all parties involved. During 2011 ICH Q9 and 10 were implemented into part III of the GMP-guidelines. The Aide mémoire No. 071218 “Inspection of Risk management systems” has been finalised.

Particularly pharmacovigilance and pharmaceutical-technical procedures are subject to a risk assessment system.

In German QA documents for competent authorities these principles are compulsory in operating procedures for inspectors.

In the production process QA systems and periodic quality reviews ensure that each product and each process is assessed continuously. Inspectorates are subjected to inspection planning, and the conduction of a risk assessment system; failure evaluation and corrective actions are risk oriented.

Key words Fehlerbewertung · GMP-Konformität · Pharmakovigilanz · Produktcharakteristik · Risiko-Validierung

Risiko ist bewertete Gefahr. Bei einem funktionierenden Risikobewertungs-System gibt es daher keine gefährlichen Arzneimittel, sondern nur noch sichere Arzneimittel, bei denen die Nutzen-/Risikobewertung fachkundig durchgeführt wurde.

1. Zusammenhänge

Das Thema Risiko kann man von verschiedenen Seiten angehen, die alle auch für die zuständige Behörde von Bedeutung sind. Wie schon immer im GMP-relevanten Bereich: Die Interessen von Industrie und Behörden fokussieren sich auf die gleichen Schwerpunkte. ICH Q10 ist zu befolgen und die Bewertungen der beteiligten Kreise sollten nicht zu unterschiedlich sein.

Gerade der unterschiedliche Ansatz ist bei der Risikobewertung interessant: Im Arzneimittelgesetz werden die grundsätzlichen Vorstellungen formuliert, in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) werden konkret die internationalen Kriterien verbindlich gemacht. In internationalen und europäischen Gremien wird der jeweilige Stand der Wissenschaft ausgehandelt und formuliert. In den deutschen QS-Dokumenten für die Überwachungsbehörden werden die Grundsätze niedergeschrieben und sind somit für die Inspektionen verbindlich.

Bei Arzneimitteln sind generell zwei Faktoren wichtig: die Pharmakovigilanz (Arzneimittelwirkungen, Nebenwirkungen, Wirksamkeit etc.) und die pharmazeutisch-technischen Aspekte. Erstere werden im Arzneimittelgesetz und bei den Aktivitäten der Zulassungsbehörden inzwischen immer mehr hervorgehoben (Pharmakovigilanz-Inspektionen). Die Richtlinie 2001/83 wird zunehmend mit Pharmakovigilanz-Aspekten versehen, die inzwischen in nationales Recht (Arzneimittelgesetz) transferiert wurden.

Bei der Herstellung sorgen Qualitätssicherungssysteme und die periodische Qualitätsbewertung der Produkte (*product quality review*) dafür, dass jedes Produkt und jeder Prozess kontinuierlich bewertet werden. Bei dem zweiten Faktor der pharmazeutisch-technischen Qualität muss man viele Aspekte berücksichtigen: Stoffcharakteristik, Darreichungsform, Ausrüstung, Prozesse, Personen etc. Inspektionen und Audits, die Bewertung der Feststellungen sowie die Maßnahmen unter Risiko-Gesichtspunkten müssen die Zulassungs- und GML-Konformität sicherstellen.

2. Gesetzliche Normen

Bewertete und abgewendete Gefahren bei der Herstellung von Arzneimitteln sind gesetzliche Norm, sinngemäß heißt es im Arzneimittelgesetz:

„Der Zweck des Arzneimittelgesetzes ist es, eine ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier sicherzustellen. Die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln soll insbesondere durch Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gewährleistet werden.“

Im Arzneimittelgesetz wird Qualität als die Beschaffenheit eines Arzneimittels bezeichnet, die nach seinen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt ist.

Als ein mit der Anwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko wird jedes Risiko im Zusammenhang mit Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit des Patienten oder die öffentliche Gesundheit – bei für die Anwendung bei Tieren bestimmten Arzneimitteln für die Gesundheit von Mensch und Tier – definiert.

Der Stand der Wissenschaft ist bei der Herstellung von Arzneimitteln einzuhalten.

Risikomanagement-Tools – ein Überblick

Denis Nienhüser
RRR – Reduced
Rest Risk,
Belp (Schweiz)

Zusammenfassung

Die ICH-Guideline Q9 stellt umfangreiche Anforderungen an das betriebsinterne Risikomanagement und stellt verschiedene Werkzeuge vor, mittels denen die Anforderungen umgesetzt werden können. Jedoch sind die aufgeführten Methoden nicht universell brauchbar und erfordern in den meisten Fällen Anpassungen. Der Beitrag gibt Hilfestellung, um die Vor- und Nachteile der empfohlenen Methoden zu erkennen.

Summary

Risk Management Tools – An overview

The ICH-Guideline Q9 lists a lot of requirements to the in-house-risk management and visualises a few tools to fulfill these requirements. However none of these tools are all-purpose and in most instances adjustments are necessary. This text should help to identify the advantages and disadvantages of the tools.

Key words ICH Q9 · Methoden · Risikoanalyse · Risikobewertung · Risikokommunikation · Risikokontrolle · Risikomanagement

1. Einleitung

Die Pharmaceutical Inspection Convention (PIC), das Arzneimittelgesetz (AMG) und das Medizinalgesetz fordern für pharmazeutische Produkte, Arzneimittel und Medizinprodukte ein Risikomanagement. Generell wird unter dem Risikomanagement ein System von Risikoanalyse, Risikoeinschätzung bzw. -bewertung und Risikominderung verstanden.

Diverse andere Managementsysteme stellen ebenfalls diese Forderung auf (ISO 9000ff (QMS), ISO 14000ff (UMS), Arbeitssicherheit etc.).

Die ICH-Guideline Q9 Step 4 „Quality Risk Management“ ist hierbei die detaillierteste Vorgabe zur Implementierung eines Risikomanagementsystems [1].

Ziel der ICH Q9 ist es, dass sich die verantwortlichen Personen eines pharmazeutischen oder medizinaltechnischen Unternehmens fortlaufend mit der Qualität der hergestellten Produkte beschäftigen. Da eine Produktendkontrolle häufig nicht ausreicht, um zu verhindern, dass ungeeignete Produkte zur Anwendung gelangen, verlangt die ICH Q9 eine risikoorientierte Betrachtung aller qualitätsrelevanter Prozesse eines Unternehmens (Anm. des Autors: und entspricht damit dem Prinzip des freiwilligen QMS).

Die ICH Q9 legt die Bestandteile und den Ablauf eines Risikomanagementsystems fest und gibt eine Auswahl von Werkzeugen (Tools) vor.

In der Anwendung der Tools bestehen gemäß Behördeninformationen jedoch häufig folgende Beanstandungen:

- Die Tools werden falsch eingesetzt
- Es werden die falschen Tools eingesetzt
- Die Organisation des Risikomanagements ist fehlerhaft

Ziel dieses Überblickes ist es, exemplarisch an einigen Tools deren Vor- und Nachteile aufzuzeigen, damit die richtigen Werkzeuge richtig angewendet werden können.

2. Tools

Es gibt zwei Kategorien von Tools:

1. Fehlerbaummethoden

- FTA: Fault tree analysis (Fehlerbaumanalyse)
- ETA: Event tree analysis (Ereignisbaumanalyse, DIN 25419)
- CEA: Cause effect analysis (Ursache-Wirkungs-Analyse)
- CCA: Cause consequence analysis
- CCFA: Common cause failure analysis
- Markov analysis
- etc.

2. Fehlermatrixmethoden

- Risk Map
- HACCP: Hazard analysis and critical control points (Gefährdungsanalyse und kritische Kontrollpunkte, auch PAAG)
- FMEA: Failure mode and effect analysis (Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse, DIN 25448)
- FMECA: Failure mode, effects and criticality analysis
- HAZOP: Hazard and operability study (Gefahr- und Durchführbarkeitsuntersuchung)
- PHA: Preliminary hazard analysis (vorläufige Sicherheitsanalyse)
- Kepner-Tregoe-Verfahren (auch KT-Analyse)
- DRBFM: Design review based on failure mode
- SHA: System hazard analysis
- HHA: Health hazard assessment
- ZHA: Zurich hazard analysis
- HIP-HOPS: Hierarchically performed hazard origin and propagation studies
- FHA: Functional hazard assessment
- etc.

Im Anhang (S. 49ff.) sind exemplarisch einige Methoden dargestellt.

3. Anforderungen an das Risikomanagement

Ein gut etablierter Herstellungsprozess ergibt immer wieder ein Produkt mit gleichbleibender Qualität. Diese Produkte haben dementsprechend Definitionen mit engen Spezifikationsbereichen. Primär können unzureichend entwickelte

Risikomanagement bezüglich der Ausgangsstoffe

Dipl.-Chem. Karl
Metzger
gmPlan GmbH,
Pinneberg

Zusammenfassung

Das Thema Ausgangsstoffe sollte integraler Bestandteil des Risikomanagements bei Arzneimittelherstellern sein. Im Dokument ICH Q9 finden sich diesbezüglich vor allem im Anhang 2 Anregungen zur Betrachtung des Materialmanagements. Zur Risikoidentifizierung bezüglich der Ausgangsstoffe sind vor allem die Herstellungsprozesse, die Supply Chain und der innerbetriebliche Umgang mit Ausgangsstoffen zu betrachten.

Risikomanagement als Teil des Materialmanagements sollte nach ICH Q9 die folgenden Punkte berücksichtigen:

- Bewertung und Evaluierung von Lieferanten und Lohnherstellern
- Ausgangsmaterial
- Verwendung des Materials
- Lagerungs- und Transportbedingungen

Summary

Risk Management with Regard to Starting Materials

The topic Starting Materials should be an integrated part of the risk management. The guideline ICH Q9 raises – mainly in Annex 2 – questions regarding the assessment of the material management. For risk identification regarding starting materials mainly the manufacturing process, the supply chain and the internal management of starting materials have to be assessed.

Risk management as part of the materials management according to ICH Q9 should cover the following topics:

- Assessment and evaluation of suppliers and contract manufacturers
- Starting material
- Use of materials
- Storage, logistics, and distribution conditions

Key words Ausgangsstoff · HACCP · Lieferantenqualifizierung · Risikomanagement · Transport

1. Einleitung

Ausgangsstoffe sind zu einem wesentlichen Teil für die Qualität, die Wirksamkeit und die Sicherheit der Arzneimittel verantwortlich. Wie die Bezeichnung „Ausgangsstoffe“ schon ausdrückt, stehen sie ganz am Anfang der mehrgliedrigen Kette von der Herstellung über den Vertrieb bis zur Anwendung. Ein Mangel, der in dieser frühen Phase in den Prozess eingeschleust wird, zieht häufig weitere

Probleme nach sich und ist – wenn er nicht rechtzeitig entdeckt wird – ein potentieller und potenter Kostenfaktor. Aus diesem Grund sollten gerade die Ausgangsstoffe und der Umgang mit ihnen einer Risikobewertung unterzogen werden. Im Rahmen des Dokuments ICH Q9 wird dem Risikomanagement bezüglich der Ausgangsstoffe u. a. dadurch Beachtung geschenkt, dass im Anhang 2 das Risikomanagement als Teil der Materialwirtschaft betrachtet wird.

Die Risikoidentifizierung bezüglich der Ausgangsstoffe fokussiert sich im Wesentlichen auf drei Bereiche:

- Die Betrachtung der Herstellungsprozesse, die zur Qualifizierung von Wirk- und Hilfsstoffherstellern führen sollte
- Die Betrachtung der Supply Chain, die zur Qualifizierung der Transportwege führen sollte
- Die Betrachtung des innerbetrieblichen Umgangs mit Ausgangsstoffen, die zur Qualifizierung von Wareneingang, Lagerung und Bereitstellung führen sollte

2. Bewertung und Evaluierung von Lieferanten

Ausgangsstoffe sollten nur von zugelassenen Lieferanten bezogen werden. Gemäß EU-Richtlinie 2011/62/EU ist der Inhaber einer Herstellungserlaubnis verpflichtet, nur Wirkstoffe zu verwenden, die gemäß der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe hergestellt und gemäß der Guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe vertrieben wurden. Zu diesem Zweck überprüft der Inhaber der Herstellungserlaubnis, ob der Hersteller und die Vertrieber der Wirkstoffe die Gute Herstellungs- und Vertriebspraxis einhalten, indem er Audits an den Herstellungs- bzw. Vertriebsstandorten des Herstellers bzw. der Vertrieber der Wirkstoffe vornimmt. Der Inhaber der Herstellungserlaubnis überprüft die Einhaltung entweder selbst oder – unbeschadet seiner Verantwortung nach dieser Richtlinie – durch eine von ihm vertraglich beauftragte, für ihn handelnde Einrichtung (z. B. 3rd Party Audit). Des Weiteren hat er nachzuprüfen, ob die Hersteller, Einführer oder Vertrieber, von denen er Wirkstoffe bezieht, bei der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaats, in dem sie niedergelassen sind, registriert sind.

Der Inhaber der Herstellungserlaubnis stellt sicher, dass die Arzneiträgerstoffe zur Verwendung in Arzneimitteln geeignet sind, indem er ermittelt, welches die angemessene Gute Herstellungspraxis ist. Dies wird auf der Grundlage einer formalisierten Risikobewertung ermittelt. Diese Risikobewertung berücksichtigt die Erfordernisse anderer angemessener Qualitätssicherungssysteme sowie die Herkunft und die beabsichtigte Verwendung der Arzneiträgerstoffe und vergangene Fälle von Qualitätsmängeln.

Zur Bewertung von Lieferanten bieten sich die folgenden Kriterien an:

2.1. Qualität

Die Qualität ist selbstverständlich das entscheidende Kriterium. Der Arzneimittelhersteller ist verpflichtet, die Echtheit und Qualität der Wirkstoffe und der Arzneiträgerstoffe zu überprüfen. Im Falle, dass ein bestimmter Prozentsatz der Lieferungen nicht spezifikationsgerecht ist, sollte ein Lieferant als „nicht zugelassen“ eingestuft werden. Auch herausragende Beurteilungen bei den anderen Parametern können diesen Status nicht verändern.

2.2. Audit

Der EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel fordert vom pharmazeutischen Unternehmer, dass er am Einkauf von Ausgangsstoffen qua-

Risikomanagement bei der Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen und Arzneiträgerstoffen

Dipl. Chem. Karl Metzger

gmPlan GmbH,
Pinneberg

Zusammenfassung

Seit mehreren Jahren stehen pharmazeutische Ausgangsstoffe (Wirkstoffe und Arzneiträgerstoffe) zunehmend im Fokus der Überprüfung der Einhaltung der Regeln der Guten Herstellungspraxis. Bei diesen Substanzen gibt es jedoch vermeintlich viele Ausnahmen von der Regel („atypical APIs“). Über einen risikobasierten Ansatz – Aufnahme des „Status quo“, Durchführung der Risikobeurteilung, Validierung und Erstellung eines Substance Master Files – kann man ggf. fundiert nachweisen, weshalb auch ein Weg abseits der üblichen Vorgehensweise wissenschaftlich fundiert sein kann.

Summary

Risk Management in the Manufacturing of Active Substances and Excipients
For several years pharmaceutical starting materials (Active Substances and Excipients) have been more and more in the focus of Rules of Good Manufacturing Practice. However, for those substances there seem to be a few exceptions from the rules ('atypical APIs'). A risk-based approach – documentation of the 'status quo', performance of risk assessment, validation and compilation of a Substance Master File – can show, if applicable, why a way aside the usual procedures might be scientifically sound.

Keywords Arzneiträgerstoff · Master File · Risikomanagement · Validierungs-Masterplan · Wirkstoff

Seit mehreren Jahren erfahren auch die Hersteller und Lieferanten pharmazeutischer Ausgangsstoffe zunehmend Beachtung durch ihre Kunden und durch die Arzneimittelüberwachungsbehörden. Inzwischen haben sich spezifische GMP-Richtlinien für die Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen (ICH Q7) und Arzneiträgerstoffen (IPEC) etabliert. Dennoch gibt es zahllose Sonderfälle, bei denen auch der Rahmen dieser Richtlinien gesprengt wird. Begriffsschöpfungen wie „atypical APIs“ und „certain excipients“ sind nur zwei Beispiele, die versuchen, Sonderfälle zu definieren.

Nicht nur, aber insbesondere bei Sonderfällen können dokumentierte Risikobeurteilungen herangezogen werden, um fundiert nachweisen zu können, weshalb man z. B. im Einzelfall von den etablierten Richtlinien abweicht, oder wieso bestimmte Schritte als nicht kritisch erachtet werden.

Grundvoraussetzung für die Einführung eines funktionierenden Risikomanagements bei der Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen und Arzneiträgerstoffen ist, dass in der Firma ein dokumentiertes Qualitätssystem etabliert ist, bzw. vor dem Beginn der im Folgenden beschriebenen Aktivitäten etabliert wird.

Dabei spielt es keine Rolle, ob sich der Aufbau des Qualitätssystems an ISO 9001, HACCP, FAMI-QS oder anderen Standards orientiert. Es ist auch keine Vorbedingung, dass das System nach einem anerkannten Standard zertifiziert ist.

1. Dokumentation des Status quo

Der erste Schritt sollte die Aufnahme des aktuellen Zustandes sein. Das bedeutet, dass alle Bereiche, Gebäude, Ausrüstung, Materialien, Prozesse etc. dokumentiert werden. Für diesen Zweck bieten sich mehrere im GMP- (Good Manufacturing Practice) und GEP- (Good Engineering Practice) Bereich etablierte Arten von Dokumenten an.

Eine zusammengefasste Darstellung dieser Information findet sich im sogenannten Site Master File, einer standardisierten Firmenbeschreibung. Nach EU-GMP-Anforderungen sollte der Site Master File in folgende Kapitel gegliedert sein:

- Allgemeine Information zum Hersteller
- Qualitätsmanagementsystem des Herstellers
- Personal
- Gebäude, Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Dokumentation
- Produktion
- Qualitätskontrolle
- Vertrieb, Reklamationen, Produktfehler und Rückrufe
- Interne Audits

Zusätzlich sind acht Anhänge beizufügen, die ausführlichere Informationen liefern. Diese Anhänge betreffen:

- Kopie der gültigen Herstellerlaubnis
- Liste der hergestellten Produkte
- Kopie des gültigen GMP-Zertifikats
- Liste der Lohnhersteller und Lohnlaboratorien, einschließlich Adressen und Kontaktinformationen sowie Fließbilder der Supply Chain der ausgelagerten Aktivitäten
- Organigramme
- Grundrisse der Produktionsbereiche mit Angaben zum Personal- und Materialfluss; (Grund-)Fließbilder zur Herstellung der Produkte
- (RI-)Fließbilder der Wassersysteme
- Liste der wesentlichen Produktions- und Laborausrüstung

1.1. Beschreibung von Gebäuden, Räumlichkeiten und Ausrüstung

Neben den oben angegebenen Grundrissen und Fließbildern sollten weitere technische Dokumente erstellt werden. So kann man z.B. für spezifizierte Räume Raumbücher erstellen.

Für die Herstellungsausrüstung sowie die Versorgungssysteme (z.B. Wasser, Dampf, Druckluft, Gase, Lüftung) sollten detaillierte RI-Fließbilder erstellt werden, die auch die Spezifikationen der Ausrüstung enthalten.

1.2. Beschreibung der Materialien

Alle Materialien, die in irgendeiner Weise in den Prozess eingebracht werden, sowie Zwischen-, Neben- und Endprodukte, die im Prozess erzeugt werden (können), sollten aufgelistet werden. Dies gilt auch für Medien (Wasser, Druckluft etc.) und Hilfsmittel (Filter etc.), die Produktkontakt haben können.

Risikoanalyse als Hilfsmittel bei der Qualifizierung analytischer Geräte

Roland Miksche
Baxter BioScience AG,
Wien (Österreich)

Zusammenfassung

Risikomanagement ist auch für analytische Geräte im GMP-Bereich anwendbar. Der Qualifizierungsaufwand wird anhand einer nachvollziehbaren Risikoanalyse unter Zuhilfenahme geeigneter Tools auf das nötige Maß reduziert.

Summary

Risk Analysis as a Means for the Qualification of Analytical Instruments

Risk Management is applicable to analytical instruments used under GMP conditions too. The qualification effort can be traceable reduced using risk analysis and supporting tools without loss of reliability.

Key words Analytische Geräte · FMEA · FTA · HACCP · Qualifizierungsaufwand · Risiko-Management · Tools zur Risikoanalyse

1. Einleitung

Risikomanagement ist in vielen Industriezweigen (z.B. Automobilindustrie) bereits fest etabliert. In der Pharmaindustrie gewinnt es immer mehr an Bedeutung; vor allem durch die Einführung der Risikoanalyse nach Q9 (herausgegeben durch die ICH, International Conference on Harmonization). Die Vorteile einer Risikoanalyse zur Aufwandsanpassung bei Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten oder Prozessoptimierung werden bereits genutzt. Oft ist aber unklar, welches Tool für den eigenen Betrieb am besten geeignet ist, wie die Dokumentation dazu aussehen soll, wie Risiko-Management mit vorhandenen Aktivitäten zusammengeführt werden kann oder wie und wer geschult werden muss.

2. Wozu automatisierte analytische Systeme?

Automatisierte analytische Geräte arbeiten schneller, effizienter und mit gleichbleibender Qualität. Sie führen komplexe Aktionen durch, minimieren den „menschlichen Fehler“ und liefern die nötige Dokumentation. Zum „anerkannten technischen Standard“ zählend, wird ihre Anwendung sowohl von Kunden als auch Behörden akzeptiert, fast schon vorausgesetzt.

2.1. Wie viel Prüfaufwand ist nötig?

Üblicherweise ist man mit folgenden Fragen konfrontiert:

- Wie viel Formalismus muss sein?
- Geht es nicht pragmatischer?

- Muss soviel Papier erzeugen werden?
- Kann man bestimmte Anforderungen überhaupt erfüllen?
- Ist dieser Aufwand noch zu rechtfertigen?

Im Folgenden wird versucht, unter dem Motto „So viel wie nötig – so wenig wie möglich“ die genannten Fragen zu beantworten.

3. Historische Beispiele

Challenger-Katastrophe 1986: Ein defekter Dichtungsring an der rechten Feststoffrakete der Raumfähre verursachte ein Leck mit Überhitzung, das ein weiteres Leck im Wasserstofftank erzeugte. Ein Ingenieur der Thiokol Corporation hatte den Fehler in einer FMEA 1983 vorausgesagt. Die Projektleitung entschied aber damals, diesem möglichen Fehler keine Bedeutung beizumessen. Man lernt daraus, dass auch kleine Fehler große Wirkung haben können und bewertet das Risiko den Ausmaßen entsprechend höher.

Ein weiteres Beispiel sind die 1996 durch die Ford Motor Company ersetzten 8,6 Mio. fehlerhaften Zündanlagen. Mehr als 875 Kunden mit den Modellen Escort, Mustang und andere der Baujahre 1988 bis 1993 hatten reklamiert. Die Risiken waren der Ford Motor Company bekannt, wurden aber weder den Kunden noch den Behörden mitgeteilt. Das Zurückhalten dieser Informationen führte zu einer Verurteilung des Unternehmens.

Ein pharmazeutisches Beispiel war das seit 1937 durch die Massengil Company vermarktete Produkt Sulfanilamid Elixir. Sulfanilamid ist ein in Wasser unlösliches Antibiotikum. Chemiker des Unternehmens lösten es anstelle von Ethylen in Glykol. Es wurde kein Toxizitätstest des „Frostschutzmittel-Produktes“ durchgeführt, und der Wissensstand über die tödliche Toxizität war generell gering. Mehr als 100 Personen starben, bevor die US-Regierung das Produkt vom Markt nahm. Daraus resultierte der Food Drug and Cosmetic Act von 1938, der diese Untersuchungen im Rahmen der Einreichung einer „New Drug Application“ (NDA) bei der US Food and Drug Administration (FDA) forderte.

Damit erübrigt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit von Risikoabschätzungen im Allgemeinen und nach einer effizienten Methodik im Speziellen.

4. Risikomanagement (RM)

Wie kann nun Risikomanagement darauf die Antwort geben (Abb. 1)?

Risikomanagement ist jedenfalls nicht

- eine Erklärung für zu wenig Zeit, Geld oder Personal
- eine Ausrede für „Out Of Compliance“ oder
- ein Tool zur Identifikation potentieller Behördenreklamationen

sondern bedeutet

- mit den vorhandenen Ressourcen die Risiken unter die Akzeptanzgrenze zu bringen

Und dies führt bereits zu den Antworten auf die Fragen in Abschnitt 2.1.

4.1. Risikoanalyse

Eine Risikoanalyse beantwortet die Frage: *Wie sicher?*

4.2. Risikobewertung

Die Risikobewertung beantwortet die Frage: *Wie sicher ist sicher genug?*

Risikobewertung im mikrobiologischen Labor

Vom Risiko im Umgang mit mikrobiologischen Arzneimittelverunreinigungen

Dr. Frank Böttcher
Labor L+S AG
Bad Bocklet-
Großenbrach

Zusammenfassung

Die Risikobewertung gehört heute zur täglichen Praxis im mikrobiologischen GMP-Labor. Die meisten Bewertungen werden üblicherweise nicht auf der Basis formeller Risikobewertungsverfahren durchgeführt, obwohl diese Verfahren hilfreich sind, um die Übersichtlichkeit der Risikoanalyse zu verbessern. Die ICH Guideline Q9 befasst sich mit dem Prozess der Risikobewertung und gibt Beispiele für unterschiedliche Risikobewertungsverfahren.

Die praktische Erfahrung mit Risikobewertungen im mikrobiologischen Labor zeigt allerdings, dass deren Qualität weniger vom eingesetzten Verfahren abhängt als vielmehr von der Kenntnis der zu bewertenden Prozesse und mikrobiologischer Verfahren.

Die Vorgehensweise bei Risikobewertungen im mikrobiologischen Labor im Rahmen des Lieferantenmanagements, bei Qualifizierungen, bei der Validierung von Prüfverfahren und Prozessen, beim Transfer analytischer Verfahren, beim Abweichungsmanagement, bei der Untersuchung von Ergebnissen außerhalb der Spezifikation und bei Reklamationen unterscheidet sich nicht von der Vorgehensweise in anderen Laboratorien oder Produktionsstätten. Die Besonderheiten mikrobiologischer Methoden in der Abgrenzung z. B. von chemisch-physikalischen Prüfmethoden müssen aber bei den Risikobewertungen berücksichtigt werden. Diese Besonderheiten sollen an Beispielen zur Probenahme, zum Hygienemonitoring, zu Desinfektionsverfahren und Untersuchungen der Gesamtkeimzahl sowie der Sterilität diskutiert werden.

Summary

Risk Assessment in the Microbiological Laboratory / About Risks in Handling Microbiological Impurities in Medicinal Products

Today risk assessment is a daily practice in microbiological GMP labs. Most of the assessments are typically made without formal requirements but it may be helpful to use formal tools to increase the clarity of the investigation. The ICH topic Q9 deals with quality risk management and defines the general process of risk assessment as well as different risk management tools.

Practical experience of risk assessment in a microbiological lab demonstrates that the quality of a risk assessment does not depend on the use of a special risk management tool, but knowledge of the assessed processes and the associated microbiological methods are the crucial factors of an effective risk management.

The risk management approach in microbiological labs on procedures like supplier management, qualification, validation of test procedures, processes, transfer of analytical processes, deviation management, out-of-specification investigation and complaints seem to be similar to the one in other labs or

production areas. But characteristics of microbiological methods must be taken into consideration if risk assessments are accomplished in microbiological labs. These characteristics are discussed on examples like sampling, microbiological monitoring, disinfecting and microbiological methods like germ count procedures and test of sterility in the following article.

Key words Desinfektionsmittel · Hygienemonitoring · Keimzahlbestimmung · Mikrobiologie · Risikobewertung · Steriltest

1. Mikrobiologische Qualität von Arzneimitteln

Die risikobasierte Bewertung der Qualität von Arzneimitteln wurde und wird tagtäglich von den für die Freigabe von Arzneimitteln verantwortlichen Personen gefordert, auch wenn sie dabei häufig nicht formell nach einem in der Literatur beschriebenen Risikobewertungsverfahren durchgeführt wird. [1, 2]

Mindestanforderungen an die mikrobiologische Qualität werden in den verschiedenen Guidelines zur Festlegung der Spezifikation für Arzneimittel gefordert. [3, 4, 5] Normalerweise wird dabei auf die Akzeptanzkriterien des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur. 5.1.4) [6] zurückgegriffen und die dort vorgeschlagenen Spezifikationen in die Zulassung der Arzneimittel übernommen. Durch die Harmonisierung der Monografien für die mikrobiologischen Prüfungen nicht steriler Produkte in den Arzneibüchern der USA, Europas und Japans ist darüber hinaus aber eine Bewertung von Keimbefunden bei der Chargenfreigabe notwendig geworden, auch wenn die Keimzahlen innerhalb der in der Monografie der Ph. Eur. 5.1.4 aufgeführten Spezifikation liegen. Dies kann nur mit Hilfe einer Risikobewertung erfolgen, so dass hier Risikobewertungen regelmäßig notwendig werden.

Außerdem müssen die Herstellungsschritte der Arzneimittelproduktion unter adäquaten hygienischen Bedingungen durchgeführt und ggf. Maßnahmen zur Keimreduktion oder Sterilisationsschritte in den Prozess integriert werden. Angaben zu Hygieneanforderungen an Produktionsräume für nicht sterile Produkte finden sich in der Literatur, z. B. im Aide mémoire zur Validierung und Qualifizierung [7] oder bei Seyfarth, [8] Anforderungen für die Sterilfertigung im Annex 1 des EG-GMP-Leitfadens [9] und der Guidance for Industry der FDA für die aseptische Fertigung. [10] Für die Bewertung von Hygienrisiken ist insbesondere die Kenntnis über die im Monitoring und zur Prüfung verwendeten mikrobiologischen Verfahren sowie deren Möglichkeiten und Grenzen von Bedeutung. Sie stellen einerseits – wie jedes andere Analyseverfahren auch – ein potentielles Risiko für fehlerhafte Analyseergebnisse dar, andererseits werden Risiken aufgrund nicht ausreichender Kenntnis der Verfahren nicht selten falsch eingeordnet.

2. Note for Guidance Quality Risk Management, ICH Q9

Die ICH Guideline Q9 [2] führt zu den Prinzipien des Quality Risk Managements aus, dass die Beurteilung von Risiken dem Schutz des Patienten dienen soll, dass Tiefe, Format und Dokumentation dem jeweiligen Grad des Risikos angemessen sein sollen und die Bewertung auf wissenschaftlichen Kenntnissen basieren muss. Die Guideline ist ein hilfreiches Dokument für die pharmazeutische Industrie, in dem u. a. verschiedene Arten der Analyse und Bewertung beschrieben sind.

Die Risikoabschätzung wird in der Guideline in drei Schritte eingeteilt: Die Risikoidentifizierung, die Risikoanalyse und die Risikobewertung. Diese drei Schritte sind der rote Faden durch alle Risikobewertungen, egal ob sie formlos oder mit

Grundlagen des Risikomanagements zur Validierung IT-gestützter Systeme

Dr.-Ing. Günter
Generlich
Freiburg im Breisgau

Zusammenfassung

Wer sich ohne besondere Vorkenntnisse oder Erfahrungen mit der Validierung IT-gestützter Systeme zu befassen hat, kommt ohne Risikomanagement nicht aus. In dieser Übersicht werden zunächst die Voraussetzungen dargestellt, die heute typischerweise bei der Systemvalidierung in der pharmazeutischen Industrie anzutreffen sind. Weitere Abschnitte führen in die wichtigsten Elemente, Strukturen und Methoden eines Risikomanagements ein, welches einerseits behördlichen Anforderungen genügt, andererseits dazu führt, dass Validierungsarbeiten effizienter, kostengünstiger und professioneller durchgeführt werden können.

Summary

Basics of Risk Management for the Validation of IT-supported Systems

Those who have to deal with the validation of IT supported systems quite often do not have detailed knowledge or experience in Computerised Systems Validation – Risk Management is then highly recommended. This overview article at first presents typical conditions for the risks during Systems Validation within pharmaceutical environments. Additional sections introduce the most important elements, structures, and methodologies of a Risk Management, which both complies regulatory requirements and allows executing validation tasks more efficiently, cost-effectively and professionally.

Key words Computervalidierung · IT-gestützte Systeme · Risikoanalyse · Risikomanagement · Validierung

1. Das Aufwandsdilemma

Wer sich ernsthaft bemüht, die Anforderungen, Vorschriften oder auch nur den Stand der Technik bei den Bemühungen zur Validierung IT-gestützter Systeme zu berücksichtigen, kennt diese Erscheinung nur allzu gut: Der Arbeitsaufwand zur Validierung erscheint als Fass ohne Boden. Die folgenden, oft schon zu Beginn gestellten Fragen sind mit erweiterten Kenntnissen auch nicht leichter zu beantworten:

- Was sollte im Einzelnen dokumentiert werden?
- Welche Dokumentationstiefe oder welcher Umfang ist im Einzelfall angemessen?
- Ist es ratsam, ein Hersteller-Audit durchzuführen?
- Welche Hersteller sind dabei zu berücksichtigen?

- Mit welchem Detaillierungsgrad sind Spezifikationen erforderlich?
- In welcher Art sollte die Testdokumentation erstellt werden?
- Welche Aktivitäten werden bei Änderungen empfohlen?

Derartige Fragen sind zwar nicht validierungsspezifisch, doch in GMP-relevanten Fällen stellt sich damit stets auch die Frage nach ausreichender Compliance. Und da wird es unangenehm.

Glücklicherweise gibt es auch hier Experten, die bereitwillig Fragen entgegennehmen: Fachberater zur Systemvalidierung oder (noch besser?) Fachleute bei den Regulierungsbehörden. Die von dort erhältlichen Antworten helfen nun aber auch nicht weiter. Einer Unterstützung von Fachberatern ist mit Vorsicht zu begegnen, auch wenn sie klare und begründete Empfehlungen geben. Solche Experten leben nun mal vom Umfang ihrer Arbeit und werden nach Aufwand honoriert. Wer aber kann als Auftraggeber dieser Fachleute entscheiden, zu welcher Zeit, mit welchem Aufwand und welchen damit verbundenen Kosten die Validierung bearbeitet werden soll? Inspektoren der Regulierungsbehörden wissen, dass allgemeingültige Aussagen über Art, Themen, Inhalt, Umfang oder Tiefe der Dokumentation stets vom Einzelfall abhängen, also: „Es kommt darauf an.“ Das Dilemma scheint unlösbar.

2. Strukturiertes Vorgehen

Es geht darum, eine Wertung oder Gewichtung so einzuführen, dass dabei *wesentliche* Aufgaben, Informationen und Dokumentationen klar von *unwesentlichen* Dingen unterschieden werden. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang alles, was möglicherweise einen negativen Einfluss auf die Gesundheit und das Wohlergehen des Menschen (des Patienten) haben könnte. Also auch alles, was einen negativen Einfluss auf die Qualität oder Wirksamkeit von Arzneimitteln, medizinischen Geräten und Einrichtungen oder diagnostischen Produkten haben könnte. Die Entwicklung, die Herstellung, die Kontrolle, die Verteilung und alle anderen Aktivitäten im Pharmabereich sind wesentlichen oder unwesentlichen unerwünschten, negativen Einflüssen, also Risiken, ausgesetzt. Sie werden daher zweckmäßigerweise mit einer Risikoanalyse erfasst. Die Gesamtstruktur wird als Risikomanagement beschrieben.

3. Was ist eigentlich ein Risiko?

Risiken sind künftige Unsicherheiten, die mit positiven oder negativen Auswirkungen auf Ziele eines Programms auftreten und dabei Kosten, Zeitvorgaben und Leistungen beeinflussen können. Allgemein bedeutet Risiko die Möglichkeit eines unerwünschten Ergebnisses, also die Möglichkeit Verlust, Beschädigung, Nachteile oder Zerstörungen zu erleiden.

Im GMP-regulierten Umfeld besteht ein besonderes Risiko darin, gesetzlichen Vorschriften nicht zu entsprechen. Bei einem Entwicklungsprojekt kann Verlust dadurch auftreten, dass das Projekt in Bezug auf geringere Qualität, erhöhte Kosten, verspätete Fertigstellung, niedrigere Marktanteile beeinflusst wird oder insgesamt scheitert. IT-gestützte Vorhaben sind mit besonderem Risiko verbunden. Das ist auch in Deutschland nicht erst seit dem Toll-Collect-Debakel bekannt, mit dem sich zwei der namhaftesten deutschen Großunternehmen in ein ganz unmögliches Licht gerückt haben und das zu Milliarden Euro an Verlusten geführt hat. Die Pharmaindustrie verringert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens derartiger Unerfreulichkeiten dadurch, dass auch bei IT-gestützten Systemen eine Validierung durchgeführt und von Anfang an ein Risikomanagement als unverzichtbarer Bestandteil der Systemvalidierung vorgesehen wird.