



Brigitte Gübitz, Dipl.-Ing.

## **Risikomanagement im Quality by Design**

### **DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der technischen Wissenschaften

eingereicht an der

**Technischen Universität Graz**

Betreuer

Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Johannes Khinast

Institut für Prozess- und Partikeltechnik

Graz, im Juli 2017

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Dissertation identisch.

19.7.2017

Datum

DI Brigitta Gübelz

Unterschrift

## Kurzfassung

---

Die Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten birgt für Patienten und Anwender immer ein gewisses Risiko. Um dieses beherrschbar zu machen und das Restrisiko für Patienten und Anwender auf ein akzeptables Maß zu reduzieren ist im Arzneimittel- und Medizinprodukte-Bereich schon seit langem die Etablierung eines Risikomanagement-Prozesses gesetzlich gefordert und die Anforderungen an das Risikomanagement sind in entsprechenden Richtlinien beschrieben. Im Arzneimittel-Bereich muss zusätzlich der Entwicklungsansatz nach dem „Quality by Design“- (QbD) Konzept auch im Risikomanagement berücksichtigt werden, was sich jedoch in den entsprechenden Risikomanagement- Richtlinien noch nicht widerspiegelt.

In dieser Arbeit werden daher einleitend der für den Medizinprodukte-Bereich gesetzlich geforderte Risikomanagement-Prozess als Beispiel beschrieben und die üblichen Risikoanalyse-Methoden dargestellt. Darauf aufbauend werden in dieser Arbeit Vorgehensweisen und Methoden zur Umsetzung des QbD-Konzeptes im Bereich der risikobasierten Qualifizierung von Produktionsanlagen erarbeitet und diskutiert.

Risikoanalysen - als Standardwerkzeug des Risikomanagements - sind in den Unternehmen des Arzneimittel- und Medizinprodukte-Bereichs zwar gut etabliert, jedoch werden die Risikobetrachtungen selten in einen Zusammenhang gebracht. Ein umfassender, wissensbasierter Risikomanagement-Prozesses über den gesamten Produktlebenszyklus wird neuerdings zwar rechtlich eingefordert, geeignete Methoden und Werkzeuge dafür sind in der Praxis jedoch kaum bekannt und umgesetzt. Um diese Lücke zu schließen wird in dieser Arbeit ein Lebenszyklus-Modell für Qualitäts-Risikomanagement unter Berücksichtigung der umgebenden GMP- und QS-Prozesse sowie des QbD-Konzeptes entwickelt. Dazu werden die gesetzlich geforderten Risikobetrachtungen aufgezeigt und - anhand des Modells des „Objektorientierten Risikomanagements“ – über den Produktlebenszyklus mit den umgebenden Qualitätsmanagement- und GMP-Prozessen verknüpft. Weiterführend wird in dieser Arbeit - aufbauend auf dem Modell des Objektorientierten Risikomanagements - die praktische Umsetzung des entwickelten Life-Cycle-Risikoanalyse-Ansatzes für die Qualifizierung von Herstellungsanlagen anhand von Beispielen und Vorgehensweisen im Detail aufgezeigt und beschrieben.

Als Schlüsselfaktor eines erfolgreichen Risikomanagement-Prozesses wird die Etablierung einer funktionierenden „Risikokommunikation“ gesehen. Ein Ziel der Risikokommunikation ist der Informations- und Wissensaustausch zu Risiken innerhalb des Unternehmens. Für die Erstellung von Risikoanalysen werden derzeit jedoch meist einfache Software-Tools - wie z.B. MS-Word/Excel oder simple Datenbanken - eingesetzt. Aus dem Blickwinkel des Wissensmanagements sind diese Tools jedoch implizit. Mühevoll erarbeitetes Risiko- Wissen kann mit diesen Software-Werkzeugen nur schwer genutzt und ausgetauscht werden.

Um zukünftig einen effektiven Wissensaustausch bei der Durchführung von Risikobetrachtungen und dem Managen von Risiken zu ermöglichen wird in dieser Arbeit - speziell für den Pharma- und Medizinprodukte-Bereich – eine GMP-konforme Vorgehensweise zur Implementierung einer Risikomanagement-Ontologie entwickelt und die Strukturen und Wissensbausteine einer Risikomanagement-Ontologie modelliert abgebildet.

## Abstract

---

The use of medicinal products and medical devices always involves a certain risk for patients and other users. To make this risk manageable and to reduce the residual risk for patients and users to an acceptable level, the establishment of a risk management process is required by law in the drug and medical device sector. For this purpose, the requirements for risk management were specified in corresponding guidelines. In the drug area, the development approach according to the "Quality by Design" (QbD) concept must additionally be taken into account in risk management, which is, however, not yet reflected in the corresponding risk management guidelines. Hence, in this work, the required risk management process for medical devices is described as an example and the risk analysis methods used therein are elaborated. Furthermore, procedures and methods for the implementation of the QbD concept in the field of risk-based qualification of production facilities are developed and discussed.

Risk analyses - as standard tools for risk management - are well established in the pharmaceutical and medical device companies, but they are rarely linked. A comprehensive, knowledge-based risk management process over the entire product life cycle is now legally required, but appropriate methods and tools are hardly known and implemented in practice. In order to bridge this gap, a life-cycle model for quality risk management is developed in this work, taking into account the surrounding GMP and QS processes as well as the QbD concept. Therefore, the risk assessment methods required by law are presented and - by using the model of "object-oriented risk management" - linked to the surrounding quality management and GMP processes over the whole product life cycle. Furthermore, the practical implementation of the developed life-cycle risk analysis approach for the qualification of manufacturing plants is described in detail in this work using examples and procedures.

The establishment and implementation of an effective "risk communication system" is seen as a key factor in a successful risk management process. One essential goal of risk communication is the exchange of information and knowledge on risks within the company. However, for the purpose of creating risk analyses, simple software tools such as MS-Word / Excel or simple databases are currently used. From the perspective of knowledge management, however, these software tools are implicit, because it is difficult to reuse and exchange risk knowledge.

In order to enable an effective knowledge exchange during risk assessments and while managing risks, a GMP-compliant approach for the implementation of a risk management ontology - especially for the pharmaceutical and medical devices sector - is developed in this thesis. Furthermore, the structures and knowledge modules of a Risk Management Ontology are elaborated and structured into a basic knowledge network.

## Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an all jene zum Ausdruck bringen, ohne die die vorliegende Arbeit niemals zustande gekommen wäre:

Zu Beginn möchte ich mich ganz herzlich bei **Prof. Johannes Khinast** für die Betreuung dieser Arbeit bedanken. Johannes, danke für deine konstruktive Unterstützung, die wertvollen Ratschläge, deine immense Geduld und den großzügigen Freiraum, den du mir während der Durchführung dieser Arbeit gelassen hast.

Ich danke auch Hrn. **Assoc. Prof Dr. Gerald Striedner** für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter.

Mein besonderer und aufrichtiger Dank gilt **Dr. Michael Koncar** und **DI Robert Schwarz**, beide Geschäftsführer der VTU. Lieber Michi, lieber Blacky – danke dass ihr mir die Durchführung dieser Arbeit neben meine Job bei der VTU ermöglicht habt. Blacky, dir gilt hierfür mein besonderer Dank. Obwohl die letzten Jahre manchmal sehr turbulent waren, hast du mich trotzdem immer unterstützt – das weiß ich sehr zu schätzen!

Des Weiteren möchte ich mich bei **Dr. Thomas Klein** bedanken, der es mir zu Beginn meiner Arbeit ermöglicht hat, eine wissenschaftliche Heimat am RCPE zu finden.

Mein herzlicher Dank gilt auch meinen ehemaligen RCPE-Kollegen **Dr. Siegfried Adam** und **Dr. Roland Gorges** für die wertvollen Gespräche und aufmunternden Worte während unserer gemeinsamen Zeit am RCPE und auch danach.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch besonders bei meine Co-Autoren und Mitstreitern **DI Udo Klinger** und **Dr. Johann Harer** (beide ehemals Fa. Roche Diagnostics GmbH), Hrn. **Normen Schüpferling** (ehemals Fa. gempex), **Dr. Ulrich Feil** (Fa. Biotest AG) , **DI Hubert Schnedl** und **Johannes Fritz** (ehemals Life Cycle Intelligence Group, Graz, Austria) für die tolle Zusammenarbeit, die vielen, wertvollen Gespräche und Diskussionen und die Unterstützung und Mitwirkung bei der Verfassung der veröffentlichten Arbeiten.

Mein Dank gilt auch **Dr. Eugen Wieland** von Fresenius Kabi Austria GmbH, für die wertvolle Zusammenarbeit im Bereich Risikomanagement und REXS von der ersten Stunde an.

Auch bei allen meinen VTU-Kollegen, die mit mir im Thema Risikomanagement zusammengearbeitet haben möchte ich mich hier ganz herzlich bedanken – speziell bei **Saskia Kern, Herbert Ziesler, Stefan Ixenmaier** und **Nora Steiner**.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner ganzen Familie – besonders meinem Mann **Georg** und meinen Kindern **Kathi & Maxi**. Lieber Georg, danke dass du mich sowohl wissenschaftlich als auch moralisch über all die Jahre unterstützt hast. Ohne deine ständigen Aufmunterungen wäre diese Arbeit wohl nie fertig geworden. Liebe Kathi, lieber Max – danke für euer Verständnis wenn ihr Zeit ohne mich verbringen musstet. Euch dreien möchte ich diese Arbeit von ganzem Herzen widmen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungen</b>	<b>7</b>
<b>Tabellen</b>	<b>9</b>
<b>Abkürzungen</b>	<b>10</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Definition Arzneimittel</b>	<b>12</b>
<b>1.2 Entwicklung von Arzneimitteln, Herstanlagen und Herstellungsprozessen</b>	<b>13</b>
1.2.1 Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln	14
1.2.2 Entwicklung, Optimierung und Implementierung von Produktions-Anlagen und Prozessen	15
<b>1.3 Quality by Design</b>	<b>16</b>
1.3.1 Produkt-Entwicklung	18
1.3.2 Prozess-Entwicklung	20
<b>1.4 Risikomanagement im Produkt-Lebenszyklus</b>	<b>21</b>
1.4.1 Aktueller Stand im Risikomanagement	22
<b>1.5 Ziel und Inhalt der vorliegenden Dissertation</b>	<b>22</b>
1.5.1 Ziel der Arbeit	22
1.5.2 Inhalt der Arbeit	25
<b>1.6 Literatur</b>	<b>26</b>
<b>2 Risikomanagement für Medizinprodukte</b>	<b>28</b>
<b>2.1 Einleitung</b>	<b>28</b>
<b>2.2 Grundlagen und Gesetze</b>	<b>28</b>
<b>2.3 Risikomanagementprozess nach ISO 14971</b>	<b>30</b>
2.3.1 Risikoanalyse	31
2.3.2 Risikobewertung	35
2.3.3 Risikobeherrschung	37
2.3.4 Restrisikoakzeptanz	38
2.3.5 Produktbeobachtung	39
2.3.6 Dokumente des Risikomanagementprozesses	39
<b>2.4 Methoden im Risikomanagement</b>	<b>41</b>
2.4.1 Voraussetzungen für die Durchführung	42
2.4.2 Häufig verwendete Risikomanagementmethoden	44
2.4.3 Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse	45
2.4.4 Fehlerbaumanalyse	46
2.4.5 Ishikawa-Diagramm	48
<b>2.5 Wissensbasiertes Risikomanagement</b>	<b>48</b>
2.5.1 Risikomanagement-Softwaresysteme	49

<b>2.6</b>	<b>Ergebnisse und Zusammenfassung</b>	<b>50</b>
<b>2.7</b>	<b>Literatur</b>	<b>51</b>
<b>3</b>	<b>Risikobasierte Qualifizierung und Validierung von Medizinprodukten</b>	<b>53</b>
<b>3.1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>53</b>
<b>3.2</b>	<b>Rechtliche Grundlagen GEP/GMP</b>	<b>54</b>
<b>3.3</b>	<b>GEP/GMP-konforme Produktion</b>	<b>55</b>
3.3.1	GMP-konforme Spezifikation von Anlagen	56
3.3.2	Qualifizierung und Validierung in der Produktion	58
3.3.3	Ablauf der Qualifizierung – Qualifizierungsphasen	61
3.3.4	Risikobasierte Qualifizierung	67
<b>3.4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>76</b>
<b>3.5</b>	<b>Literatur</b>	<b>76</b>
<b>4</b>	<b>Risikomanagement im Produktlebenszyklus</b>	<b>78</b>
<b>4.1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>78</b>
4.1.1	Zielsetzung	78
4.1.2	Gesetzliche Grundlagen	79
<b>4.2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>80</b>
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>81</b>
4.3.1	Risikobetrachtungen im Produktlebenszyklus	81
4.3.2	Objektorientierte Risikobetrachtungen	83
4.3.3	Lebenszyklus objektorientierter Risikobetrachtungen	84
4.3.4	Modell des objektorientierten Risikomanagements	87
<b>4.4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>88</b>
<b>4.5</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>89</b>
<b>4.6</b>	<b>Literatur</b>	<b>90</b>
<b>5</b>	<b>Umsetzung eines Life-Cycle-Risikomanagements in die Praxis</b>	<b>92</b>
<b>5.1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>92</b>
5.1.1	Hintergründe zum Generalplaner-Projekt der VTU Engineering	92
5.1.2	Gesetzliche Grundlagen bzgl. einer risikobasierten Qualifizierung	93
5.1.3	Umsetzung der gesetzlichen Anforderungen in die Praxis	95
5.1.4	Übersicht über die Qualifizierung und Anforderungen an das Risikomanagement im Projekt	95
<b>5.2</b>	<b>Umsetzung in die Praxis</b>	<b>96</b>
5.2.1	Risikobasierte Definition Qualifizierungsumfang (Impact Assessment)	96
5.2.2	Risikobasierte Überprüfung der Ausschreibungsunterlagen (GMP-Review)	97
<b>5.3</b>	<b>Risikobasierte Definition der Qualifizierungstiefe (technische FMEA)</b>	<b>100</b>
<b>5.4</b>	<b>Traceability: Maßnahmen technische FMEA versus Qualifizierung</b>	<b>103</b>

<b>5.5</b>	<b>Life-Cycle-Management der Risikoanalysen nach Änderungen im Qualifizierungsprojekt</b>	<b>105</b>
<b>5.6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>107</b>
<b>5.7</b>	<b>Literatur</b>	<b>108</b>
<b>6</b>	<b>Entwicklung einer Risikomanagement-Ontology im Quality by Design</b>	<b>109</b>
<b>6.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>109</b>
<b>6.2</b>	<b>Scope</b>	<b>111</b>
<b>6.3</b>	<b>Background on ontologies</b>	<b>111</b>
<b>6.4</b>	<b>The knowledge domain of quality risk management</b>	<b>112</b>
6.4.1	FMEA / FMECA	113
6.4.2	Ishikawa diagrams	114
<b>6.5</b>	<b>A novel development strategy for a risk management ontology according to GAMP 5.0</b>	<b>115</b>
6.5.1	Ontology requirement specification	116
6.5.2	Ontology conceptualization	118
6.5.3	Ontology formalization	122
6.5.4	Ontology implementation	124
6.5.5	Verification and validation of ontologies	124
<b>6.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>125</b>
<b>6.7</b>	<b>References</b>	<b>125</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>128</b>
<b>7.1</b>	<b>Ausblick</b>	<b>130</b>
<b>8</b>	<b>Publikationen</b>	<b>132</b>

# Abbildungen

---

## Kapitel 1:

- Abbildung 1: Produkt-Lebenszyklus eines Arzneimittels
- Abbildung 2: V- Modell für die GMP konforme Anlagenentwicklung
- Abbildung 3: Zusammenhänge zwischen GMP, QS und QbD innerhalb der EU
- Abbildung 4: Entwicklungsprozess nach dem QbD-Konzept
- Abbildung 5: Beispiel eines Quality Target Product Profils
- Abbildung 6: Beispiel einer risikobasierten Festlegung der cQAs
- Abbildung 7: Matrix cPP versus CQAs
- Abbildung 8: Risikobetrachtungen im QbD-Konzept

## Kapitel 2

- Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Direktiven (Richtlinien), Gesetzen, Forderungen und Normen in der EU
- Abbildung 2: Darstellung des Risikomanagementprozesses nach ISO 14971
- Abbildung 3: Ereigniskette bis zum Schaden
- Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Gefährdung, Gefährdungssituation, Schaden und Risiko
- Abbildung 5: Beispiel einer Fünf-mal-fünf-Risikobewertungsmatrix
- Abbildung 6: Beispiel einer halbquantitativen Matrix zur Risikobewertung
- Abbildung 7: Prozessübersicht/process mapping
- Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Definitionen bzgl. Risikoanalyse und FMEA-Terminologie
- Abbildung 9: Ablauf der FMEA
- Abbildung 10: Beispiel einer Fehlerbaumanalyse
- Abbildung 11: Beispiel eines Ishikawa-Diagramms
- Abbildung 12: Risikoanalysen über den Lebenszyklus eines Medizinprodukts

## Kapitel 3

- Abbildung 1: GEP gemäß ASTM-Standard E2500 für Produktentwicklung
- Abbildung 2: GEP/GMP-konformer Entwicklungsprozess für Produktionsanlagen
- Abbildung 3: Überblick Validierungs-/Qualifizierungsablauf
- Abbildung 4: Qualifizierungsphasen/-pläne und -berichte
- Abbildung 5: Prüfpunkt im Qualifizierungsplan/-bericht
- Abbildung 6: Zusammenhang zwischen kritischen Produkt- (cQA) und Prozessparametern (CPP)
- Abbildung 7: Risikoidentifizierung und -analyse in der Anlagenqualifizierung
- Abbildung 8: Risikoidentifizierung mittels Ishikawa-Diagramm
- Abbildung 9: Grenzwerte für einen fünfstufigen Bewertungskatalog
- Abbildung 10: FMEA-Formblatt (einstufig)

#### **Kapitel 4**

- Abbildung 1: Modell für Qualitätsrisikomanagement nach ICHQ9
- Abbildung 2: Zusammenhänge von Risikoanalysen
- Abbildung 3: Symbole für die Objekte der Risikobetrachtungen
- Abbildung 4: Phasen im Produktlebenszyklus von Arzneimitteln
- Abbildung 5: V-Modell für die Implementierung einer Herstanlage (Phase V)
- Abbildung 6: Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen
- Abbildung 7: Zusammenhänge im Risikomanagement
- Abbildung 8: Modell des objektorientierten Risikomanagements

#### **Kapitel 5**

- Abbildung 1: Geplante Produktionsanlage für Blutplasmaprodukte
- Abbildung 2: Qualitätsrisikomanagement nach EU GMP-Leitfaden bzw. ICH Q9
- Abbildung 3: Qualifizierungsablauf und Risikoanalysen im Projekt
- Abbildung 4: Fehlersuche im GMP-Review
- Abbildung 5: Aufbau GMP-Review
- Abbildung 6: Prüfplan GMP-Review
- Abbildung 7: Qualitätsrisikomanagement nach EU GMP-Leitfaden bzw. ICH Q9 versus FMEA
- Abbildung 8: Aufbau technische FMEA
- Abbildung 9: Bewertung der Fehlerfolge – Übernahme in die technische FMEA
- Abbildung 10: Datenbankunterstütztes Maßnahmenmanagement
- Abbildung 11: Beispiel ausgefüllte Maßnahmenliste
- Abbildung 12: Aktualisierung der finalen FMEA

#### **Kapitel 6**

- Figure 1: Knowledge management as a key step in QbD
- Figure 2: Knowledge staircase for quality risk management process
- Figure 3: Application of a domain ontology for quality risk management
- Figure 4: Risk management process according to ICH Q9
- Figure 5: Ishikawa diagram
- Figure 6: Ontological engineering – existing process steps for ontology development
- Figure 7: Novel ontology development model according to GAMP 5.0 – “GAMP-OntoV”
- Figure 8: Flow chart for the work flow “Execution of a FMECA” (excerpt)
- Figure 9: Ishikawa diagram reflecting the competency questions for the process step “Execution of a FMECA”
- Figure 10: Excerpt from the Table “Controlled vocabulary of Risk Management Ontology”
- Figure 11: Definition of controlled vocabulary and ontology entities using competency questions
- Figure 12: Establishment of the first basic network as basis for formalization
- Figure 13: Basic network (clustered by categories) – conceptualization step
- Figure 14: UML class diagram (left) vs. class diagram for risk management – ontology (right)

Figure 15: Formal concept of the risk management ontology (UML class diagram)

## Tabellen

---

### **Kapitel 2:**

- Tabelle 1: Bewertungstabelle für den Schweregrad des Schadens
- Tabelle 2: Bewertungstabelle für die Auftretenswahrscheinlichkeit des Schadens
- Tabelle 3: Einteilung von Risikomanagementmethoden

### **Kapitel 3**

- Tabelle 1: Betreiberanforderung für einen Rührkessel (Auszug: Beispiel)
- Tabelle 2: Verifizierung in der Planungsphase (Beispiel)
- Tabelle 3: Verifizierung in der Installationsphase (Beispiel)
- Tabelle 4: Akzeptanzkriterien/Prüfpunkt (Beispiel)
- Tabelle 5: Akzeptanzkriterium/Temperatur (Beispiel)
- Tabelle 6: Definition der Fehlerfolgen (Beispiel)
- Tabelle 7: Risikobasierte Definition von Qualifizierungsmaßnahmen (Beispiel)

### **Kapitel 4**

- Tabelle 1: Beispiele für gesetzliche geforderte Risikobetrachtungen im Produktlebenszyklus von Arzneimitteln

### **Kapitel 5**

- Tabelle 1: „Standard-Risiken“ der technischen FMEA

## Abkürzungen

---

21CFR11	Title 21 of the US-Code of Federal Regulations, part 11
A	Auftrittswahrscheinlichkeit des Fehlers
AISI	American Iron and Steel Institute
ASTM	American Society for Testing and Materials
ALARP	as low as reasonably practicable = so niedrig, wie vernünftigerweise praktikabel
B	Bedeutung der Fehlerfolge
CEN	Europäische Komitee für Normung
CENELEC	Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	current Good Manufacturing Practice (GMP-Anforderungen des 21 CFR 820) (es gibt auch analoge Regelungen dazu im Pharmabereich)
CIP	cleaning in place (Reinigung Sterilisation der produktberührten Flächen von Prozessanlagen ohne wesentliche Demontage von Anlagenteile)
CPP	kritische Prozessparameter
cQA	Kritisches Qualitätsattribut
CV	Computervalidierung
DIN	Deutsches Institut für Normung
DMR	Device Master Record (Herstellvorschriften)
DQ	Desing Qualifizierung (Design qualification)
E	Entdeckungswahrscheinlichkeit des Fehlers
FAT	factory acceptance test
FDA	Food and Drug Administration
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
FMECA	Failure Mode Effects and Criticality Analysis
FS	Funktionsspezifikation
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
GEP	Guten Engineering Praxis (Good Engineering Practice)
GHTF	Global Harmonization Task Force
GMP	Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice)
GxP	Good x Practice im pharmazeutischen und Medizinprodukte-Bereich; x steht in dieser Arbeit für: Development, Manufacturing, Automated Manufacturing, Distribution, Documentation, Engineering, Storage
GxP	Good "x" Practice: "x" steht z.B. für : Clinical, Distribution, Engineering, Laboratory, Manufacturing, Storage, Transportation
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points
IA	Impact Assessment
ICH	International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
IEC	International Electrotechnical Commission
IQ	Installations-Qualifizierung (Installation qualification)
ISO	International Standard Organization
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering

LH	Lastenheft
NASA	National Aeronautics and Space Administration
OQ	Funktions-Qualifizierung (Operational qualification)
ORS	Ontology Requirement Specification
OWL DL	Web Ontology Language Description Logic
P	Probability of Occurrence
PQ	Leistungs-Qualifizierung (Performance qualification)
QAB	Qualifizierungsabschlussbericht
QbD	Quality by Design
QM	Qualitätsmanagement
QMP	Qualifizierungsmasterplan
QS (QA)	Qualitätssicherung (quality assurance)
R&I	Rohrleitungs- und Instrumentierungsdiagramm
RLT	Raumlufttechnik
RPN /	Risk Priority Number/ Risikoprioritätszahl
RPZ	
S	Severity of Effect of Failure
SAT	site acceptance test
SIP	sterilization in place (Sterilisation der produktberührten Flächen von Prozessanlagen ohne wesentliche Demontage von Anlagenteile)
SOP	Standard Operating Procedure (Standard-Arbeitsanweisung)
SPARQL	SPARQL Protocol and RDF Query Language
UML	Unified Modeling Language
URS	user requirement specification (Betreiberanforderung)
VMP	Validierungsmasterplan
WHO	World Health Organization

---

# 1 Einleitung

Die Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln ist ein sehr langwieriger und komplexer Prozess der strengen regulatorischen Anforderungen unterliegt. Damit Arzneimittel auf den Markt gebracht werden können, muss jeder Hersteller über den kompletten Produkt-Lebenszyklus ein pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem etablieren, welches die Einhaltung der umfassenden GMP-Anforderungen (Good Manufacturing Practice) in der Arzneimittel-Entwicklung und Herstellung ebenso gewährleistet [1] wie die Umsetzung des Quality-by-Design-Konzeptes (QbD) [2]. Innerhalb dieses pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem ist seit einiger Zeit auch die Etablierung eines Qualitäts-Risikomanagementprozesses über den kompletten Produkt-Lebenszyklus - also von der Entwicklung bis zum Inverkehrbringen von Arzneimitteln - gefordert [3, 4]. Risikomanagement ist in den Unternehmen der pharmazeutischen Industrie zwar schon seit vielen Jahren etabliert, die Umsetzung eines Life-Cycle Ansatzes stellt die Branche in den nächsten Jahren jedoch vor neue Herausforderungen.

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über Arzneimittel sowie die regulatorischen Rahmenbedingungen und die Lebenszyklus-Phasen, die während der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln durchlaufen werden müssen. Weiteres gibt dieses Kapitel einen ersten Überblick über die Anforderungen an das Quality-by-Design-Konzept sowie an den pharmazeutischen Qualitäts-Risikomanagementprozess.

## 1.1 Definition Arzneimittel

Unter „Arzneimitteln“ versteht man gemäß österreichischem Arzneimittelgesetz [5]

- (i) Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die
  - zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind, oder
  - im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
    - die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen, oder
    - als Grundlage für eine medizinische Diagnose zu dienen.
- (ii) Gegenstände, die ein Arzneimittel enthalten oder auf die ein Arzneimittel aufgebracht ist und die zur Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.

Arzneimittel setzen sich aus dem pharmakologisch wirksamen Stoff (dem Wirkstoff bzw. dem Wirkstoffgemisch) und weiteren Hilfs- und Füllstoffen zusammen. Wird ein Wirkstoff zu therapeutischen Zwecken eingesetzt bezeichnet man ihn auch als Arzneistoff (active pharmaceutical ingredient - API). Die Wirkung eines Arzneimittels wird einerseits durch den Arzneistoff und andererseits durch die Darreichungsform (Arzneiform) bestimmt.

Arzneimittelkomponenten (Wirkstoffe, Hilfs- und Füllstoffen) werden nach einer vorab definierten und zugelassenen Herstellungsmethode zur Darreichungsform zubereitet, um in weitere Folge in dieser Form dem Patienten verabreicht werden zu können. Die Darreichungsform ist also die eigentliche zu

applizierende Form, wie Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Augentropfen [6]. Durch die Darreichungsform werden wesentliche Eigenschaften des Arzneimittels wie z.B. seine Wirksamkeit, Haltbarkeit oder Pharmakokinetik bestimmt.

Arzneiformen unterteilt man z.B. in feste Arzneiformen (z.B. Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, Filmtabletten), flüssige Arzneiformen (z.B. Lösungen, flüssige Suspensionen und flüssige Emulsionen) und halbfeste Arzneiformen (z.B. salbenartige Zubereitungen- Salben, Cremes, Gele, Pasten - und Suppositorien) [6].

## 1.2 Entwicklung von Arzneimitteln, Herstanlagen und Herstellungsprozessen

Für die Herstellung der unterschiedlichen Arzneiformen werden in der Pharmaindustrie eine Vielzahl von unterschiedlichsten Herstanlagen und Herstellungsprozessen eingesetzt.

In Abbildung 1 ist der gesamte Produkt-Lebenszyklus für die Entwicklung, Herstellung und den Vertrieb von Arzneimitteln in Form eines Spiralmodells dargestellt. Die Entwicklung im pharmazeutischen Bereich unterteilt sich dabei in die Erforschung und Entwicklung der Zusammensetzung des Arzneimittels sowie seiner Arzneiform (Abbildung 1, Phase I - II) und in die Entwicklung und Implementierung der notwendigen Produktions-Anlagen und Prozesse (Abbildung 1, Phase II - Phase V) zur Herstellung der Arzneiform. Im Anschluss an die abgeschlossenen Produkt- und Prozess-Entwicklung erfolgt die Routineproduktion (Abbildung 1, Phase IV).

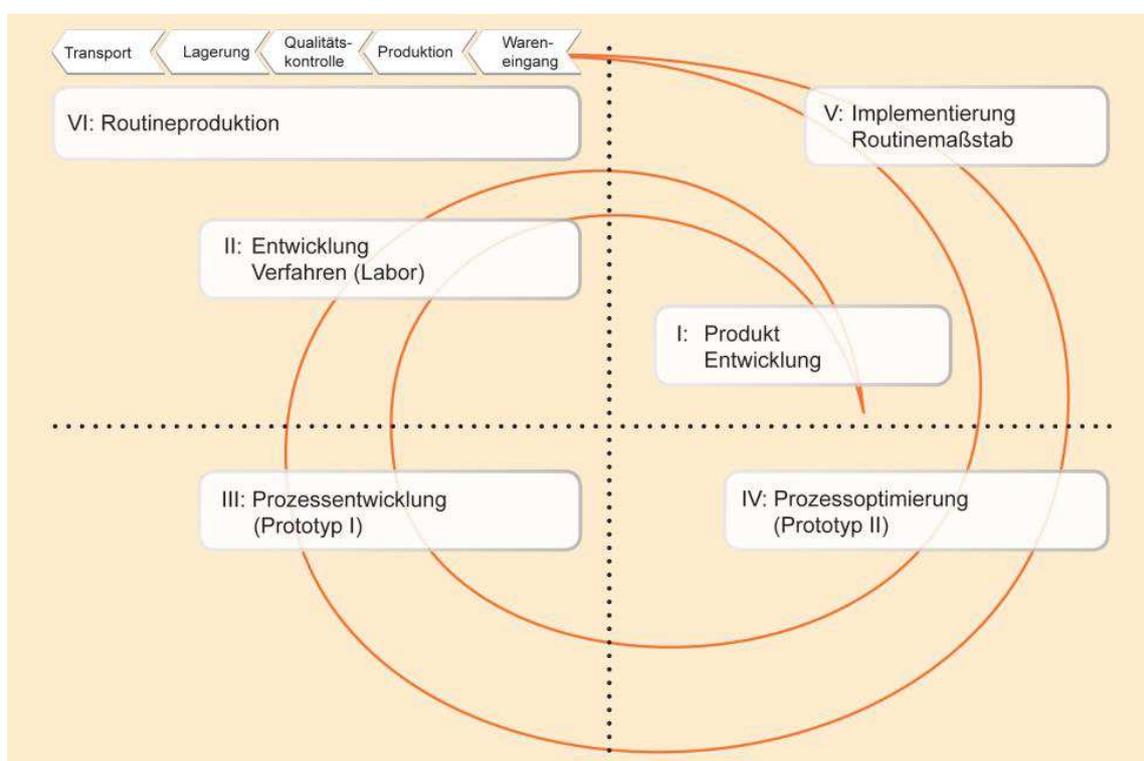


Abbildung 1: Produkt-Lebenszyklus eines Arzneimittels

## **1.2.1 Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln**

Die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln umfasst die gezielte Suche nach neuen Wirkstoffen bzw. die Optimierung bereits bekannter Wirkstoffe, die Verarbeitung der Wirkstoffe in eine geeignete Arzneiform, sowie die klinische Erforschung der entwickelten Arzneiform.

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels lässt sich daher prinzipiell in folgende drei Phasen unterteilen:

- Präklinische Entwicklung
- Klinische Prüfung
- Galenische Entwicklung

### **1.2.1.1 Präklinische Entwicklung**

Als erster Schritt der präklinischen Entwicklung für neue Arzneimittel steht die Suche nach dem geeigneten Wirkstoff (Abbildung 1, Phase I). Dabei werden zuerst Leitstrukturen z.B. mittels Datenbanken identifiziert, die dann zu den optimalen Wirkstoffen weiterentwickelt werden.

Als nächster Schritt werden für die potentiellen Wirkstoffe die Synthesen des Stoffes oder dessen Isolierung entwickelt. Die Prüfung von neuen Wirkstoffen inkl. Toxizitätsprüfungen erfolgt in der präklinischen Phase gemäß den Grundsätzen der Guten Labor Praxis (GLP).

### **1.2.1.2 Klinische Prüfung und Galenische Entwicklung**

Die „Klinische Prüfung“ ist eine systematische Untersuchung eines Arzneimittels an einem Prüfungsteilnehmer, die mit dem Ziel durchgeführt wird, Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen, Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen, oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen“ [7].

Unter Prüfpräparaten versteht man dabei die pharmazeutische Form eines Wirkstoffes, die in der klinischen Prüfung zum Einsatz kommt [8].

Bei klinischen Prüfungen unterscheidet man 3 Phasen:

- Phase I: Überprüfung des Arzneimittels (AM) an gesunden Menschen (kleiner Probandenkreis)
- Phase II: Überprüfung des AM an kranken Menschen (Anwendung an ca. 100 -300 Personen)
- Phase III: Überprüfung des AM an kranken Menschen (Anwendung an ca. 500 Personen)

Für die Durchführung von klinischen Studien sind die Grundsätze der Guten Klinischen Praxis (GCP) einzuhalten [7].

In der pharmazeutischen Technologie (Galenik) wird die Arzneiform (Darreichungsform) entwickelt, in der ein Wirkstoff dem Patienten verabreicht wird (Abbildung 1, Phase I und II). Darreichungsformen sind z.B. Filmtabletten, Zäpfchen, Cremen, Augentropfen etc.

Da in der klinischen Forschung sowohl die geeignete Dosis als auch die Arzneiform entwickelt wird, laufen die galenische Entwicklung und die klinische Forschung meistens zeitlich parallel ab.

## 1.2.2 Entwicklung, Optimierung und Implementierung von Produktions-Anlagen und Prozessen

Arzneimittel, die am Menschen angewendet werden (ab klinischer Phasen I) müssen auf Anlagen hergestellt werden, die gemäß den Grundsätzen der Guten Herstellpraxis (GMP) [1] entwickelt, geprüft und errichtet wurden. Daher beginnt die Entwicklung und Optimierung der Herstellungsverfahren, Herstellungsprozesse und der dafür verwendeten Produktionsanlagen bereits parallel zur Galenischen Entwicklung. (Abbildung 1, Phase II- IV).

Die Implementierung von Prozessanlagen für die Routineproduktion muss ebenfalls unter den Grundsätzen der Guten Herstellpraxis (GMP) erfolgen und lässt sich in folgende Phasen unterteilen (siehe Abbildung 2):

- User Requirement Specification: Erstellung der Betreiberanforderung
- Funktionsspezifikation: Erstellung Anlagenkonzept und Ausarbeitung von Planungsunterlagen und verfahrenstechnischen Spezifikationen von Anlagenteilen
- Design Spezifikation: Detaillierte Planung und Spezifikation von Maschinen, Apparaten, elektro- und regeltechnischer Ausrüstung

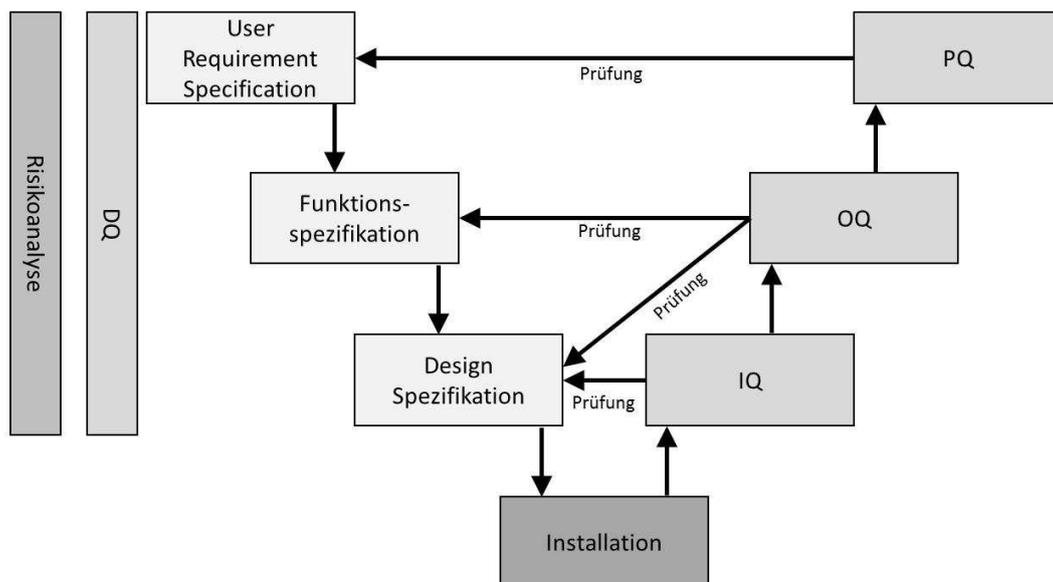


Abbildung 2: V- Modell für die GMP konforme Anlagenentwicklung

Gemäß den GMP-Anforderungen an Herstanlagen [9] ist auch die korrekte Errichtung der Anlagen dokumentiert und in aufeinanderfolgenden Qualifizierungsphasen (Design-, Installations-, Funktions- und Leistungs-Qualifizierung) zu überprüfen (Abbildung 2). Sowohl der Umfang als auch die Tiefe der Qualifizierung ist dabei risikobasiert zu definieren.

### 1.3 Quality by Design

Das pharmazeutische „Quality by Design“- (QbD) Konzept ist ein umfassender Qualitätsmanagement-Ansatz, der über den gesamten Entwicklung-Lebenszyklus (gemäß Kapitel 1.2) gültig ist und der davon ausgeht, dass eine ausreichende Produktqualität nur dann erreicht werden kann, wenn ausreichende Kenntnisse über das herzustellende Produkt selbst sowie über dessen Entwicklungs- und Herstellprozess vorhanden sind.

Die Anforderungen an die pharmazeutische Entwicklung nach „Quality by Design“ sind zum Beispiel in der Richtlinie „ICHQ8-Pharmaceutical Development“ der International Conference on Harmonization (ICH) [2] beschrieben.

Das pharmazeutische QbD-Konzept ist - wie in Abbildung 3 dargestellt - auch eng mit anderen rechtlich geforderten und etablierten Qualitätssystemen verwoben. Im europäischen Rechtsrahmen sind das (siehe Abbildung 3):

- das pharmazeutische Qualitätssicherungssystem nach ICH Q10 [10],
- die Good Manufacturing Practice (GMP) [1] sowie
- das Qualitäts-Risikomanagement gemäß ICH Q9 [3]).

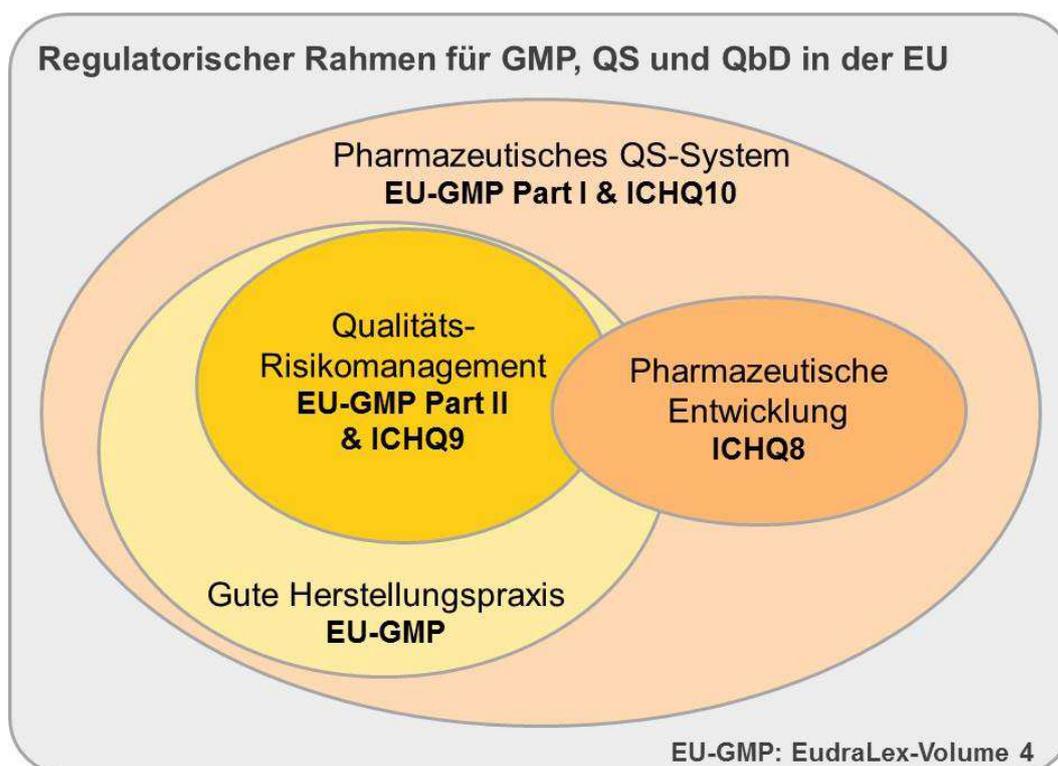


Abbildung 3: Zusammenhänge zwischen GMP, QS und QbD innerhalb der EU [1]

In Abbildung 4 ist der Entwicklungsprozess nach dem QbD-Konzept [2] dargestellt.



Abbildung 4: Entwicklungsprozess nach dem QbD-Konzept [2]

In Zuge der Erforschung und Entwicklung der Zusammensetzung des Arzneimittels sowie seiner Arzneiform (Abbildung 1, Phase I - II) gilt es im ersten Schritt ausreichende Kenntnisse über das Produkt zu erlangen und sein Qualitätsprofil - das Quality Target Product Profil (QTPP) - festzulegen [11].

Aufbauend auf dem Qualitätsprofil des Arzneimittels (QTPP) werden im nächsten Schritt des QbD-Konzeptes die kritischen Qualitätsattribute abgeleitet, die die weitere Schritte der Prozessentwicklung - die Definition der kritischen Material- und Prozessparameter sowie des „Design Space“ sowie die Entwicklung und Implementierung der Kontrollstrategie - lenken (Abbildung 1, Phase II- IV).

Als Lebenszyklus-Qualitätsmanagement-Ansatz reicht ein pharmazeutischen QbD-Konzept auch über die Entwicklung in die nachgelagerte Lebenszyklusphase (also die Routineproduktion) hinaus (Abbildung 1, Phase VI). Im Zuge der kontinuierlichen Prozessverifizierung können Risiken und Schwachstellen im Routineprozess erkannt und optimiert werden und so eine kontinuierliche Prozessverbesserung - eingebettet in die GMP- und QS-Prozesse (siehe Abbildung 3) - stattfinden.

## **1.3.1 Produkt-Entwicklung**

### **1.3.1.1 Quality Target Product Profile (QTPP)**

Ausgangspunkt einer QbD-konformen Entwicklung ist die Festlegung des Qualitätsprofils eines Arzneimittels, seinem Quality Target Product Profile (QTPP), damit bei der Anwendung des Arzneimittels für den Patienten ein vertretbares Risiko vorliegt.

Das Quality Target Product Profile eines Arzneimittels setzt sich zum Beispiel zusammen aus:

- den Qualitätsmerkmalen des Arzneimittels (z.B. Sterilität und Reinheit)
- seinen pharmakokinetischen Eigenschaften (z.B. bezüglich Auflösung)
- den Anforderungen an seine therapeutischen Wirkung
- seiner Zielpatientenpopulation (z.B. Kinder und Jugendliche, Erwachsene)
- den Anforderungen an seine Haltbarkeit (Temperatur, Lichtverhältnisse etc.)
- seiner Darreichungsform (z.B. Filmtabletten, Zäpfchen, Cremes, Injektionsmittel)
- seinem Verabreichungsweg (z.B. oral, parenteral, enteral)
- den Anforderungen an seine Primär- und Sekundärverpackung (z.B. Blisterverpackung, Glasflaschen, Vials, Faltschachteln)
- etc.

Das Quality Target Product Profile ist also eine prospektive Aufstellung der Qualitätsattribute respektive Produktcharakteristika, die ein Arzneimittel idealerweise haben sollte, um die gewünschte Qualität - unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Sicherheit für den Patienten - sicherzustellen [2]. Abbildung 5 zeigt ein Beispiel eines Quality Target Product Profils einer Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung [12].

QTPP Elements		Target	Justification
Dosage form		Tablet	Pharmaceutical equivalence requirement: same dosage form
Dosage design		Immediate release tablet without a score or coating	Immediate release design needed to meet label claims
Route of administration		Oral	Pharmaceutical equivalence requirement: same route of administration
Dosage strength		20 mg	Pharmaceutical equivalence requirement: same strength
Pharmacokinetics		Immediate release enabling $T_{max}$ in 2.5 hours or less; Bioequivalent to RLD	Bioequivalence requirement Needed to ensure rapid onset and efficacy
Stability		At least 24-month shelf-life at room temperature	Equivalent to or better than RLD shelf-life
Drug product quality attributes	Physical Attributes	Pharmaceutical equivalence requirement: Must meet the same compendial or other applicable (quality) standards (i.e., identity, assay, purity, and quality).	
	Identification		
	Assay		
	Content Uniformity		
	Dissolution		
	Degradation Products		
	Residual Solvents		
	Water Content		
Microbial Limits			
Container closure system		Container closure system qualified as suitable for this drug product	Needed to achieve the target shelf-life and to ensure tablet integrity during shipping
Administration/Concurrence with labeling		Similar food effect as RLD	RLD labeling indicates that a high fat meal increases the AUC and $C_{max}$ by 8-12%. The product can be taken without regard to food.
Alternative methods of administration		None	None are listed in the RLD label.

Abbildung 5: Beispiel eines Quality Target Product Profils [12]

### 1.3.1.2 Kritische Qualitätsattribute (CQA)

Ausgehend vom Produktprofil werden nachfolgend die kritischen Qualitätsattribute (Critical Quality Attributes – CQAs) eines Arzneimittels definiert. Gemäß der Richtlinie ICH Q8 [2] ist ein kritisches Qualitätsattribut „A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality“.

Kritische Qualitätsattribute (CQAs) sind die physikalischen, chemischen oder biologischen Eigenschaften, die ein Arzneimittel aufweisen muss, um für den Patienten sicher und wirksam zu sein.

In einem Entwicklungsprozess nach QbD sind die kritischen Qualitätsattribute risikobasiert zu definieren. Ziele dieser Risikobetrachtung ist es im Wesentlichen, die Qualitätsattribute zu identifizieren, die Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Produktes haben und daher in der nachfolgenden Prozesscharakterisierung - im Zuge der Design-Space Entwicklung und der Entwicklung der Kontrollstrategie - betrachtet werden müssen.

In Abbildung 6 ist ein Beispiel einer Risikobetrachtung zur Definition der kritischen Qualitätsattribute, aufbauend auf dem QTPP der Abbildung 5, dargestellt [12].

Quality Attributes of the Drug Product		Target	Is this a CQA?	Justification
Physical Attributes	Appearance	Color and shape acceptable to the patient. No visual tablet defects observed.	No	Color, shape and appearance are not directly linked to safety and efficacy. Therefore, they are not critical. The target is set to ensure patient acceptability.
	Odor	No unpleasant odor	No	In general, a noticeable odor is not directly linked to safety and efficacy, but odor can affect patient acceptability. For this product, neither the drug substance nor the excipients have an unpleasant odor. No organic solvents will be used in the drug product manufacturing process.
	Size	Similar to RLD	No	For comparable ease of swallowing as well as patient acceptance and compliance with treatment regimens, the target for tablet dimensions is set similar to the RLD.
	Score configuration	Unscored	No	The RLD is an unscored tablet; therefore, the generic tablet will be unscored. Score configuration is not critical for the acetriptan tablet.
	Friability	NMT 1.0% w/w	No	Friability is a routine test per compendial requirements for tablets. A target of NMT 1.0% w/w of mean weight loss assures a low impact on patient safety and efficacy and minimizes customer complaints.
Identification	Positive for acetriptan	Yes*	Though identification is critical for safety and efficacy, this CQA can be effectively controlled by the quality management system and will be monitored at drug product release. Formulation and process variables do not impact identity. Therefore, this CQA will not be discussed during formulation and process development.	
Assay	100% w/w of label claim	Yes	Assay variability will affect safety and efficacy. Process variables may affect the assay of the drug product. Thus, assay will be evaluated throughout product and process development.	

Abbildung 6: Beispiel einer risikobasierten Festlegung der CQAs [12]

### 1.3.2 Prozess-Entwicklung

Im Zuge der Entwicklung und Optimierung von Produktions-Anlagen und Prozessen werden in der Phase der Prozesscharakterisierung (Abbildung 1, Phase IV) auf Basis der CQAs in einem ersten Schritt die Material- und Prozess-Parameter ermittelt, die bei der Routine-Herstellung Einfluss auf die Produkt-Qualität (CQAs) haben können (dazu ein Beispiel in Abbildung 7 [13]).

Manufacturing Stage/ Intermediate	Critical Quality Attributes and Assays											Comments	
	Appearance	pH	FTX Actin ity <sup>a</sup>	N-Glycan Profile	Specific Actin ity	SE-HPLC	CE-SDS for FTX alpha	FTXa	Endotoxins	Bioburden	Residual HCP		Residual DNA
Vial resuscitation and inoculum expansion										Z			
Production Bioreactors			Z	X	X	X	X		Z	Z	X	X	Z
Unprocessed Bulk Clarification (Harvest)					X				X	X	X	X	
POROS HQ50 Anion Exchange Chromatography (Eluate)			Z		Z	Z	Z			Z	Z	Z	Z
Buffer Exchange by TFF			Z			X			X	Z			
Solvent/Detergent Incubation (Viral Inactivation)			Y										X
Filtration and Bagging of BDI	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Z	Z	Y		

X = Attribute is influenced at this stage, but not tested  
Y = Attribute is not influenced at this stage, but tested  
Z = Attribute is influenced at this stage and tested

Abbildung 7: Matrix cPP versus CQAs [13]

In der weiteren Entwicklung werden die zulässigen Bereiche dieser kritischen Prozessparameter risikobasiert ermittelt und spezifiziert (Definition Design Space). Ziel dabei ist es aber auch ein detailliertes Verständnis des Herstellungsprozesses und seiner Einzel-Prozesse zu erlangen, die Zusammenhänge zwischen den Prozess-Parametern im Detail zu definieren und neben dem Design-Space auch die Arbeitsbereiche der Prozessparameter, als Basis für die nachfolgende Prozessvalidierung und die Routineproduktion, festzulegen.

Um sicherzustellen, dass die herzustellenden Arzneimittel ihre vorab definierten Produkteigenschaften erfüllen, müssen im Zuge der Prozesscharakterisierung auch die notwendigen Kontrollstrategien für die kritischen Prozessparameter (In-Prozess-Kontrollen) und die kritischen Qualitätsattribute des Endprodukts (Endproduktkontrollen) sowie deren Warn- und Grenzwerte ermittelt werden, um einerseits einen validen Herstellungsprozess zu entwickeln und andererseits eine kontinuierliche Prozess-Verifizierung und Prozessverbesserung durchführen zu können.

Zusammenfassend ist Quality by Design also ein systematischer Entwicklungsansatz, der mit vordefinierten Zielen beginnt und dessen Schwerpunkte auf der Erlangung von Produktkenntnis und Prozessverständnis sowie auf der Entwicklung von validen Herstellungsprozessen und der dazu notwendigen Kontrollstrategien liegen. Dabei sind die einzelnen Schritte im QbD-Konzept risiko- und wissensbasiert durchzuführen.

## 1.4 Risikomanagement im Produkt-Lebenszyklus

Wie im Kapitel 1.3 beschrieben ist das pharmazeutische „Quality by Design“- (QbD) Konzept ein umfassender Qualitätsmanagement-Ansatz, der risikobasiert und über den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels durchzuführen ist.

Um die kritischen Prozessparameter risikobasiert ermitteln und die Kontrollstrategien risikobasiert etablieren zu können, sind Unternehmen gefordert entsprechende Risikoanalyse-Methoden für die Design- und Transfer- und Prozessrisikoanalysen basierend auf dem QbD-Konzept zu entwickeln und zu implementieren. Weiters müssen Risikoanalysen eingesetzt werden, um den Umfang und die Tiefe der Prozessvalidierung sowie der Qualifizierung der Herstellenanlagen festzulegen [9]. Auch in diesen Risikoanalyse-Methoden sind zukünftig die Konzepte von Quality by Design zu implementieren.

In Abbildung 8 sind beispielhaft die Risikobetrachtungen für die Prozess-Entwicklung gemäß QbD-Konzept dargestellt. Gemäß regulatorischen Vorgaben [9] sind dabei zukünftig die Risikobetrachtungen über den Lebenszyklus hinweg als Life-Cycle-Risikoanalysen zu führen.

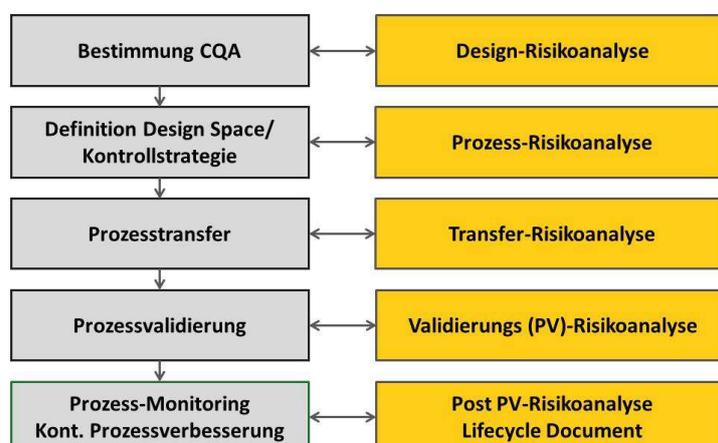


Abbildung 8: Risikobetrachtungen im QbD-Konzept

### **1.4.1 Aktueller Stand im Risikomanagement**

Unter Risikomanagement wird im pharmazeutischen Bereich in der Praxis aktuell meist die Durchführung von Risikobetrachtungen und die Abarbeitung der definierten Maßnahmen verstanden. Die für die Risikobetrachtungen verwendeten Methoden sind seit langem bekannt und in den Unternehmen gut etabliert. Als am häufigsten verwendeten Methoden sind dabei FMEA, HAZOP/PAAG-Analysen und Ishikawa-Diagramme zu nennen. Aber auch einfache Checklisten werden oft eingesetzt. Im Gegensatz zu anderen Branchen – wie z.B. der Automobil-Industrie – gibt es jedoch für die verwendeten Methoden (z.B. die FMEA) keine branchenspezifischen Normen.

Die regulatorischen Vorgaben im Pharma- und Medizinproduktebereich fordern die Implementierung eines umfassenden Qualitätsrisikomanagement-Prozesses über den kompletten Produktlebenszyklus. In der Praxis ist jedoch ein umfassender und unternehmensweiter Blick auf Risiken aber kaum vorhanden.

Risikobetrachtungen werden derzeit zwar schon über den gesamten Lebenszyklus eines Produktes, einer Anlage und/oder eines Herstellprozesses - gemäß Abbildung 8 - gemacht. Oft werden diese Risikobetrachtungen aber nur sehr punktuell in der jeweiligen Abteilung durchgeführt, die Schnittstellen der Risikobetrachtungen untereinander sowie deren Einfluss auf die umgebenden GMP-QbD- und QS-Prozesse (gemäß Abbildung 3) sind jedoch vielfach nicht ausreichend bekannt und die Konzepte des Quality by Design sind in den Risikobetrachtungen nicht implementiert.

Risiko-Wissen ist dadurch zwar im gesamten Unternehmen vorhanden – kann aber oft nur sehr schwer ausgetauscht und wirkungsvoll genutzt werden. Dabei wird eine effiziente Risikokommunikation als primärer Erfolgsfaktor für ein funktionierendes Risikomanagement gesehen und ist gemäß ICHQ9 [3] auch rechtlich gefordert. Zusätzlich wird die Risikokommunikation noch dadurch erschwert, dass Risikobetrachtungen vorwiegend mit MS- Word und Excel erstellt werden. Diese „Tools“ sind aus Wissensmanagement-Sicht jedoch implizit – d.h. Wissen kann mit diesen Tools nur schwer geteilt und wiederverwendet werden.

Derzeit sind für die pharmazeutische Entwicklung weder Modelle beschrieben, welche die Zusammenhänge des pharmazeutischen Qualitäts-Risikomanagements mit den bestehenden GMP-, QbD- und QS-Prozesse über den gesamten Produktlebenszyklus beschreiben noch sind geeignete Methoden für Risikobetrachtungen zur Umsetzung des QbD-Konzeptes - vor allem in der Prozessentwicklung - vorhanden.

Des Weiteren fehlt es derzeit an Modellen und Methoden für einen effizienten Austausch von Risikowissen - also für die Risikokommunikation - im Pharma- und Medizinproduktebereich.

## **1.5 Ziel und Inhalt der vorliegenden Dissertation**

### **1.5.1 Ziel der Arbeit**

Im Arzneimittel- und Medizinprodukte Bereich ist (Qualitäts-)Risikomanagement über den gesamten Produktlebenszyklus - also von der Entwicklung bis hin zur Anwendung von Arzneimitteln - gesetzlich gefordert [9], [14]. Für die Umsetzung des Life-Cycle- Risikomanagements fehlt es derzeit aber an umfassenden Modellen und Praxisbeispielen.

In der pharmazeutischen Entwicklung werden sowohl Risikomanagement [3] als auch Wissensmanagement [10] als „Schlüsselfaktoren“ für eine erfolgreiche Umsetzung des QbD-Konzepts angesehen. Jedoch ist eine effiziente Risikokommunikation im Arzneimittel- und Medizinprodukte Bereich derzeit nicht etabliert. Gründe dafür sind vor allem die fehlende Definition der Zusammenhänge der einzelnen Risikobetrachtungen im Lebenszyklus sowie deren Wechselwirkung mit den umgebenden GMP-, QbD- und QS-Prozesse sowie fehlende Wissensmanagement-Tools zum Austausch von Risikowissen.

Um die Risikokommunikation im pharmazeutischen Bereich über den gesamten Produkt-Lebenszyklus zukünftig verbessern zu können und um die Umsetzung des Life-Cycle- Risikomanagements in der pharmazeutischen Entwicklung zu unterstützen wurden für diese Arbeit folgende Schwerpunkte definiert:

1. Die Entwicklung von risikobasierten Vorgehensweisen und Methoden zur Umsetzung des QbD-Konzeptes in der Qualifizierung von Produktionsanlagen im Pharma- und Medizinproduktebereich
2. Die Erarbeitung von Vorgehensweisen zur Implementierung eines risikobasierten Life-Cycle-Ansatzes im Bereich der Qualifizierung von Produktionsanlagen
3. Der Entwicklung eines Modells für Qualitäts-Risikomanagement über den gesamten Produkt-Lebenszyklus von Arzneimitteln unter Berücksichtigung der umgebenden GMP- und QS-Prozesse
4. Der Entwicklung von Wissensmanagement-Strukturen für eine effiziente Risikokommunikation zur Umsetzung des „Quality by Design“-Konzepts in der pharmazeutischen Entwicklung

Bei der Entwicklung des neuartigen Modells eines Lebenszyklus-Risikomanagements lagen die Schwerpunkte bei

- der Erarbeitung und Diskussion der möglichen Zusammenhänge von Qualitäts-Risiken untereinander beziehungsweise zu umgebenden Qualitätsmanagement- und GMP-Prozessen
- der Integration des LifeCycle-Risikomanagements in die bereits in einem pharmazeutischen Unternehmen bestehenden qualitätsrelevanten Prozesse und Strukturen

Die Entwicklung eines Modells für Risikomanagement wurde in Kooperation mit den Firmen VTU Engineering und gempex durchgeführt. Sowohl die Firma VTU Engineering GmbH als auch die Firma gempex beschäftigen sich mit der Implementierung von GMP-konformen Risikomanagementprozessen im pharmazeutischen Umfeld und der Beratung von Kunden bei der Umsetzung von GMP- und QbD-Konzepten.

Die Entwicklung und Implementierung von Vorgehensweisen und Praxis-Modellen zur Umsetzung des QbD-Konzeptes in die Qualifizierung von Produktionsanlagen wurde in enger Kooperation mit den Firmen VTU Engineering und Biotest AG durchgeführt und im Zuge eines Neubau-Projekts auch in die Praxis umgesetzt.

Um Risikowissen zukünftig besser austauschen zu können, und damit Wissensmanagement im Risikomanagement besser möglich zu machen wurden in diese Arbeit der Entwicklungsprozess für einer GMP-konformen Risikomanagement-Ontologie erarbeitet und diskutiert, mit dem Ziel Wissensmanagement-Strukturen im Risikomanagement zu definieren.

Die Entwicklung der Wissensmanagement-Strukturen für das Risikomanagement wurde in enger Kooperation mit der Fa. The Lifecycle Intelligence Group GmbH durchgeführt.

## **1.5.2 Inhalt der Arbeit**

Um einen Überblick über die Anforderungen und den Umfang eines Risikomanagement-Prozesses zu geben wird im Kapitel 2 dieser Arbeit der gesetzliche geforderte Risikomanagement-Prozess für Medizinprodukte [14] dargestellt und die notwendigen Abläufe beschrieben und erörtert. Des Weiteren werden in diesem Kapitel die möglichen Methoden des Risikomanagements dargestellt und bezüglich ihrer Einsatzmöglichkeiten diskutiert. Abschließend setzt sich das Kapitel mit den Anforderungen an einen modernen, wissensbasierten Risikomanagement-Prozess auseinander und es wird der mögliche Einsatz von implizierten Softwaresystemen erörtert.

Im Kapitel 3 dieser Arbeit werden die Anforderungen an die risikobasierte Qualifizierung von Produktionsanlagen und von Herstellprozessen im Zuge der Anlagen- und Prozessentwicklung dargestellt und der geforderte Ablauf der Qualifizierung im Detail erörtert. Weiters wird in diesem Kapitel risikobasierte Vorgehensweisen und Methoden zur Umsetzung des QbD-Konzeptes in der Qualifizierung von Produktionsanlagen im Pharma- und Medizinproduktebereich anhand von Beispielen erarbeitet und diskutiert.

Im Kapitel 4 werden die Anforderungen an ein Lebenszyklus-Risikomanagement im pharmazeutischen Umfeld beschrieben. Im Hauptteil des Kapitels wird die Entwicklung eines neuartigen Modells für Qualitäts-Risikomanagement über den gesamten Produkt-Lebenszyklus von Arzneimitteln und Medizinprodukten beschrieben und diskutiert. Dazu werden die Zusammenhänge der einzelnen Risikobetrachtungen untereinander beziehungsweise zu umgebenden Qualitätsmanagement- und GMP-Prozessen erarbeitet und erörternd dargestellt. Um dieses Modell einfach in die Praxis übernehmen zu können, werden im Modell auch die Zusammenhänge der einzelnen Risikobetrachtungen mit den im Unternehmen vorhandenen Prozessanlagen, Herstellungsprozessen und Produkten erarbeitet und im Modell umfassend integriert.

Im Kapitel 5 dieser Arbeit werden die Vorgehensweisen und Methoden zur Realisierung des QbD-Konzeptes in der Qualifizierung von Produktionsanlagen (gemäß Kapitel 3) in die Praxis umgesetzt und weiterentwickelt. Weiters werden Methoden zur Implementierung des im Kapitel 4 beschriebenen Life-Cycle-Risikomanagement-Modells erarbeitet und anhand des Praxisbeispiels diskutiert.

Im Kapitel 6 wird ein neuartiges Modell zur Definition von Wissensmanagement-Strukturen entwickelt und für das Risikomanagement anhand von Beispielen erörtert. Konkret wird hier ein neuartiger, GMP-konformer Entwicklungsprozess für eine Risikomanagement-Ontologie erarbeitet, und ein Wissensnetzwerk für Risikomanagement entwickelt, das als Basis für zukünftige Softwaresysteme zur Verbesserung der Risikokommunikation dienen kann.

## 1.6 Literatur

- [1] European Commission: EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), abgerufen am 23. März 2017.
- [2] ICH, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2009). ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Pharmaceutical Development Q8(R2), step 4 version. Available at: < <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> > abgerufen am 23. März 2017.
- [3] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Quality Risk Management Q9, step 4 version. 2005. Verfügbar unter: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>, abgerufen am 23. März 2017.
- [4] European Medicines Agency.: ICH guideline Q9 on quality risk management, Step 5 (EMA/CHMP/ICH/24235/2006), September 2015. In: European Commission.: EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 3. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), abgerufen am 07. März 2016.
- [5] Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), StF: BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 105/2015 (V über Idat). Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>, abgerufen am 23. März 2017.
- [6] Bauer, K. H., Frömming, K.-H., Führer, C. (1999). Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. 6. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- [7] Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. Nr. L 121 vom 1.5.2001); Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32001L0020>, abgerufen am 23. März 2017.
- [8] Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. Nr. L 262 vom 14.10.2003; Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=URISERV%3A123111>, abgerufen am 23. März 2017.
- [9] European Commission: EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines – Annex 15 to the EU Guidelines for Good Manufacturing Practice: Qualification and Validation. 2015. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15_en.pdf), abgerufen am 23. März 2017.

- [10] ICH, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2008). ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Pharmaceutical Quality Management Q10, step 4 version. Available at: <  
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>> abgerufen am 23. März 2017.
- [11] U. S. Food and Drug Administration (FDA); Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) (2009). Final Guidance for Industry: Q8(R2) Pharmaceutical Development. Verfügbar unter:  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm073507.pdf>, abgerufen am 02.04.2017.
- [12] U. S. Food and Drug Administration (FDA); (2012). Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. Verfügbar unter:  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandgenerics/ucm304305.pdf>., abgerufen am 02.04.2017.
- [13] Warren, G.; (2015). Quality by Design (QbD) Overview. Verfügbar unter:  
[https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/australia/quality-by-design-\(qbd\)-overview.pdf?sfvrsn=6](https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/australia/quality-by-design-(qbd)-overview.pdf?sfvrsn=6), abgerufen am 02.04.2017.
- [14] Europäisches Komitee für Normung (CEN); Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC): EN ISO 14971:2007 Medical devices – Application of risk management to medical devices. 2007. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN ISO 14971:2009 Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte. Beuth, 2009.)

## 2 Risikomanagement für Medizinprodukte

*Dieses Kapitel basiert auf Gübitz, B., Klinger, U., Khinast, J. G., (2014). Risikomanagement. In: Harer, J. Anforderungen an Medizinprodukte: Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer. Zweite Aufl. München: Carl Hanser Verlag, 15 -44.*

### 2.1 Einleitung

Risikomanagement wird bei der Realisierung von Medizinprodukten als zentrale Methode eingesetzt, um einerseits die Qualität der entwickelten und hergestellten Produkte sicherzustellen und andererseits die Konformität mit den behördlichen Anforderungen zu gewährleisten.

Ziel des Risikomanagements ist es, Produkte bzw. Prozesse hinsichtlich ihrer Kritikalität zu bewerten und darauf aufbauend entsprechende Maßnahmen zur Risikokontrolle bzw. Risikominimierung zu entwickeln. Dadurch kann die Qualität der Produkte und Prozesse gesteigert werden. Zusätzlich werden auch nur die wirklich notwendigen Maßnahmen zur Risikokontrolle ermittelt, was beispielsweise bei Korrektur- und Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der Kosten bzw. Ressourcen führen kann [1].

Im folgenden Kapitel werden die rechtlichen Grundlagen und die Anforderungen an den Risikomanagementprozess für Medizinprodukte beschrieben. Dabei werden die einzelnen Phasen des Risikomanagementprozesses sowie die zu erstellenden Dokumente allgemein erläutert. Weiterhin werden mögliche Methoden zur Umsetzung des Risikomanagementprozesses dargestellt.

### 2.2 Grundlagen und Gesetze

Für Medizinproduktehersteller ist die Etablierung eines Risikomanagementprozesses in den nationalen Medizinproduktegesetzen (z. B. [2], [3]) sowie in den europäischen Richtlinien für Medizinprodukte ([4], [5], [6]) gefordert.

Wesentlicher Bestandteil dieser Richtlinien sind die in den Anhängen festgehaltenen „Grundlegenden Anforderungen“ (essential requirements), die Hersteller bzw. Inverkehrbringer von Medizinprodukten zu erfüllen haben.

In den essential requirements wird hauptsächlich auf die Sicherheit von Patienten und Anwendern Wert gelegt, wie z. B. in der Anforderung 1, Anhang I/A1 aus [6] definiert ist:

„Die Produkte müssen so ausgelegt und hergestellt sein, dass ihre Anwendung weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter oder die Sicherheit von Eigentum direkt oder indirekt gefährdet, wenn sie unter den vorgesehenen Bedingungen und zu den vorgesehenen Zwecken eingesetzt werden.

Etwaige Risiken im Zusammenhang mit ihrer Anwendung müssen im Vergleich zu der nützlichen Wirkung für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß an Schutz von Gesundheit und Sicherheit vereinbar sein.“

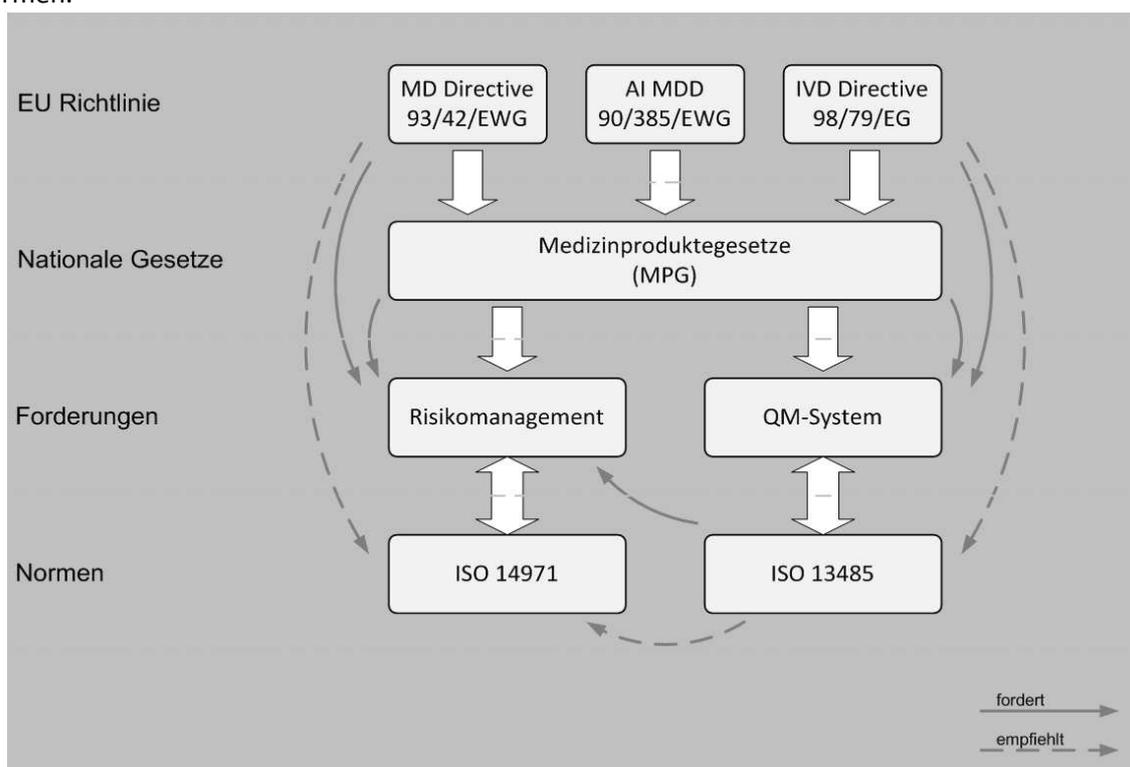
Die EU-Richtlinien und die nationalen Medizinproduktegesetze fordern somit die Anwendung von Risikomanagement als essenziellen Bestandteil bei der Entwicklung und Produktion von Medizinprodukten.

Die ISO 13485 [7] fordert explizit einen dokumentierten Risikomanagementprozess in Kapitel 7 „Produktrealisierung“:

- „7.1 Planung der Produktrealisierung  
Die Organisation muss dokumentierte Anforderungen für das Risikomanagement während der gesamten Produktrealisierung erarbeiten. Es müssen Aufzeichnungen geführt werden, die sich aus dem Risikomanagement ergeben“
- „ANMERKUNG 3: Siehe ISO 14971 zu einer Anleitung über das Risikomanagement.“
- „7.3.2 Design- und Entwicklungsvorgaben  
Vorgaben in Bezug auf die Produkthanforderungen müssen ermittelt und aufgezeichnet werden. Diese Vorgaben müssen enthalten . . . e) die Ergebnisse aus dem Risikomanagement . . .“

Die ISO 14971 „Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ [8] ist eine harmonisierte Norm unter den genannten EU-Direktiven und ist somit für Medizinproduktehersteller eine passende Hilfestellung für die korrekte Anwendung des Risikomanagements. Die korrekte Umsetzung des Risikomanagements ist auch bezüglich Konformitätsbewertungsverfahren relevant.

Abbildung 1 zeigt den Zusammenhang zwischen Direktiven (Richtlinien), Gesetzen, Forderungen und Normen.



**Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Direktiven (Richtlinien), Gesetzen, Forderungen und Normen in der EU**

In der Norm ISO 14971 [8] wird die Vorgehensweise für die Umsetzung eines Risikomanagementprozesses für Medizinproduktehersteller dargestellt. Dabei sind sämtliche Phasen des Produktlebenszyklus (von der Konzeption bis zur endgültigen Außerbetriebnahme und Entsorgung) zu betrachten. Die Umsetzung des Risikomanagements für Medizinprodukte wird weiterhin in Leitfäden (Guidelines bzw. Guidance-Dokumenten) näher beschrieben. International relevante Dokumente sind dabei z. B. die Guideline der Global Harmonization Task Force (GHTF) bezüglich Risikomanagement [9]. Auch Risikomanagementprozesse aus verwandten Bereichen – z. B.

dem Arzneimittelbereich – können wertvolle Ergänzungen zur Norm ISO 14971 liefern. So beschreibt z. B. die harmonisierte GMP-Richtlinie ICH Q9 Quality Risk Management [10] Umsetzungsmöglichkeiten, die sich speziell bei der Herstellung von Medizinprodukten anwenden lassen.

## **2.3 Risikomanagementprozess nach ISO 14971**

Die Anwendung von Medizinprodukten birgt für Patienten bzw. Anwender immer ein gewisses Risiko. Daher müssen Medizinprodukte so entwickelt, hergestellt und angewendet werden, dass das Restrisiko für den Patienten bzw. den Anwender vertretbar bzw. mit dem Nutzen der Anwendung ausgewogen ist. Nur durch eine hohe Produktsicherheit und Produktqualität kann eine hohe Patienten- bzw. Anwendersicherheit gewährleistet werden. Aus diesem Grunde ist ein Medizinproduktehersteller verpflichtet, über den kompletten Produktlebenszyklus einen Risikomanagementprozess zu etablieren.

Bei Risikobeurteilungen für Medizinprodukte betrachtet man generell die Eignung des Produkts zum Inverkehrbringen für seine Zweckbestimmung, wobei die Sicherheit für Patienten, Anwender und Dritte im Vordergrund steht, aber auch Auswirkungen auf Umwelt oder Eigentum behandelt werden.

Für Risikobeurteilungen bei der Herstellung von Medizinprodukten steht die Qualität des herzustellenden Medizinprodukts im Fokus.

Für die Etablierung eines Risikomanagementprozesses ist es einerseits notwendig, die rechtlichen Grundlagen und Anforderungen an den Risikomanagementprozess zu kennen und andererseits die Anforderungen praxisgerecht umzusetzen. Die Norm ISO 14971 beschreibt einen Risikomanagementprozess mit folgenden Elementen:

- Risikoanalyse,
- Risikobewertung,
- Risikobeherrschung,
- Bewertung von Informationen aus der Herstellung und der Herstellung nachgelagerten Phasen (z. B. Transport, Lagerung, Installation, Verwendung des Produkts, Wartung, Reparatur, Veränderungen am Produkt, Außerbetriebnahme und Entsorgung).

Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung des Risikomanagementprozesses nach ISO 14971.

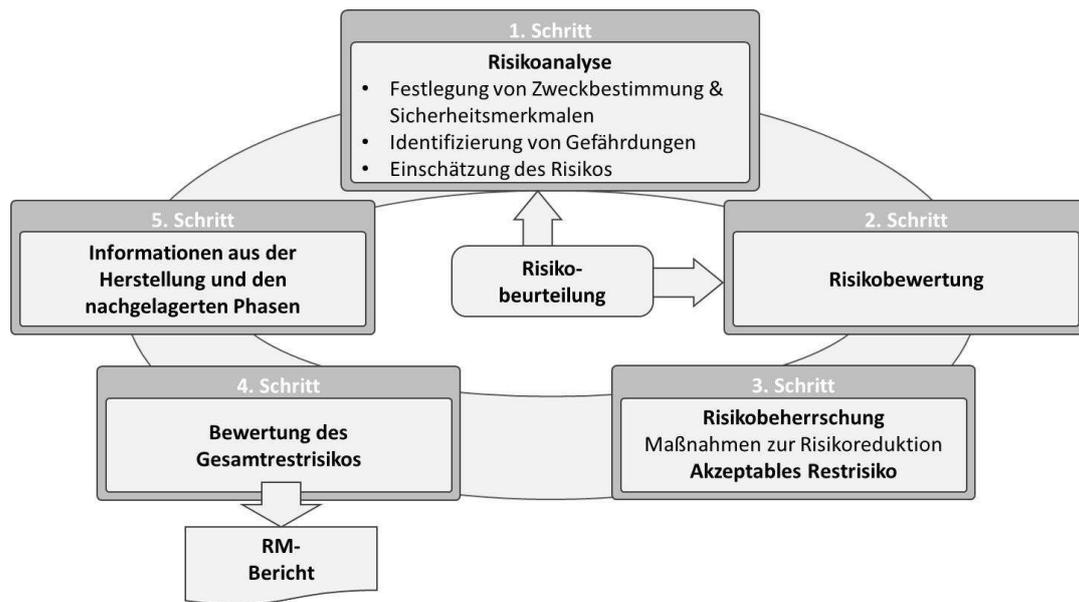


Abbildung 2: Darstellung des Risikomanagementprozesses nach ISO 14971

In den nachfolgenden Kapiteln werden die einzelnen Elemente des Risikomanagementprozesses detaillierter betrachtet.

Da der Risikomanagementprozesses in der ISO 14971 vor allem auf die Entwicklung ausgerichtet ist, werden etwaige abweichende Anforderungen an die Umsetzung des Risikomanagementprozesses in weiteren Phasen des Produkt-Lebenszyklus (Produktion) im Kapitel 6 näher beschrieben.

### 2.3.1 Risikoanalyse

Eine Risikoanalyse (RA) für Medizinprodukte ist als die systematische Verwendung von verfügbaren Informationen zur Identifizierung von Gefährdungen und Einschätzung von Risiken definiert. Dazu gehört die Untersuchung unterschiedlicher Auswirkungen von Ereignissen, die Gefährdungssituation und Schäden bewirken können [8].

Diese Definition zeigt bereits, dass es notwendig ist, die verschiedenen Begriffe, die im Risikoanalyseprozess verwendet werden, genauer zu erklären, da Verwechslungen der Begrifflichkeiten häufig zu fehlerhaften Analysen bzw. zu Fehleinschätzungen führen könnten:

- **Schaden**  
Physische Verletzung oder Schädigung der menschlichen Gesundheit oder Schädigung von Gütern oder der Umwelt.
- **Gefährdung**  
Potenzielle Schadensquelle.
- **Gefährdungssituation**  
Umstände, unter denen Menschen, Güter oder die Umwelt einer oder mehreren Gefährdungen ausgesetzt sind.
- **Risiko**  
Kombination der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schadens (Auftrittswahrscheinlichkeit) und des Schweregrades dieses Schadens, wobei der Schweregrad als Maß der möglichen Auswirkungen einer Gefährdung definiert ist.

### 2.3.1.1 Zweckbestimmung und Feststellung von Sicherheitsmerkmalen

Der Prozess der Risikoanalyse sieht vor, dass im ersten Schritt die Zweckbestimmung sowie alle qualitativen und quantitativen Merkmale des Medizinprodukts festgelegt werden, die mit der Sicherheit des Medizinprodukts zusammenhängen können. Dazu bietet die Norm ISO 14971 [8] Hilfestellung im Anhang C, H und I.

### 2.3.1.2 Identifizierung von Gefährdungen

Der zweite Schritt der Risikoanalyse umfasst das strukturierte Erkennen von Gefährdungen, die zu einer Schädigung von Patienten, Anwendern oder anderen Personen führen könnten. Gefährdungen sind sowohl unter üblichen als auch unter vorhersehbaren Fehlbedienungen des Medizinprodukts zu ermitteln. Als Hilfestellung dazu ist die Tabelle E1 im Anhang E der Norm ISO 14971 [8] gut geeignet. Diese Tabelle beinhaltet Beispiele von Gefährdungen, die in die Gruppen

- energetische Gefährdungen,
- biologische und chemische Gefährdungen,
- Gefährdungen durch den Betrieb und
- Gefährdungen durch Information

unterteilt werden können. Zusätzlich dienen verschiedene Methoden des Risikomanagements bzw. der Fehleranalyse als Informationsquellen, um potenzielle Gefährdungen zu identifizieren (z. B. FMEA oder FTA).

Bei der Identifizierung von Gefährdungen ist die Differenzierung von Gefährdung und Gefährdungssituation essenziell für die Einschätzung von Risiken, die mit der Anwendung des Produkts in Zusammenhang stehen. Ein gutes Verständnis vermittelt dazu Abbildung 3 (aus [11]).



Abbildung 3: Ereigniskette bis zum Schaden

Die Gefährdungssituation ergibt sich durch eine Ereigniskette (Ursachenkette), wobei die letzte Ursache vor der Gefährdungssituation als Gefährdung bezeichnet wird ([11], S. 68). Gerade für die Bewertung von Risiken ist es wichtig, die Gefährdungssituation zu beurteilen, die zu einem Schaden führen kann, nicht nur die Gefährdungen selbst. Als Erklärung folgen zwei Definitionen aus der Norm ISO 14971:

„Medizinprodukte verursachen einen Schaden nur dann, wenn eine Abfolge von Ereignissen eintritt, die eine Gefährdungssituation hervorruft, und die dann einen Schaden bewirken oder zu diesem führen könnte. Eine Abfolge von Ereignissen schließt sowohl ein einzelnes Ereignis als auch eine Kombination von Ereignissen ein. Eine Gefährdungssituation tritt ein, wenn Personen, Güter oder die Umwelt einer Gefährdung ausgesetzt sind“ ([8], Anhang D, S. 42).

„Die Erkenntnis, wie Gefährdungen zu Gefährdungssituationen fortschreiten, ist entscheidend für die Abschätzung der Auftretenswahrscheinlichkeit und des Schweregrades des Schadens, der entstehen könnte. Eine Zielstellung des Prozesses besteht im Zusammenstellen einer umfassenden Gruppe von Gefährdungssituationen [. . .]. Was als Gefährdung zu bezeichnen ist, unterliegt der Verantwortung des Herstellers, um der speziellen Analyse zu entsprechen“ ([8], Anhang E, S. 62).

### 2.3.1.3 Einschätzung der Risiken für jede Gefährdungssituation

Um ein Risiko ausgehend von einer Gefährdung bzw. der resultierenden Gefährdungssituation einschätzen zu können, müssen der mit dem Schaden verbundene Schweregrad und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Schadens für Patienten, Anwender und Dritte ermittelt bzw. abgeschätzt werden.

Die Norm ISO 14971 definiert die Kombination der Wahrscheinlichkeit und des Schweregrades eines Schadens als Risiko. „Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schadens erhält man, wenn man die Wahrscheinlichkeit, dass aus einer Gefährdung eine Gefährdungssituation folgt, mit der Wahrscheinlichkeit, dass aus der Gefährdungssituation ein Schaden resultiert, multipliziert“ ([8], S. 69).

Abbildung 4 zeigt diesen Zusammenhang ([8], S. 61): Die Wahrscheinlichkeit P1 muss mit der Wahrscheinlichkeit P2 multipliziert werden, um auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Schadens zu kommen.

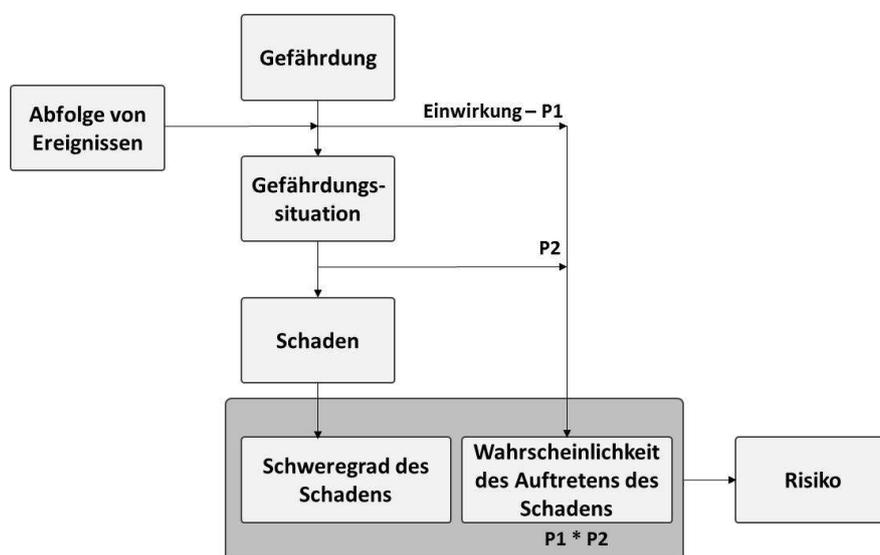


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Gefährdung, Gefährdungssituation, Schaden und Risiko

Für die Einschätzung von Schäden sollte zuallererst überlegt werden: Was sind mögliche maximale und minimale relevante Schäden, um in weiterer Folge auf eine vernünftige Einteilung und Abstufung des Schweregrades zu kommen? Mögliche Schäden sind z. B.:

- Tod,
- dauerhafte Behinderung,
- Verringerung der Lebenserwartung,
- Beeinträchtigung einer Körperfunktion,
- Unannehmlichkeiten/Beschwerden.

Zusätzlich sollten für die Einteilung des Schweregrades in unterschiedliche Kategorien auch Merkmale wie „reversibler Schaden“, „irreversibler Schaden“, „medizinischer Eingriff notwendig“ usw. betrachtet werden. Binäre Entscheidungskriterien erleichtern die Einstufung bei der Analyse.

Wichtig ist, dass der Hersteller selbst für die Definition möglicher Schäden und die Einteilung in unterschiedliche Schweregradkategorien verantwortlich ist und diese entsprechend der

Zweckbestimmung des Medizinprodukts vornehmen muss. Für die Kategorisierung von Schweregrad und Auftretenswahrscheinlichkeit eines Schadens sind die Einstufungstabellen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) als Beispiel angeführt.

**Tabelle 1: Bewertungstabelle für den Schweregrad des Schadens**

<b>S</b>	<b>Schweregrad des Schadens (Qualitatives Maß)</b>
S1	<b>Vernachlässigbar</b> Unannehmlichkeiten oder zeitweilige Beschwerden
S2	<b>Gering</b> Führt zu einer zeitweiligen Schädigung oder Behinderung, die kein sachkundiges -medizinisches Eingreifen erfordert
S3	<b>Ernst</b> Führt zu einer Schädigung oder Behinderung, die ein sachkundiges medizinisches Eingreifen erfordert
S4	<b>Kritisch</b> Führt zu dauernder Behinderung oder einer lebensbedrohlichen Schädigung
S5	<b>Katastrophal</b> Führt zum Tod des Patienten oder Anwenders

**Tabelle 2: Bewertungstabelle für die Auftretenswahrscheinlichkeit des Schadens**

<b>P</b>	<b>Schweregrad des Schadens (Qualitatives Maß)</b>
P1	<b>Unwahrscheinlich, theoretisch denkbar</b> Theoretisch denkbar, praktisch im Grunde genommen unmöglich, ähnlich gelagerte Fälle wurden in der Vergangenheit in der Praxis nicht beobachtet
P2	<b>Selten, kaum vorstellbar</b> Wurde in der Vergangenheit mit ähnlichen Produkten schon beobachtet, gilt aber als Ausnahme
P3	<b>Gelegentlich, vorstellbar</b> Könnte in unregelmäßigen Abständen auftreten, gilt nicht mehr als Ausnahme
P4	<b>Wahrscheinlich</b> Wird unter bestimmten Umständen auftreten, jedoch nicht systematisch
P5	<b>Häufig</b> Wird in regelmäßigen Abständen auftreten, systematisches Auftreten

Die Anzahl der Grade der Einstufungen sollte nicht zu hoch sein, da die Einteilung bei qualitativen Stufenbeschreibungen oft nicht klar zuordenbar ist bzw. nicht reproduzierbar erfolgen kann. Eine Abstufung zwischen drei bis fünf erscheint als zielführend und ausreichend. Wichtig ist auch, dass Einstufungskriterien aussagekräftig formuliert werden. So kann z. B. für die Auftretenswahrscheinlichkeit das qualitative Kriterium „Unwahrscheinlich“ folgendermaßen

quantitativ beschrieben werden: Unwahrscheinlich = „der Schaden tritt seltener als einmal jährlich auf“ oder etwas schwächer „der Schaden ist bei vergleichbaren Produkten noch nie aufgetreten“.

### 2.3.2 Risikobewertung

Die Risikobewertung definiert die Norm ISO 14971 als „Prozess des Vergleichs des eingeschätzten Risikos mit gegebenen Risikokriterien, um die Akzeptanz des Risikos zu bestimmen“. Da ein Risiko als Kombination von Schadensausmaß und Wahrscheinlichkeit betrachtet werden soll, ist eine Matrix als Darstellungsform gut geeignet. Dabei soll jede Kombination der beiden Faktoren einer bestimmten Risikoeinstufung zugeordnet werden können. Die Unterteilung in zwei Bereiche wird in der Norm vorgeschrieben, d. h., dass zwischen akzeptablen und nicht akzeptablen Risiken unterschieden werden muss:

- Akzeptables Risiko = niedriges Risiko = vertretbares Risiko.
- Nicht akzeptables Risiko = hohes Risiko = nicht vertretbares Risiko.

Für nicht akzeptable Risiken sind Risikominderungsmaßnahmen verpflichtend einzuführen.

In einigen Fällen verwendet man auch eine dritte Einstufung, d. h. eine weitere Unterteilung des vertretbaren Bereiches in zwei Gruppen: Risiken, die das Kriterium der Akzeptanz nahezu überschreiten, sollten gesondert behandelt werden, und daher sind Risikominderungsmaßnahmen anzuwenden, um diese Risiken auf das geringste erreichbare Niveau zu verringern, wobei an den Stand der Technik, die Vorteile der Akzeptanz des Risikos und die praktische Durchführbarkeit einer weiteren Minderung zu denken ist.

Diese dritte Stufe der Risikobewertung wird oft als mittleres Risiko bezeichnet. Mittlere Risiken fallen in den sogenannten ALARP-Bereich (as low as reasonably practicable = so niedrig, wie vernünftigerweise praktikabel). „Darunter versteht man Setzen von Maßnahmen zur Reduktion eines Risikos, sodass das verbleibende Restrisiko nicht unzulässig hoch ist und der Aufwand jeder weiteren Maßnahme zur Risikominderung unverhältnismäßig groß im Vergleich zur weiteren erreichten Verringerung des Risikos ist“ ([12], S. 74). Dieser Passus war ursprünglich in der Norm ISO 14971:2000 vorhanden, wurde aber entfernt, weil dies in der praktischen Anwendung zu Missverständnissen geführt hatte und im Widerspruch zu den Direktiven steht, die eine Reduzierung auf „as far as possible“ fordern.

Abbildung 5 zeigt ein Beispiel für eine Risikobewertungsmatrix in drei Bereichen. Anhand dieser Matrix ist erkennbar, dass die Bewertung der Risiken unsymmetrisch verteilt ist – und zwar in dem Ausmaß, dass das Schadensausmaß eine höhere Gewichtung hat als die Wahrscheinlichkeit. Beispielsweise wird die Kombination von höchstem Schweregrad und niedrigster Wahrscheinlichkeit als mittleres Risiko eingestuft, wobei im umgekehrten Fall dies lediglich als niedriges Risiko eingestuft wird. Diese Einteilung erscheint gerade für Medizinprodukte als sinnvoll, da auf die Auswirkung von Gefährdungen und den damit verbundenen möglichen Schaden mehr Wert gelegt werden soll als bei Produkten anderer Verwendungsart.

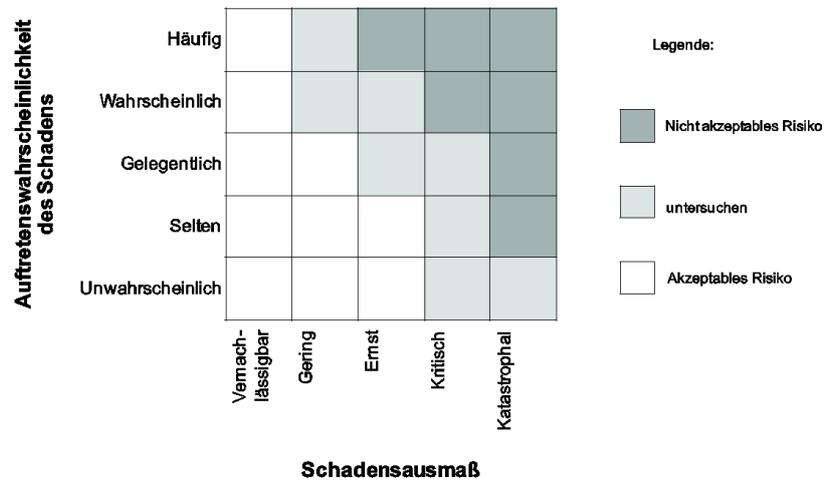


Abbildung 5: Beispiel einer Fünf-mal-fünf-Risikobewertungsmatrix

Verwunderlich erscheint hier das Beispiel für eine Risikobewertungsmatrix, die in der Norm ISO 14971 ([8], Anhang D, S. 51) abgebildet ist (siehe Abbildung 6): Ein katastrophaler Schaden, der unwahrscheinlich auftreten könnte, wird als akzeptables Risiko und im Vergleich dazu ein vernachlässigbarer Schaden mit wahrscheinlichem Auftreten als nicht akzeptables Risiko eingestuft. Diese Einstufung ist schwer nachvollziehbar.

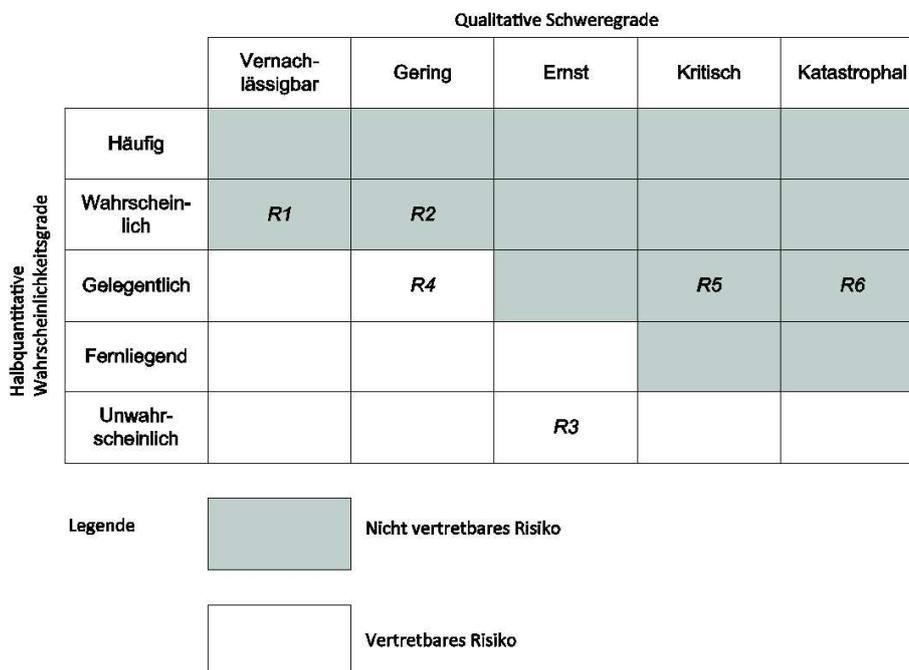


Abbildung 6: Beispiel einer halbquantitativen Matrix zur Risikobewertung

### **2.3.3 Risikobeherrschung**

#### **2.3.3.1 Optionen der Risikobeherrschung**

Der Hersteller muss eine oder mehrere Maßnahmen der Risikobeherrschung festlegen, die sich eignen, um das Risiko bzw. die Risiken auf einen akzeptablen Bereich zu mindern. Zur Risikominderung ist folgende Maßnahmenhierarchie definiert:

1. konstruktive Maßnahmen (integrierte Sicherheit durch Designanpassung),
2. Schutzmaßnahmen/-vorrichtungen (im Produkt oder im Herstellprozess),
3. Informationen zur Sicherheit (z. B. am Medizinprodukt selbst oder in der Begleit-dokumentation).

Maßnahmenhierarchie bedeutet, dass Minderungsmaßnahmen genau in dieser Reihenfolge zu implementieren sind. Zuerst muss der Hersteller versuchen, konstruktive Anpassungen am Produkt selbst umzusetzen, erst wenn diese nicht ausreichend zur Risikoreduktion beitragen können, sind Schutzmaßnahmen im Produkt, wie z. B. Sensoren zur Überwachung, oder Prüfmaßnahmen im Herstellungsprozess zu realisieren. Als schwächste Maßnahme gilt ein schriftlicher Warnhinweis am Produkt (Labeling) oder in der Gebrauchsanweisung.

Nicht zu verwechseln sind die Begriffe „Sicherheitsbezogene Informationen“ und „Informationen über verbleibende Risiken“. Erstere haben das Ziel, durch Hinweise an die Anwender, die Risiken zu minimieren (Änderung einer Verhaltensweise) und letztere haben nur noch das Ziel, das Bewusstsein für die vorhandenen Risiken zu schärfen.

Durch konstruktive Maßnahmen kann entweder die Beseitigung einer bestimmten Gefährdung, die Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Schadens oder eine Verringerung der Schwere des Schadens bewirkt werden. Schutzmaßnahmen oder Informationen können letztendlich nur die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Schadens verringern.

Beispiele für Maßnahmen aller drei Kategorien sind in Abbildung D.6 der Norm ISO 14971 [8] angeführt und sollen einen Anhaltspunkt für Hersteller liefern, wie Risikominderungsmaßnahmen definiert werden sollten.

Es ist hilfreich, für bestimmte Produkte oder Produktgruppen (mit ähnlichem Verwendungszweck) vordefinierte Risikominderungsmaßnahmen auszuarbeiten und den Analyseteams zur Verfügung zu stellen. Diese beinhalten Informationen zu typischen Gefährdungen und den passenden (bereits bei ähnlichen Produkten erfolgreich umgesetzten) Minderungsmaßnahmen, die definiert und implementiert werden sollten.

#### **2.3.3.2 Implementierung von Risikobeherrschungsmaßnahmen**

Die definierten Risikobeherrschungsmaßnahmen sind entsprechend - z.B. im Rahmen der Produktentwicklung - umzusetzen (zu implementieren). Vernünftigerweise werden diese Maßnahmen in den Anforderungsmanagementprozess eingeschleust, sodass aus den Beherrschungsmaßnahmen entsprechende Anforderungen bzw. Spezifikationen abgeleitet werden. Dadurch erreicht man, dass der Risikomanagementprozess nicht losgelöst vom Anforderungs- und Entwicklungsprozess

ausgeführt wird, sondern dass diese Prozesse über wohldefinierte Schnittstellen miteinander verknüpft sind.

Nach der Umsetzung der Risikobeherrschungsmaßnahmen ist jede einzelne Maßnahmenumsetzung zu verifizieren, d. h., es ist eine Bestätigung einzubringen, dass die Maßnahmen gemäß ihrer Definition erfolgreich implementiert wurden. Weiterhin ist in Folge auch die Wirksamkeit jeder Maßnahme zu verifizieren, d. h. zu bestätigen, dass die Maßnahme tatsächlich das Risiko vermindert. Dies kann durch Anwendung des Produkts oder eines vorläufigen Produkts selbst (entspricht einer Validierung) oder auch durch Datenauswertungen, Simulationen etc. erfolgen.

Generell ist zu beachten, dass nach jeder Definition von Beherrschungsmaßnahmen zu beurteilen ist, ob durch diese Maßnahmen neue Gefährdungen und Risiken entstehen könnten. Falls dem so ist, sind diese im Risikomanagementprozess aufzunehmen, und es ist wie beschrieben zu verfahren.

### **2.3.3.3 Bewertung des Restrisikos**

Nach erfolgreicher Umsetzung der Risikobeherrschungsmaßnahmen ist eine neuerliche Risikobewertung durchzuführen. Sollte sich dabei herausstellen, dass das Risiko immer noch nicht akzeptabel ist, müssen weitere Maßnahmen getroffen und muss das Risiko neuerlich bewertet werden, so lange, bis das verbleibende Rest-risiko akzeptabel ist. Für Restrisiken, die als akzeptabel beurteilt wurden, muss der Hersteller entscheiden, welche Restrisiken offenzulegen und welche Informationen in die Kundendokumentation aufzunehmen sind, um die Restrisiken bekannt zu geben.

### **2.3.3.4 Risiko-Nutzen-Analyse**

Es gibt einige Fälle, in denen das mit einem Medizinprodukt verbundene Risiko über den Herstellerkriterien für ein vertretbares Risiko liegt. Wenn das Restrisiko unter Anwendung der festgelegten Beurteilungskriterien als nicht akzeptabel beurteilt wird und weitere Maßnahmen der Risikobeherrschung nicht realisierbar sind, darf der Hersteller Daten und Literatur zusammenstellen und bewerten, um zu bestimmen, ob der medizinische Nutzen der Zweckbestimmung das Restrisiko überwiegt. Falls dieser Nachweis nicht den Schluss unterstützt, dass der medizinische Nutzen das Restrisiko überwiegt, verbleibt das Risiko als nicht akzeptabel. Falls der medizinische Nutzen das Restrisiko überwiegt, kann der Hersteller sein Produkt vermarkten. Es ist jedoch für die Anwender wichtig, dass sie über wesentliche Restrisiken und den sich durch das Produkt ergebenden Nutzen entsprechend informiert sind, sodass Entscheidungen in Kenntnis der Sachlage getroffen werden können (aus [8]).

### **2.3.4 Restrisikoakzeptanz**

Nachdem ein Hersteller im Rahmen des Risikomanagementprozesses alle erdenklichen Risiken identifiziert und bewertet hat, entsprechende Minderungsmaßnahmen umgesetzt und verifiziert und deren Restrisiken wiederum bewertet hat, ist es notwendig, die Summe aller Restrisiken nochmals zu beleuchten und eine Gesamtrisikobeurteilung vorzunehmen. Dabei ist zu entscheiden, ob die kombinierten Auswirkungen aller einzelnen Restrisiken akzeptabel sind und das Produkt eingeführt werden kann. Es ist dennoch möglich, dass das Gesamtrisiko die Herstellerkriterien für die Akzeptanz des Risikos überschreitet, obgleich die einzelnen Restrisiken dies nicht tun.

Diese Entscheidung, das Produkt dennoch für die Vermarktung freizugeben, stützt sich wiederum auf eine Risiko-Nutzen-Bewertung und ist abschließend entsprechend zu dokumentieren und dem Kunden gegenüber in Form der Produktbegleitinformation mitzuteilen.

### **2.3.5 Produktbeobachtung**

Nach Freigabe des Produkts für die Herstellung und die Vermarktung beginnt die Phase der sogenannten Produktbeobachtung. Die Norm ISO 14971 [8] spricht von Sammlung von „Informationen aus der Herstellung und der Herstellung nachgelagerten Phasen“.

Im Zuge der Risikobeurteilung kann es vorkommen, dass Risiken falsch eingeschätzt wurden, oder es zeigt sich, dass Maßnahmen nicht den erhofften Erfolg bringen. Daher nimmt die Überwachung der Wirksamkeit der Risikomaßnahmen eine wichtige Rolle im Risikomanagementprozess ein. Der Medizinproduktehersteller muss ein Verfahren zur Auswertung von Informationen aus der Produktion und der der Produktion nachgelagerten Phasen (Marktbeobachtung) etablieren. Dabei sollte Folgendes betrachtet werden:

- Gibt es neue Gefährdungen, die bisher nicht erkannt wurden?
- Sind in der Praxis Gefährdungen durch aufgetretene Fehler entstanden?

Um damit zu entscheiden, ob

- die ursprünglichen Beurteilungen noch Gültigkeit haben und
- die Gesamtrisiken noch vertretbar sind.

Bei neuen Gefährdungen oder einer Änderung der Risikoeinschätzung bzw. der Risikobeurteilung ist generell der Risikomanagementprozess einem Review zu unterziehen und gegebenenfalls zu überarbeiten.

Üblicherweise werden Produkte während der Vermarktungsphase angepasst, d. h., Verbesserungen fließen ein oder Produkterweiterungen finden statt. Bei der Einführung von Änderungen ist zu überprüfen, ob neue Risikoaspekte zu berücksichtigen sind, an die bislang nicht gedacht worden war, oder ob etwaige Problemfälle in der Anwendungsphase nun bekannt geworden sind, aber ursprünglich anders eingeschätzt worden waren. Weiterhin ist zu ermitteln, ob durch die Einführung neuer Eigenschaften oder Funktionen des Produkts neue mögliche Gefährdungen oder Gefährdungssituationen entstehen könnten.

Dies bedeutet, dass der Risikomanagementprozess über den gesamten Lebenszyklus aufrechterhalten werden muss. Die Prozessschritte Risikoanalyse, Risikobewertung, Risikobeherrschung und Risikoakzeptanz müssen in wiederholenden Zyklen immer wieder durchgeführt werden, um die Sicherheit für Patient und Anwender und Dritte fortwährend zu gewährleisten.

### **2.3.6 Dokumente des Risikomanagementprozesses**

Medizinproduktehersteller sind verpflichtet, den gesamten Prozess des Risikomanagements entsprechend den Forderungen der internationalen Direktiven und der nationalen Gesetze adäquat zu dokumentieren. Für sämtliche Prozessschritte sind in der Norm ISO 14971 [8] Forderungen angeführt, was dokumentiert werden muss. Im Folgenden werden die Ergebnisdokumente angeführt, die als Nachweis eines etablierten Risiko-managementprozesses angesehen werden.

### 2.3.6.1 Risikomanagementakte

Die sogenannte Risikomanagementakte (risk management file) beinhaltet die Gesamtheit aller im Risikomanagementprozess geforderten und erzeugten Dokumente. Als Akte wird hier die Summe aller Einzeldokumente bezeichnet, die tatsächlich als gebündelte Einheit verstanden wird. Damit ist gemeint, dass die Dokumente nicht in verteilten Ablage- oder Dokumentationsverwaltungssystemen existieren, die erst zusammengetragen werden müssen, um alle Nachweise sicherzustellen, sondern gebündelt vorhanden sind. Diese Risikomanagementakte kann allerdings auch Referenzen auf andere Akten des Herstellers beinhalten, die in angemessener Zeit die geforderten Dokumente des Risikomanagements bereitstellen lassen.

Die Risikomanagementakte beinhaltet im Wesentlichen einen Risikomanagementplan, die Summe diversester Risikoanalyseaufzeichnungen, alle Risikobewertungen, den Nachweis der Umsetzung der Risikominderungsmaßnahmen, die Verifizierung dieser und die Beurteilungen der Akzeptanz des Gesamtrestrisikos in einem entsprechenden Risikomanagementbericht.

### 2.3.6.2 Risikomanagementplan

Der Risikomanagementplan ist ein umfangreiches Dokument (oder eine Sammlung von Dokumenten), welches alle Aktivitäten des Risikomanagements umfassen muss. Folgende Mindestanforderungen muss der Plan beinhalten:

- **Beschreibung des Medizinprodukts und der Lebenszyklusphasen**, die dieses Produkt durchläuft, um klarzustellen, was das Anwendungsgebiet des Risikomanagements umfasst. Die Lebenszyklusphasen sind typischerweise die Gestaltungs- und Entwicklungsphase, Herstellung, Vertrieb, Betrieb des Produkts beim Kunden bis hin zur Außerbetriebnahme am Ende der Lebenszeit des Produkts.
- **Festlegung von Verantwortlichkeiten und Befugnissen des involvierten Personals**. Dazu gehört typischerweise die Benennung eines Risikomanagers, von Fachpersonen und Experten, die im Rahmen der Analyse- und Bewertungstätigkeiten involviert sein werden, Personen, die Reviews durchführen, und ebenso Personal, welches mit der Verifizierung und der Wirksamkeitsprüfung von Minderungsmaßnahmen betraut wird.
- **Kriterien für die Akzeptanz von Risiken**, basierend auf der Unternehmens- und Qualitätspolitik des Herstellers zur Festlegung vertretbarer Risiken. Das bedeutet, dass Kriterien für die Akzeptanz von Risiken festgelegt werden müssen, indem in einer Risikomatrix (Kombination von Schadensausmaß und Wahrscheinlichkeit) entsprechende Bereiche für vertretbare und nicht vertretbare Risiken definiert werden.
- **Tätigkeiten der Verifizierung**. Dazu gehören alle Aktivitäten zur Bestätigung der erfolgreichen Umsetzung der Risikominderungsmaßnahmen und auch zur Bestätigung der Wirksamkeit der umgesetzten Maßnahmen. Im Risikomanagementplan muss beschrieben werden, wie diese Tätigkeiten durchgeführt werden.
- **Verfahren zur Produktbeobachtung**. Die Gewinnung von Informationen aus dem Herstellungsprozess und der Herstellung nachgelagerter Phasen umfasst in der Regel Auswertungen von Fehlern oder Kundenrückmeldungen. Diese sind generell in dokumentierten Verfahren festzulegen, daher kann im Risikomanagementplan auch auf diese Verfahrensanweisungen verwiesen werden.

Wenn immer wieder ähnliche Produkte bzw. ähnliche Kategorien von Medizinprodukten entwickelt werden, macht es Sinn, die Kriterien für die Akzeptanz von Risiken als Teil des Qualitätsmanagementsystems zu etablieren, z. B. in einer Verfahrensanweisung für Risikomanagement. Dadurch wird gewährleistet, dass bei jedem Entwicklungsprojekt die standardisierten Kriterien angewandt werden – sie müssen nicht in jeden Risikomanagementplan aufgenommen und begründet werden.

### **2.3.6.3 Risikoanalyseaufzeichnungen**

Alle durchgeführten Risikoanalysen sind entsprechend zu dokumentieren; dies umfasst die festgestellten Sicherheitsmerkmale, die identifizierten Gefährdungen und Gefährdungssituationen und die Einschätzung der Risiken für jede Gefährdungssituation. Die sich durch die Einschätzung von Schweregrad und Wahrscheinlichkeit ergebenden -Risikobewertungen (akzeptable und nicht akzeptable Risiken) sowie die Festlegung von Minderungsmaßnahmen sind meist ebenso Teil dieser Dokumentation. Üblicherweise werden Vorlagen in Form von Tabellen oder eigene Risikomanagementwerkzeuge (Softwaretools) eingesetzt, die es ermöglichen, die komplette Dokumentation der Risikoanalyse, Bewertung, Definition und Verifizierung von Minderungsmaßnahmen und Abschlussbewertung abzubilden.

### **2.3.6.4 Risikomanagementbericht**

Der Risikomanagementbericht ist eine abschließende Zusammenfassung des Risikomanagements vor der Markteinführung des Produkts. Dieser Bericht beinhaltet Informationen zur vollständigen Umsetzung der im Risikomanagementplan definierten Aktivitäten (bis zum Zeitpunkt der Produkteinführung) sowie eine Gesamtrisikoaakzeptanz und eine Bestätigung, dass geeignete Methoden und Verfahren existieren, um aus der Herstellung und der Herstellung nachgelagerten Phasen relevante Informationen zu erhalten. Die Gesamtrisikoaakzeptanz beschreibt die Summe aller identifizierten Risiken, die einzelnen Risikobewertungen (meist als Häufigkeitsverteilung in der Risiko-bewertungsmatrix) und gegebenenfalls die Risiko-Nutzen-Analyse und die damit verbundene Strategie, wie die Information des Restrisikos an den Anwender des Produkts weitergegeben werden muss.

## **2.4 Methoden im Risikomanagement**

Bevor die einzelnen Methoden des Risikomanagements (RM) näher beschrieben werden, sei festgestellt, dass es nicht nur eine Methode für alle Bereiche des Risikomanagements (z. B. Risikoanalyse, -bewertung, -beherrschung) gibt. Einige dieser Methoden fokussieren sich z. B. auf die Identifizierung von Risiken (wie die Fehlerbaumanalyse [Fault Tree Analysis FTA]). Mit anderen Methoden kann zusätzlich auch noch eine Fehlerbewertung durchgeführt werden (z. B. Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse FMEA). In vielen Fällen macht es Sinn, die einzelnen Methoden zu kombinieren. Für die Umsetzung eines Risikomanagementprozesses steht es dem Medizinproduktehersteller generell frei, welche Werkzeuge/Risikomanagementmethoden er einsetzt. Im Nachfolgenden sind die am meisten verwendeten Methoden beschrieben und werden speziell für den Einsatz im Medizinproduktebereich diskutiert.

Um die Ergebnisse aus dem Risikomanagementprozess über den gesamten Produktlebenszyklus vergleichbar zu machen, um den Schulungsaufwand zu reduzieren und um Synergien nutzen zu

können, sollten die zu verwendenden Risikoanalysemethoden in einem Unternehmen vorgegeben bzw. eingeschränkt werden [1].

#### **2.4.1 Voraussetzungen für die Durchführung**

Um eine Risikomanagementmethode erfolgreich durchführen zu können, sind folgende Voraussetzungen zu treffen:

- Festlegung des Risikomanagementteams,
- Festlegung des Risikoanalyseumfangs,
- Festlegung der Akzeptanzkriterien,
- Nutzung/Beschaffung von notwendigem Wissen.

##### **2.4.1.1 Festlegung des Risikomanagementteams**

Risikoanalysen/Beurteilungen sollten generell von einem interdisziplinären Team durchgeführt werden [13]. Dieses Risikomanagementteam sollte sich aus Experten aller betroffenen Bereiche zusammensetzen, die Einfluss auf die Qualität und Sicherheit des Medizinprodukts sowie die Compliance des Produkts mit den regulatorischen Anforderungen haben können.

Zielführend ist es auch, wenn sich im Risikomanagementteam Personen mit Erfahrung bezüglich der Durchführung von Risikoanalysen befinden oder wenn die Risikoanalyse von einem Moderator geleitet wird. Der Moderator sollte generell nicht Teil des Projekts/des Bereiches sein, für das bzw. den die Risikoanalyse durchgeführt wird, damit seine Objektivität gewährleistet ist. Es ist jedoch hilfreich, wenn der Moderator neben den Methodenkenntnissen der Risikoanalyse auch Fachkenntnisse aus den betroffenen Bereichen mitbringt.

Vor der Durchführung der Risikoanalyse ist darauf zu achten, dass alle Mitglieder des Risikomanagementteams auf die verwendete Methodik geschult sind. Das kann entweder in der Risikoanalyse selber oder in entsprechenden Schulungsprotokollen festgehalten werden.

Vor der Durchführung von Risikoanalysen muss sichergestellt sein, dass auch alle externen Personen des Risikomanagementteams (z. B. Lieferanten) in der Risikoanalysemethodik geschult werden. Das ist auch entsprechend zu dokumentieren.

Risikoanalysen sind von geeigneten Personen zu prüfen und zu genehmigen. Dafür sollte z. B. am Deckblatt der Risikoanalyse ein entsprechendes Unterschriftenfeld vorgesehen werden. Das Risikoanalyseteam sollte ebenfalls im Risikoanalyseedokument ersichtlich sein. Weiterhin sollte definiert werden, wer bei der Durchführung von Risikoanalysen für die Akzeptanz bestimmter Risiken, die Festlegung der Wahrscheinlichkeiten des Auftretens eines Schadens, bzw. den Schweregrad eines Schadens zuständig ist. Zudem sollte festgelegt werden, wer die Umsetzung der zu implementierenden Maßnahmen durchführt bzw. überwacht.

Ein Beispiel: Die Bewertung des Schadensausmaßes kann z. B. von der Entwicklung gemacht werden, die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Fehlers im Zuge der Herstellung eines Medizinprodukts z. B. von der Technik.

#### **2.4.1.2 Festlegung des Risikoanalyseumfangs**

Vor der Erstellung der Risikoanalysen sollten die zu betrachtenden Bereiche, Produkte, Prozesse und/oder Produktionsanlagen inklusive deren Grenzen/Schnittstellen klar definiert werden. Dazu ist es z. B. bei Risikoanalysen für Prozesse/Equipments sinnvoll, die Prozessgrenzen/Schnittstellen auf technischen Zeichnungen (Fließschemata/Rohrleitungs- und Instrumentierungsdiagrammen -R&Is) einzuzeichnen, und diese bei der Durchführung der Risikoanalyse sichtbar für alle im Risikoanalyseteam aufzulegen.

#### **2.4.1.3 Festlegung der Akzeptanzkriterien**

Vor der Durchführung einer Risikoanalyse sollte klar definiert werden, welche Akzeptanzkriterien angewendet werden.

Akzeptanzkriterien sind in den Regularien (siehe Abschnitt 2 in diesem Kapitel) nicht vorgegeben und müssen vom Unternehmen/der Institution selbst definiert werden.

Im Abschnitt 5.3.1.3 in diesem Kapitel finden sich Beispiele für die Kategorisierung des Schweregrads eines Schadens bzw. für die Auftretenswahrscheinlichkeit des Schadens, im Kapitel 6 findet sich ein Beispiel für die Definition des akzeptablen Restrisikos in Form der Risikoprioritätszahl (RPZ) in der Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse (FMEA).

#### **2.4.1.4 Nutzung/Beschaffung von notwendigem Wissen**

Um eine Risikoanalyse/Bewertung richtig durchführen zu können, muss das notwendige Wissen über die Sachlage und den regulatorischen Bereich vorhanden sein. Das kann einerseits über erfahrene Mitglieder im Risikoanalyseteam erfolgen, andererseits macht es auch oft Sinn zu prüfen, ob schon Risikoanalysen/Bewertungen von ähnlichen Problemstellungen vorhanden sind. So sollten etwa Ergebnisse aus Risikobetrachtungen der Forschung und Entwicklung (F&E) in nachfolgenden Projektphasen (z. B. in Risikoanalysen für Produktionsanlagen) in Betracht gezogen werden. Auch Literaturrecherchen können wichtige Erkenntnisse liefern.

Da Risikowissen über den gesamten Lebenszyklus eines Medizinprodukts – von der Entwicklung, über die Produktion bis hin zur Produktbeobachtung – verfügbar sein muss, rückt der Einsatz von wissensbasierten Risikomanagement-Softwaresystemen immer mehr in den Fokus. Auf die Vor- und Nachteile dieser Systeme wird im Kapitel 5.5 näher eingegangen.

Eine weitere Möglichkeit, um entsprechende Kenntnisse über einen Prozess zu erhalten, ist der Einsatz von Prozessübersichten (process mapping) [1], [10]. In einer Prozessübersicht werden der ganze Prozess und seine Teilschritte grafisch z. B. als Flussdiagramm dargestellt (Abbildung 7). Durch diese einfache Darstellung können Verbindungen zwischen den Aktivitäten, Schnittstellen, Rückkopplungsschleifen oder Alternativwegen übersichtlich dargestellt werden. Prozessübersichten können so helfen, komplexe Prozesse zu verstehen und zu analysieren, um vorhandene Risiken erkennen zu können.

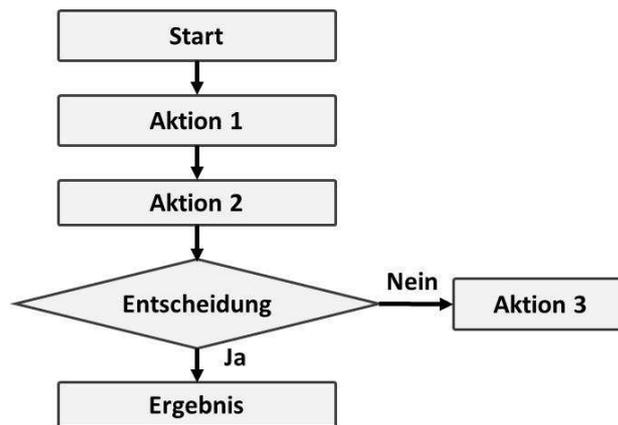


Abbildung 7: Prozessübersicht/*process mapping*

### 2.4.2 Häufig verwendete Risikomanagementmethoden

In der Literatur wird eine Vielzahl an Methoden beschrieben, die im Risikomanagement eingesetzt werden können ([1], [13], [14], [15]). Im Folgenden sind die im Medizinproduktebereich am häufigsten verwendeten Methoden beschrieben:

- Fehlermöglichkeits- und -Einflussanalyse, *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA),
- Fehlerbaumanalyse, *Fault Tree Analysis* (FTA),
- Fischgrät-Diagramm (Ishikawa-, Ursache-Wirkungs-Diagramm).

Weitere gängige Methoden sind unter anderem

- die HACCP-Methode (*Hazard Analysis and Critical Control Points*), die vor allem im Lebensmittelbereich verbreitet Anwendung findet [16],
- das HAZOP/PAAG-Verfahren (*Hazard and Operability Analysis*; Prognose, Auffinden der Ursache, Abschätzen der Auswirkungen, Gegenmaßnahmen), das z. B. für Sicherheitsanalysen verbreitet eingesetzt wird [17].

Generell kann man die Methoden im Risikomanagement in grafische bzw. tabellarische Methoden einteilen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung von Risikomanagementmethoden

<b>Grafische Methoden</b>	Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fischgrät-/Ishikawa-Diagramm</li> <li>• Fehlerbaumanalyse</li> </ul>
<b>Tabellarische Methoden</b>	Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FMEA (Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse),</li> <li>• HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points)</li> <li>• HAZOP/PAAG-Verfahren (Hazard and Operability Analysis)</li> </ul>

**Grafische Methoden** eignen sich gut für die Analyse von einfachen Prozessen und für die retrospektive Fehleranalyse. Bei komplexen Prozessen können sie jedoch schnell unübersichtlich werden. Sie sind leicht erlernbar, einfach durchzuführen und dienen zur schnellen Auffindung von Fehlerursachen, Fehlerfolgen und Fehlern. Grafische Methoden beinhalten im Allgemeinen aber keine Risikobewertung

und -kontrolle. Für eine umfassende Umsetzung eines Risikomanagementprozesses müssen sie daher mit anderen Risikomanagementmethoden kombiniert werden.

**Tabellarische Methoden** werden unter anderem für die Analyse und Identifizierung von potenziellen Risiken, deren Bewertung sowie für die Definition von Kontrollmaßnahmen verwendet. Bei komplexen Prozessen können die Tabellen beliebig erweitert und zusätzliche Informationen eingefügt werden (z. B. Verweise auf Rohdaten). Durch die Nummerierung der einzelnen Tabellenzeilen kann eine durchgängige Rückverfolgbarkeit gewährleistet werden.

In der Praxis hat es sich bewährt, speziell während der ersten Schritte im Risiko-managementprozess grafische und tabellarische Methoden miteinander zu verknüpfen, um das Auffinden von Fehlern sowie deren Ursachen und Folgen effektiv und umfassend durchführen zu können.

### 2.4.3 Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse

Die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) wird eingesetzt, um potenzielle Fehler, deren Ursachen sowie die zugehörigen Fehlerfolgen eines betrachteten Bereichs strukturiert zu ermitteln und zu vermeiden [13].

Abbildung 8 zeigt die Zusammenhänge der Definitionen aus Kapitel 5.3.1 und der FMEA – Terminologie.

#### Risikoanalyse allg.:



#### FMEA:



Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Definitionen bzgl. Risikoanalyse und FMEA-Terminologie

Die FMEA dient zur präventiven Vermeidung von Fehlern und kann über den kompletten Lebenszyklus eines Medizinprodukts eingesetzt werden. Im Medizinproduktebereich ist sie die wahrscheinlich am häufigsten verwendete Methode im Risikomanagement, da sie die Prozessschritte Risikoanalyse, -bewertung und -kontrolle abdeckt. Die FMEA kann z. B. in folgenden Bereichen eingesetzt werden:

- in der Entwicklung von Medizinprodukten und deren Produktionsanlagen,
- bei der Implementierung von Prozessen/Produktionsanlagen,
- in der Qualifizierung von Produktionsanlagen bzw. Validierung von Prozessen,
- für Sicherheitsrisikoanalysen,
- im Änderungs-, Korrektur- und Verbesserungsprozess.

Die FMEA verwendet strukturierte Tabellen, um folgende Phasen im Risikomanagementprozess [1] zu bearbeiten und zu dokumentieren:

- Phase 1: Risikoidentifikation
- Phase 2: Risikobewertung
- Phase 3: Risikobeurteilung
- Phase 4: Festlegung von Maßnahmen zur Risikoreduzierung

Der Ablauf der FMEA ist in Abbildung 9 dargestellt.

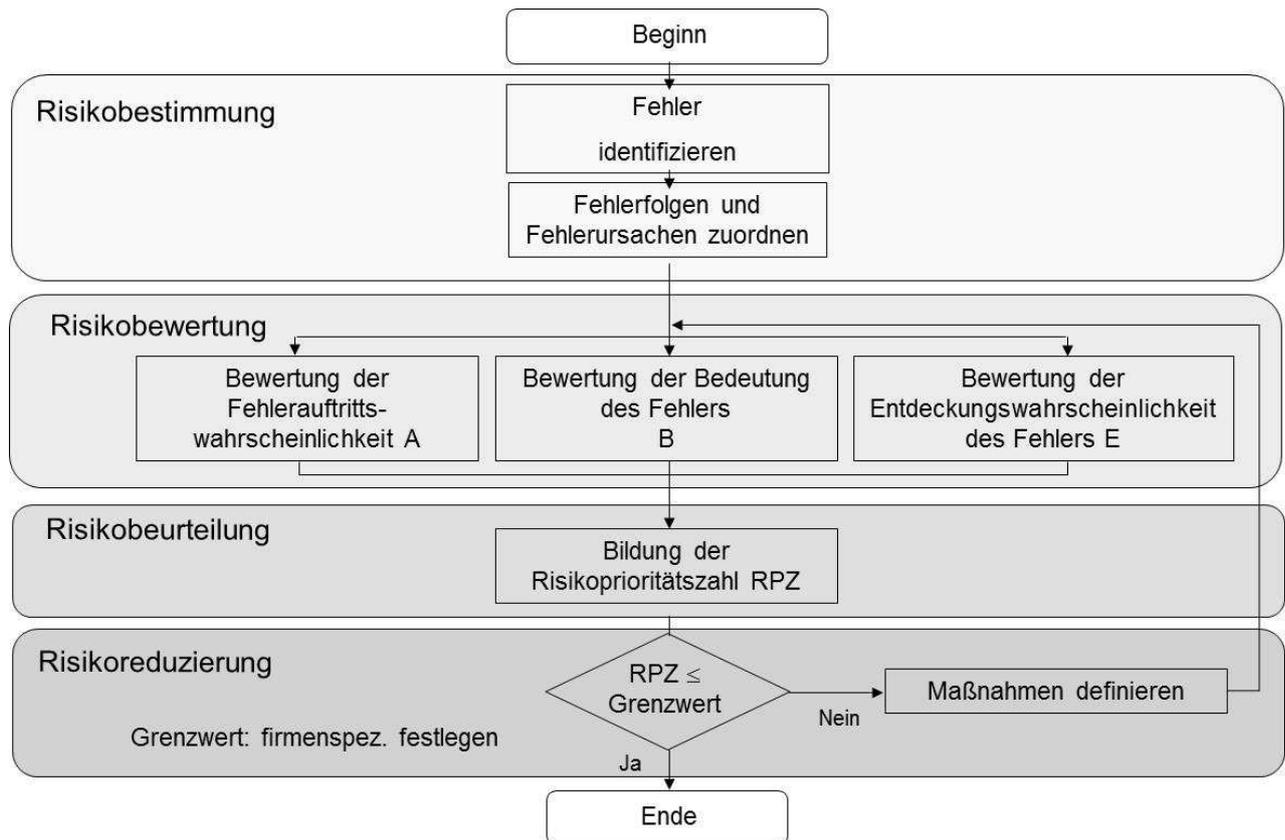


Abbildung 9: Ablauf der FMEA

Die detaillierte Umsetzung der FMEA Methode wird im Kapitel 6 beschrieben.

#### 2.4.4 Fehlerbaumanalyse

Die Fehlerbaumanalyse oder Fault Tree Analysis (FTA) ist eine einfache Methode, um – ausgehend von einem Fehler – alle möglichen Ursachen des Fehlers systematisch zu bestimmen. Sie wird vor allem dann eingesetzt, wenn komplexe Zusammenhänge untersucht und dargestellt werden sollen. Die FTA kann prospektiv und retrospektiv überall dort angewendet werden, wo für einen bestimmten Fehler strukturiert und dokumentiert die Fehlerursachen gesucht werden müssen. Das ist z. B.:

- bei Abweichungen,
- bei Reklamationen,
- zur Entwicklung von Kontrollstrategien bzw. Monitoringprogrammen.

Die FTA kann aber auch in Kombination mit einer FMEA zur Risikoidentifikation eingesetzt werden. Die FTA ist eine Top-down-Methode. Ausgehend von einem top event werden die möglichen Ursachen ermittelt und grafisch dargestellt. Für jede Ursache wird dann nach dem „Weil-warum-Prinzip“ weiter nach deren Ursache gesucht (siehe Abbildung 10). Ursachenarten können z. B. sein:

- technisches Fehlverhalten,
- menschliches Fehlverhalten,
- externe Einflüsse.

Wie beim Ishikawa-Diagramm bieten sich auch bei der FTA als Ursachengruppen die „5 M“ – Mensch, Maschine, Material, Methode, Milieu (= Umwelt) – an. Ursachen werden so lange definiert, bis keine neuen Ursachen mehr gefunden werden können. Aus den möglichen Ursachen lassen sich in weiterer Folge Maßnahmen zur Risikominimierung ableiten.

Die FTA kennt zwei Hauptgruppen von Symbolen:

- Ereignisse (events),
- logische Verknüpfungen (gates).

Alle ermittelten Ursachen werden grafisch in einem Fehlerbaum als „Ereignisse“ dargestellt und können mit logischen Operatoren (z. B. UND [&], ODER [ $\geq 1$ ]) verknüpft werden. Bei den Ereignissen wird z. B. das top event in Form eines Rechtecks dargestellt. Das Rechteck zeigt an, dass sich für ein event (fault event) weitere Ursachen mit logischen Verknüpfungen darstellen lassen. Können für eine Ursache keine weiteren Ursachen gefunden werden, so wird diese als basic event in Form eines Kreises dargestellt. Weitere events sind z. B. undeveloped events, die noch nicht näher untersucht wurden und in Form von Rauten dargestellt werden (siehe auch Abbildung 12). Da die FTA eine grafische Methode ist, können auch Verbindungen und Schnittstellen leicht dargestellt werden.

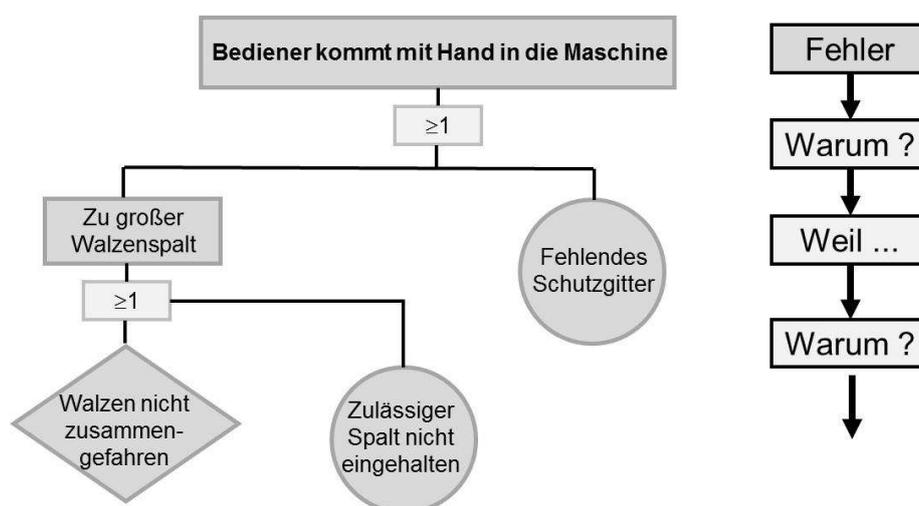


Abbildung 10: Beispiel einer Fehlerbaumanalyse

Fehlerbäume können prinzipiell auch numerisch ausgewertet und so zur Risikobewertung eingesetzt werden. Dazu müssen jedoch die Eintrittswahrscheinlichkeiten der individuellen Ereignisse bekannt sein. Die Eintrittswahrscheinlichkeit des top event wird dann aus den Wahrscheinlichkeiten der gates berechnet.

### 2.4.5 Ishikawa-Diagramm

Das Ishikawa-Diagramm wird auch als Ursache-Wirkungs-Diagramm oder Fischgrät-Diagramm bezeichnet. Es ist eines der sieben Qualitätswerkzeuge und eine einfache Methode, um ausgehend von einem Problem alle möglichen Ursachen systematisch zu bestimmen. Daher ist sie gut geeignet, in Kombination mit anderen Risikomanagementmethoden (z. B. der FMEA) eingesetzt zu werden. Ein Ishikawa-Diagramm ist in Abbildung 11 dargestellt.

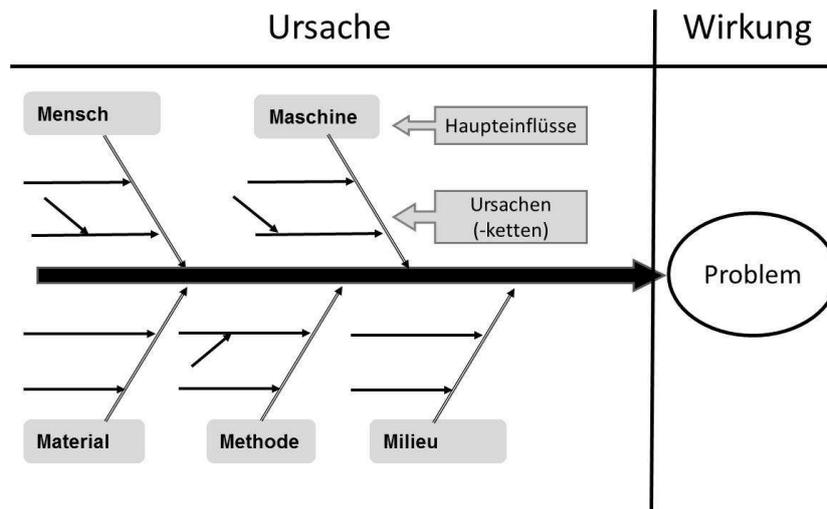


Abbildung 11: Beispiel eines Ishikawa-Diagramms

Ausgehend von einem Problem, welches am rechten Ende der „Hauptgräte“ dargestellt ist, werden über die Ursachengruppen der „5 M“ – Mensch, Maschine, Material, Methode, Milieu – die möglichen Ursachen ermittelt.

Mithilfe eines Ishikawa-Diagramms können rasch Kausalitätsbeziehungen zwischen Ursache und Wirkung schnell und effektiv identifiziert werden.

Eine detaillierte Anwendung der Methode wird im Kapitel 6 beschrieben.

## 2.5 Wissensbasiertes Risikomanagement

Risikoanalysen weisen in einem Unternehmen oft starke Ähnlichkeiten auf und das in den „alte Risikoanalysen“ vorhandene Wissen bzw. die dort eingebrachte Erfahrung könnten dazu verwendet werden, den Risikomanagementprozess (an dem meist ein Team hoch bezahlter Mitarbeiter beteiligt ist!) wesentlich effizienter, rascher und somit kostengünstiger abzuwickeln. Nur wer weiß dann noch, wo die alten Risikoanalysen abgespeichert wurden und ob deren Inhalte auch für die neue Problemstellung ausreichend sind?

Des Weiteren müssen Risikoanalysen, wie in Abbildung 12 dargestellt, über den kompletten Lebenszyklus eines Medizinprodukts durchgeführt werden. Erfahrungen aus nachgelagerten Prozessen (z. B. Reklamationen oder Änderungen) sollten in frühere Phasen (z. B. Entwicklung und Produktion) automatisch zurückfließen.

Für die Erstellung von Risikoanalysen werden jedoch meist einfache Software-Tools – wie z. B. MS-Word/Excel oder einfache Datenbanken – eingesetzt. Aus dem Blickwinkel des Wissensmanagements sind diese Tools implizit. Das heißt, dass damit das Wiederverwenden, die Analyse und der Austausch von mühevoll erarbeitetem Risikowissen nur sehr schwer möglich sind. Daher muss man sich auch im Medizinproduktebereich darüber Gedanken machen, wie Risikowissen über den gesamten Lebenszyklus eines Medizinprodukts – von der Entwicklung, über die Produktion bis hin zur Produktbeobachtung – schnell und umfangreich zur Verfügung gestellt werden kann.

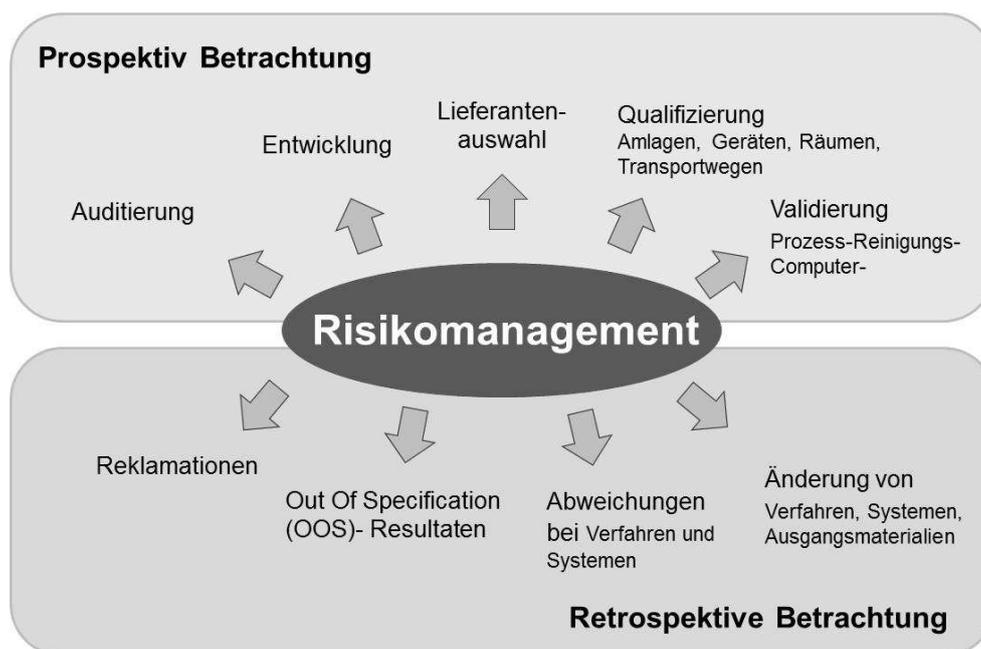


Abbildung 12: Risikoanalysen über den Lebenszyklus eines Medizinprodukts

Daher rückt der Einsatz von wissensbasierten Risikomanagement-Softwaresystemen immer mehr in den Fokus. Auf die Anforderungen an solche Systeme, ihre Vorteile und Nachteile wird im Folgenden näher eingegangen.

### 2.5.1 Risikomanagement-Softwaresysteme

Moderne Risikomanagement-Softwaresysteme müssen nicht nur das Erstellen von Risikoanalysen möglich machen, sie müssen vor allem den automatischen Wissenstransfer zwischen den Risikoexperten im Unternehmen über den kompletten Lebenszyklus eines Medizinprodukts unterstützen, damit vermieden wird, dass Risiken einfach vergessen oder falsch bewertet werden. Um diese Anforderung erfüllen zu können, sollten die Daten/Datenbankstrukturen in innovative Risikomanagement-Softwaresystemen über Wissensnetzwerke verbunden sein, in denen alle Relationen des Risikomanagements nach ISO 14971 abgebildet sind.

Durch den Einsatz von Risikomanagement-Softwaresystemen sollten Risikoexperten bei der Erstellung von Risikoanalysen vom System durch automatische Vorschläge unterstützt werden. Möchte der Ersteller einer Risikoanalyse also z. B. wissen, welche qualitätsrelevanten Risiken er für ein Medizinprodukt in der Entwicklung betrachten muss, muss ein innovatives Risikomanagement-

Softwaresystem dem Experten z. B. alle Fehler/Folgen/Ursachen für das Medizinprodukt oder ähnliche Medizinprodukte anzeigen können, die bereits in anderen Risikoanalysen ins System eingegebenen wurden. Auch bei der Risikobewertung, -beurteilung und -kontrolle sollte der Risikoexperte Vorschläge auf Basis von bereits im System vorhandenen Daten abfragen können, damit die Qualität und Einheitlichkeit der Risikoanalysen erhöht werden kann, was natürlich Vorteile bei Audits und Inspektionen mit sich bringt.

Da sich die Methoden FMEA und Ishikawa-Diagramm als Standardmethoden im Medizinproduktebereich etabliert haben, sollten Softwaresysteme für Risikomanagement zumindest diese Methoden unterstützen. Da die regulatorischen Grundlagen bzgl. Risikomanagement aber keine Vorgaben bzgl. FMEA-Struktur und Inhalte der FMEA (z. B. definierte Formblätter) vorgeben und Unternehmen diese Methoden unterschiedlich umsetzen, ist es unbedingt notwendig, dass Software-Tools flexibel genug sind, um z. B. in FMEA-Eingabemasken benutzerdefinierte Spalten hinzuzufügen zu können.

Eine der Hauptanforderungen an Risikomanagement-Softwaresystemen im GMP-Bereich ist sicher auch, dass die erstellten Risikoanalysen in entsprechender Form ausgedruckt werden können und dass Schnittstellen zu anderen Systemen – z. B. Dokumentenmanagementsystemen – vom System bis hin zum Audittrail unterstützt werden.

Durch den Einsatz von innovativen Risikomanagement-Softwaresystemen kann vermieden werden, dass bereits identifiziertes Risikowissen verloren geht. Durch innovative Risikomanagement-Softwaresystemen kann Risikowissen über den Lebenszyklus eines Medizinprodukts unternehmensweit, gut strukturiert und jederzeit abrufbar zur Verfügung.

Ein Nachteil von Risikomanagement-Softwaresystemen ist sicherlich der zusätzliche Zeitaufwand, der der Einführung und Wartung solcher Systeme entsteht. Vergleicht man diesen Nachteil aber mit den Vorteilen, so kann er allein durch die Zeitersparnis der Erstellung von Risikoanalysen in den meisten Unternehmen innerhalb von ein paar Monaten wettgemacht werden.

## **2.6 Ergebnisse und Zusammenfassung**

Risikomanagement ist eine verpflichtende Aktivität für Medizinproduktehersteller in Europa und ist in den drei europäischen Direktiven bzw. in den entsprechenden nationalen Gesetzen gefordert.

Als Hilfestellung ist die internationale Norm ISO 14971 entwickelt worden, die den Herstellern eine gute Anleitung für die Etablierung des Risikomanagements im Unternehmen liefert. Die fundamentalen Phasen des Risikomanagementprozesses nach ISO 14971 sind die Risikoanalyse, die Risikobewertung, die Risikobeherrschung und die Produktbeobachtung. Alle diese Phasen enden nicht mit Freigabe des Produkts am Markt, sondern sind in einem Zyklus über die gesamte Lebensdauer des Produkts immer wieder zu durchlaufen.

Für den nachvollziehbaren Beweis über einen etablierten Risikomanagementprozess gegenüber Behörden sind entsprechende Dokumente zu erstellen, die in der Risikomanagementakte gesammelt vorliegen müssen. Dies sind der Risikomanagementplan, die Risikoanalyseaufzeichnungen inklusive der Risikobewertungen, der Nachweis der Umsetzung der Risikominderungsmaßnahmen und die Verifizierung dieser. Den Abschluss bildet der Risikomanagementbericht, der die Zusammenfassung der durchgeführten Aktivitäten sowie eine Akzeptanz des Gesamtrestrisikos des Medizinprodukts beinhaltet.

Weitverbreitete Methoden zur Durchführung von Risikoanalysen bzw. zur Unterstützung des Risikomanagements sind die Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse, die Fehlerbaumanalyse und das Ishikawa-Diagramm. Diese Methoden liefern eine strukturierte Vorgehensweise und bieten gleichzeitig eine effiziente Möglichkeit, die geforderten Dokumente des Risikomanagements zu erstellen.

## 2.7 Literatur

- [1] Linz, T.: Risikomanagement. In: GMP-Berater (EL26) Band 5 Kapitel 19.A; GMP, 2012.
- [2] Bundesministerium für Gesundheit: Bundesgesetzblatt Nr. 657/1996: Medizinproduktegesetz – MPG, Fassung vom 06.09.2012. Verfügbar unter: <http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011003>, abgerufen am 20.07.2012.
- [3] Bundesministerium für Justiz: Bundesgesetzblatt I S. 3146: Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG), Fassung vom 08.11.2011. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpg/gesamt.pdf>, abgerufen am 20.07.2012.
- [4] Europäisches Parlament und Europäischer Rat: Amtsblatt Nr. L 169 vom 12.07.1993: Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte. 1993. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1993:169:0001:0043:DE:PDF>, abgerufen am 20.07.2012.
- [5] Europäisches Parlament und Europäischer Rat: Amtsblatt Nr. L 189 vom 20.07.1990: Richtlinie 90/385/EWG zum Abgleich der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte. 1990. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:de:PDF>, abgerufen am 20.07.2012.
- [6] Europäisches Parlament und Europäischer Rat: Amtsblatt Nr. L 331 vom 27.10.1998: Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika. 1998. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/consleg/1998/L/01998L0079-20031120-de.pdf>, abgerufen am 20.07.2012.
- [7] Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC): EN ISO 13485:2012 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes. 2012. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN ISO 13485:2012, Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke. Beuth, 2012.)
- [8] Europäisches Komitee für Normung (CEN); Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC): EN ISO 14971:2007 Medical devices – Application of risk management to medical devices. 2007. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN ISO 14971:2009 Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte. Beuth, 2009.)
- [9] Global Harmonization Task Force (GHTF): Implementation of risk management principles and activities within a Quality Management System (SG3/N15R8/2005). 2005. Verfügbar unter: <http://www.ghtf.org/documents/sg3/sg3n15r82005.pdf>, abgerufen am 20.07.2012.

- [10] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Quality Risk Management Q9, step 4 version. 2005. Verfügbar unter:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf), abgerufen am 20.07.2012.
- [11] Johner, C.; Hölzer-Klüpfel, M.; Wittorf, S.: Basiswissen Medizinische Software. dpunkt, 2011.
- [12] Preis, R.: Methoden der Risikoanalyse in der Technik. TÜV Austria Akademie, 2009.
- [13] International Electrotechnical Commission (IEC): International Standard 60812, second edition: Analysis techniques for system reliability – Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA). 2006.
- [14] Deutsches Institut für Normung e. V. (DIN): DIN 25424-1:1981-09 Fehlerbaumanalyse; Methode und Bildzeichen. Beuth, 1981.
- [15] International Electrotechnical Commission (IEC): International Standard 61025, second edition: Fault tree analysis (FTA). 2006.
- [16] U.S. Food and Drug Administration (FDA): Food Code, Annex 5: HACCP Guidelines. 2004. Verfügbar unter:  
<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/RetailFoodProtection/FoodCode/FoodCode2001/ucm089302.htm>, abgerufen am 20.07.2012.
- [17] International Electrotechnical Commission (IEC): International Standard 61882, first edition: Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide. 2001.

## 3 Risikobasierte Qualifizierung und Validierung von Medizinprodukten

Dieses Kapitel basiert auf Gübitz, B., Harer, J. (2014). *GEP/GMP-konforme Produktion*. In: Harer, J. Anforderungen an Medizinprodukte: Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer. Zweite Aufl. München: Carl Hanser Verlag, 134 -157, 179-180.

### 3.1 Einleitung

Um eine GEP/GMP-konforme Herstellung von Medizinprodukten zu gewährleisten, sind Produktionsanlagen und Produktionsräume von Anfang an über ihren kompletten Lebenszyklus unter dem Gesichtspunkt der Qualität des herzustellenden Medizinprodukts zu planen, zu errichten und zu betreiben.

Für den Begriff „Produktionsanlagen“ sind auch weitere Begriffe wie z. B. Ausrüstungen, Equipment, Produktions- und Verpackungsmaschinen, Prüf- und Kontrollgeräte, Versorgungs- und Entsorgungssysteme für Medien (z. B. Luft, Wasser, Prozessgase) gebräuchlich. Im Folgenden sind all diese Begriffe als „Produktionsanlagen“ zusammengefasst. Damit sind alle einzelnen bzw. miteinander verbundenen Produktionsanlagen gemeint, die im direkten bzw. indirekten Kontakt zur Herstellung, Verarbeitung oder zur Verpackung von Medizinprodukten eingesetzt werden.

Unter der Guten Engineering-Praxis (*Good Engineering Practice*– GEP) versteht man Standards und Vorgehensweisen bei der Entwicklung von Medizinprodukten sowie bei der Planung, Errichtung und dem Betrieb von Produktionsanlagen. GEP – *Engineering* im regulierten QM/GMP-Bereich – unterscheidet sich vom herkömmlichen *Engineering* (z. B. für Chemie- bzw. Erdölindustrieanlagen) im Wesentlichen dadurch, dass zusätzliche Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (*Good Manufacturing Practice* – GMP) berücksichtigt werden müssen.

So müssen Produktionsanlagen und Produktionsräume bei der Planung und Errichtung entsprechend spezifiziert, entworfen, errichtet und getestet werden, um sicherzustellen, dass die gewünschte Produktqualität reproduzierbar hergestellt werden kann. Im laufenden Betrieb müssen Produktionsanlagen und Produktionsräume vorbeugend gewartet und instandgehalten werden. Qualitätsrelevante Daten müssen aufgezeichnet und archiviert werden und kritische Messgeräte und Vorrichtungen für die Prozesskontrolle müssen kalibriert sein. Technische Änderungen müssen gemäß einem definierten Änderungsdienstverfahren ablaufen, und alles muss ausreichend dokumentiert werden, um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten.

GEP gilt einerseits für die Planung, Errichtung und den Betrieb von Produktionsanlagen und Produktionsräumen und andererseits auch für die Entwicklung von Medizinprodukten.

Für Produktionsanlagen gelten neben den GEP-Anforderungen auch die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (GMP). GMP gilt jedoch nicht für die Entwicklung von Medizinprodukten. GMP-Regeln definieren z. B. Anforderungen an Personal und Hygiene, technische Anlagen und Gebäude, Ausgangsmaterialien, Herstellprozesse, Qualitätskontrollen und Selbstinspektionen. Ein GEP/GMP-konformer Entwicklungsprozess für Produktionsanlagen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Beide Qualitätssicherungskonzepte – GMP und GEP – haben zum Ziel, dass die hergestellten Produkte den gewünschten Qualitätsanforderungen entsprechen. Beiden Konzepten ist auch gemeinsam, dass die gewünschte und vorab definierte Produktqualität erzeugt werden muss und nicht in das Endprodukt „hineingetestet“ werden kann. Produktqualität kann also nur mit einem entsprechenden Produkt- und Anlagendesign erreicht werden. Durch Kontrollen kann nur bestätigt werden, dass die Qualität des Medizinprodukts den spezifizierten Anforderungen entspricht.

Die Implementierung von GEP in alle qualitätsbeeinflussenden Produktionsanlagen ist eine wesentliche Voraussetzung dafür, dass im späteren Betrieb die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis erfüllt werden können, um ein qualitativ einwandfreies Produkt herstellen zu können. Durch die Einhaltung von GEP sowohl während der Produkt- als auch der Prozessentwicklung wird die Durchführung der Verifizierung, Qualifizierung und Validierung erst ermöglicht und unterstützt.

Obwohl GMP nur für den Herstellprozess von Medizinprodukten und nicht für deren Entwicklungsprozess gilt, ist ein GEP-konformer Produktentwicklungsprozess die Basis dafür, dass GMP-konforme Herstellprozesse entwickelt und realisiert werden können, anhand derer ein Produkt mit den vorab definierten Qualitätsanforderungen (in der Entwicklung) konstant und reproduzierbar hergestellt werden kann.

Im folgenden Kapitel werden die rechtlichen Grundlagen bezüglich GEP/GMP beschrieben und die wesentlichen Anforderungen von GEP/GMP an die Planung, Errichtung und den Betrieb von Produktionsanlagen und -räumen dargestellt. Dabei werden speziell folgende relevante Aspekte von GEP/GMP erläutert:

- Anforderungen an Produktionsanlagen und Produktionsräume,
- GMP-konformes Anlagendesign,
- Qualifizierung von Produktionsanlagen und Produktionsräumen.

### **3.2 Rechtliche Grundlagen GEP/GMP**

Die Good Engineering Practice (GEP) gilt als Industriestandard bei der Entwicklung von Produkten und der Planung, Errichtung und dem Betrieb von Produktionsanlagen und -räumen. Die Good Engineering Practice ist gemäß World Health Organization (WHO) [1] folgendermaßen definiert: „Established engineering methods and standards that are applied throughout the project life-cycle to deliver appropriate, cost-effective solutions.“ Der Begriff GEP findet sich in der Literatur branchenübergreifend, und die Einhaltung von GEP wird z. B. bezüglich elektromagnetischer Verträglichkeit für alle stationären Anlagen (z. B. Industrieanlagen, Kraftwerke, IT-Netzwerke, automatisierte Lager) gefordert [2]. Im pharmazeutischen Bereich ist GEP z. B. über den Standard der American Society for Testing and Materials International (ASTM E2500 [3]) definiert (siehe Abbildung 1).

GEP wird branchenspezifisch weitgehend über technische Normen definiert. In Europa handelt es sich dabei um europäisch harmonisierte Normen, die im Auftrag der Europäischen Kommission von den europäischen Normungsausschüssen – z. B. Europäisches Komitee für Normung (CEN), Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC) – erlassen worden sind (Beispiel: Anforderungen an Entnahmestellen für medizinische Druckgase und Vakuum [4]).

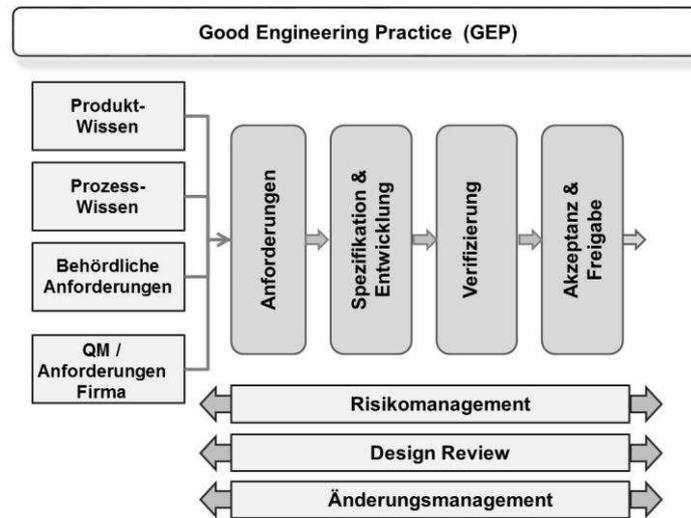


Abbildung 1: GEP gemäß ASTM-Standard E2500 für Produktentwicklung

In den USA sind die Anforderungen der current Good Manufacturing Practice (cGMP) für Medizinprodukte im Code of Federal Regulations (21 CFR 820 – Quality System Regulation) [5] definiert. In Europa findet sich der Begriff GMP für Medizinprodukte in keinem Regelwerk wieder. Im verwandten Arzneimittelbereich ist GMP in Europa jedoch ein gängiger Begriff und wird in zahlreichen Gesetzen und Richtlinien ([6], [7], [8]) beschrieben und definiert. Die Anforderungen an die Realisierung von Medizinprodukten sind in Europa z. B. in der harmonisierten Norm DIN EN ISO 13485 [9] in Kapitel 7 beschrieben. Diese Norm beschreibt also die GMP-Anforderungen an Medizinprodukte in Europa.

### 3.3 GEP/GMP-konforme Produktion

Um die Anforderungen an die Produktion (gemäß [9]) von Medizinprodukten zu erfüllen und um die in der Produktentwicklung festgelegte Produktqualität erzeugen zu können, müssen die relevanten Produktionsanlagen und Produktionsräume bei der Planung und Errichtung entsprechend spezifiziert, entworfen, errichtet und getestet werden. Der GEP/GMP-konforme Ablauf ist dabei in Abbildung 2 dargestellt.

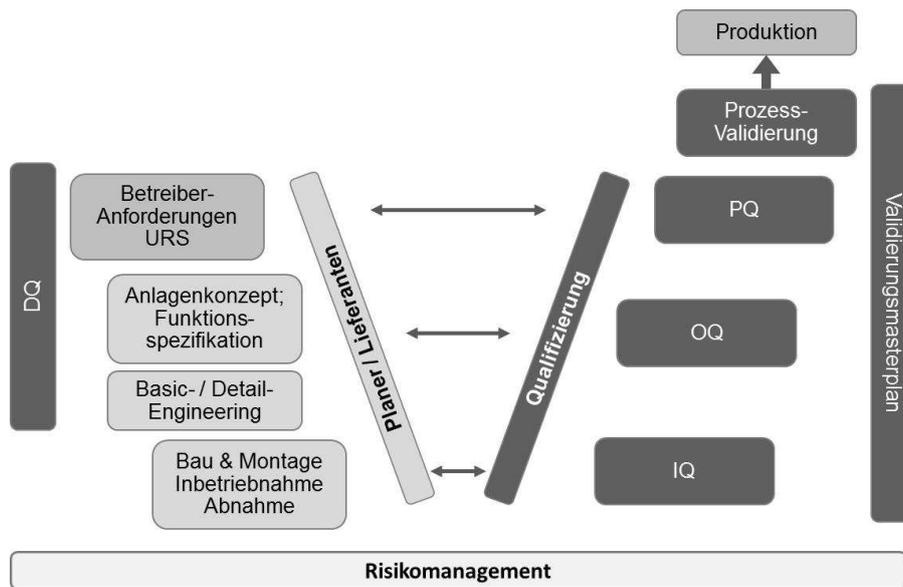


Abbildung 2: GEP/GMP-konformer Entwicklungsprozess für Produktionsanlagen

Im Folgenden werden die Schritte für eine GEP/GMP-Anlagenplanung näher beschrieben:

- Spezifikation von Anlagen – Betreiberanforderung (*User Requirement Specification* – URS),
- Qualifizierung von Produktionsanlagen/-räumen.

### 3.3.1 GMP-konforme Spezifikation von Anlagen

Um Produktionsanlagen bzw. -räume spezifizieren zu können, müssen zuallererst die Anforderungen an diese Systeme bekannt sein. Dazu sollte zu Projektanfang eine Betreiberanforderung, auch User Requirement Specification (URS) oder Lastenheft (LH), erstellt werden. In diesem Dokument werden alle Anforderung des Betreibers der Produktionsanlagen und -räume so ausführlich wie möglich spezifiziert. Nur so ist eine weitere GEP/GMP-konforme Entwicklung der Anlage möglich.

Die Betreiberanforderung ist auch das Bezugsdokument für die Qualifizierung/Validierung, da in ihr die Funktions- bzw. Leistungsparameter der Anlage spezifiziert werden, die in der Qualifizierung/Validierung getestet werden müssen. Eine Betreiberanforderung soll folgende allgemeine Punkte beinhalten:

- Projektbeschreibung,
- gesetzliche Anforderungen,
- Beschreibung des Aufstellungsortes,
- Anforderungen an die Anlagendokumentation.

Des Weiteren sollen die Anforderungen an die Produktionsanlagen und -räume festgelegt werden. Folgende Punkte sind z. B. zu bestimmen:

- die für die Herstellung notwendigen Prozessschritte,
- Anforderungen an diese Prozessschritte (z. B. bezüglich Heizen, Kühlen, Rühren),
- Leistungsdaten (Chargengrößen, einzuhaltende Parameter),
- die notwendigen Betriebsmittel (z. B. Stromversorgung, Prozessmedien) inklusive der Anforderungen an diese (z. B. geforderte Reinheit/Qualität der Prozessmedien),

- konstruktive Ausführung von Anlagen/Anlagenteilen (Größen, Betriebstemperaturen, Materialien, Oberflächenqualitäten, Filterklassen, Anzahl und Art von Probenahmestellen, notwendige chemische/thermische Beständigkeit gegen eingesetzte Medien, Ausführung der Verbindungen zwischen Prozessanlagen und Betriebsmitteln etc.),
- Anforderungen an Räumlichkeiten und Raumkonditionen (z. B. bezüglich relativer Feuchte, Temperatur, Partikelanzahl und -größe, Mikroorganismen),
- Anforderungen an Sicherheitseinrichtungen (z. B. Schutzklassen, Sicherheitsventile, Ex-Schutz),
- Anforderungen an Reinigung, Sterilisation, Entleerbarkeit, Belüftung und visuelle Inspektionsmöglichkeiten (z. B. für Tanks),
- Anforderungen an die Steuerung,
- Anforderungen an die Einbindung in bestehende Softwaresysteme,
- Anforderungen an Kalibrierung und Wartung,
- Anforderungen an die Dokumentation
- etc.

Bei der Festlegung von Anforderungen ist darauf zu achten, dass die Anforderungen

- ausreichend detailliert sind, damit sie auch in den weiteren Detailspezifikationen richtig umgesetzt werden können (siehe dazu auch Tabelle 1),
- einzeln aufgelistet und durchnummeriert werden, um eine Rückverfolgbarkeit in den nachfolgenden Spezifikationen und Test zu ermöglichen,
- in den nachfolgenden Qualifizierungstest überprüfbar sind, dazu müssen sie so weit wie möglich zahlenmäßig definiert sein, Toleranzbereiche müssen festgelegt werden.

Außerdem sollten alle qualitätsrelevanten Anforderungen separat gekennzeichnet werden, da nur diese in der nachfolgenden Qualifizierung/Validierung überprüft werden müssen (siehe dazu auch Tabelle 1).

Wichtig ist auch, darauf zu achten, dass sich die einzelnen Anforderungen untereinander nicht widersprechen. Bei Verweisen auf relevante Normen sollte geprüft werden, ob alle Anforderungen der Norm eingehalten werden bzw. ob sie notwendig sind (ansonsten sind gegebenenfalls Ausschlüsse zu definieren und zu begründen).

**Tabelle 1: Betreiberanforderung für einen Rührkessel (Auszug: Beispiel)**

BA Nr.	GMP-relevant	Anforderung
1	GMP	Volumen Ansatztank: 5 m <sup>3</sup> Nutzinhalt: mind. 4200 l
2	GMP	Tankdeckel geflanscht, kippbar mit Gelenk
3	GMP	Max. mögliche Betriebstemperatur: 20 bis 140 °C (± 1 °C)
4	GMP	Doppelmantel zur Heizung/Kühlung mit Anschlüssen (Tri-Clamp) an Heiz-, Kühlsystem
5	GMP	Ansatztank steht auf Wiegedosen mit einer Genauigkeit ± 1,5 %

BA Nr.	GMP-relevant	Anforderung
6	GMP	Rührwerk mit Motor: Drehzahl bis 1400 U/min (stufenlos regelbar)
7	GMP	Produktberührte Oberflächen: AISI 316L (1.4404/1.4435) oder gleichwertig, mechanisch & elektropoliert; Oberflächenrauigkeit Ra < 0,8 µm Delta-Ferrit-Gehalt: < 3 %
8	GMP	Folgende automatische Funktionen sind zu gewährleisten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• automatische Dosierung von AP-Wasser in den Tank (gewichtskontrolliert)</li> <li>• Rühren des Tankinhalts</li> <li>• Aufheizen des Tankinhalts auf max. 140 °C</li> <li>• Abkühlen des Tankinhalts auf mind. 20 °C</li> <li>• Produkttransfer zur Abfüllanlage (z. B. über Pumpe)</li> <li>• Entleeren des Ansatztanks</li> <li>• Spülen/Reinigung mittels cleaning in place (CIP) (CIP-Lösung kann im Ansatztank angesetzt werden)</li> <li>• Sterilisation mittels sterilization in place (SIP) (über Reinstdampfsystem)</li> </ul>

### 3.3.2 Qualifizierung und Validierung in der Produktion

#### 3.3.2.1 Einführung und rechtlicher Hintergrund

Für Medizinproduktehersteller bzw. -Inverkehrbringer ist die Etablierung eines QM-Systems notwendig, um eine Zulassung und damit die Erlaubnis zum Inverkehrbringen ihres Medizinprodukts zu erhalten. Im deutschsprachigen Raum gilt dafür die harmonisierte Norm DIN EN ISO 13485:2010-01 [9] als Standard der Vorschriftenlage. In den USA definiert der *Code of Federal Regulations* (21 CFR 820 – *Quality System Regulation*) [5] die Anforderungen an die Etablierung eines QM-Systems für Medizinprodukte. In beiden Regelwerken ist auch die Validierung von Produktionsanlagen und -räumen zur Herstellung von Medizinprodukten gefordert.

Durch die Validierung eines Produktionsprozesses soll dokumentiert nachgewiesen werden, dass ein vorab definierter Produktionsprozess fähig ist, ein spezifikationskonformes Produkt – d. h. ein sicheres Medizinprodukt mit gleichbleibender, definierter Qualität – herzustellen. (Anmerkung: Diese geforderte Produktqualität wird im Rahmen der Produktentwicklung in den Produktspezifikationen festgelegt.)

Der Begriff Validierung ist dabei als Überbegriff für die folgenden Prozesse zu sehen:

- Qualifizierung von Produktionsanlagen/Produktionsräumen,
- Validierung der computerisierten Systeme,
- Prozessvalidierung,
- Reinigungsvalidierung,
- Methodvalidierung.

In der Qualifizierung werden die einzelnen Produktionsanlagen und die Produktionsräume überprüft. In der Prozessvalidierung wird die standardisierte Fertigungsmethode auf Einhaltung der

Anforderungen überprüft. Auch alle computerisierten Systeme, die zur Steuerung bzw. Überwachung von qualitätsrelevanten Produktionsparametern und zur Archivierung der qualitätsrelevanten Produktionsdaten eingesetzt werden, sind zu validieren.

Prozesse zur Reinigung (bzw. Sterilisation) von Medizinprodukten sind zu validieren, wenn der Erfolg der Reinigung bzw. Sterilisation nicht auf andere Art getestet werden kann. Hier spricht man von der Reinigungsvalidierung. Ebenso sind analytische Methoden, die z. B. zur In-Prozess- bzw. Endproduktkontrolle oder im Zuge der Wareneingangsprüfungen eingesetzt werden, zu validieren, wenn die Produktqualität nicht direkt geprüft (verifiziert) werden kann. Hier spricht man von Methodvalidierung.

In Abbildung 3 sind die beschriebenen Prozesse und ihre Zusammenhänge grafisch dargestellt.

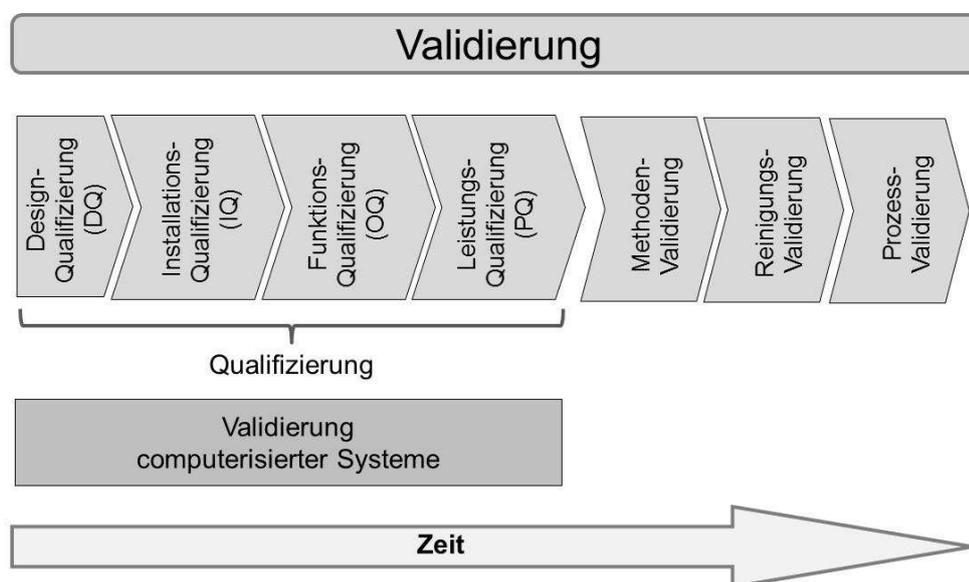


Abbildung 3: Überblick Validierungs-/Qualifizierungsablauf

Die Durchführung der Validierung für Medizinprodukte wird in Leitfäden (*Guidelines* bzw. *Guidance*-Dokumenten) näher beschrieben. International relevante Dokumente sind dabei z. B. die *Guideline* der amerikanischen Gesundheitsbehörde *Food and Drug Administration (FDA)* über Prozessvalidierung [10], das *Guidance*-Dokument der FDA bezüglich Softwarevalidierung [11] sowie die *Guideline* der *Global Harmonization Task Force (GHTF)* bezüglich Prozessvalidierung [12].

Im verwandten Arzneimittelbereich gibt es einige Leitfäden [13], [14], Gesetze [6] und Publikationen [15], die die Umsetzung der Validierung ausführlich beschreiben, und für Medizinproduktehersteller als Umsetzungshilfen nützlich sein können.

In der DIN EN ISO 13485 [9] findet man in Kapitel 7.3 „Design und Entwicklung“ die Begriffe Validierung bzw. Verifizierung. Die Design- und Entwicklungsvalidierung bezieht sich jedoch auf das Medizinprodukt selbst und muss von der Validierung im Produktionsbereich getrennt betrachtet werden. Die Designvalidierung sollte jedoch mit Medizinprodukten durchgeführt werden, die auf qualifizierten Anlagen und mit einem validen Herstellprozess erzeugt wurden.

### **3.3.2.2 Definition von Qualifizierung, Verifizierung und Validierung**

In der Literatur finden sich für die Begriffe Verifizierung, Validierung und Qualifizierung je nach Kontext unterschiedliche Definitionen. Für dieses Kapitel sind die Begriffe daher für die Medizinprodukteherstellung folgendermaßen definiert:

#### **Qualifizierung**

Qualifiziert werden Herstellenanlagen und Analysegeräten, die bei der Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden. Qualifizierung ist „Teil der Validierung und umfasst alle Maßnahmen, mithilfe derer nachgewiesen und dokumentiert wird, dass sämtliche die Produktqualität beeinflussenden Räumlichkeiten, Ausrüstungen oder Hilfssysteme sachgemäß angelegt oder installiert sind, ordnungsgemäß funktionieren und tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Sie umfasst insbesondere die Designqualifizierung, die Installationsqualifizierung, die Funktionsqualifizierung und die Leistungsqualifizierung“ [6].

Im Zuge einer Qualifizierung wird also in aufeinanderfolgenden Phasen dokumentiert überprüft, ob Anlagen, Räumlichkeiten, Versorgungssysteme bzw. Analysengeräte zur Herstellung bzw. Überprüfung von Medizinprodukten entsprechend geplant/designed, geeignet, installiert bzw. aufgestellt sind, und ob sie entsprechend funktionieren und die gewünschte Leistung erbringen. Dazu werden in sogenannten Qualifizierungsplänen die entsprechenden Prüfungen inklusive der Akzeptanzkriterien definiert. Danach wird geprüft und das Ergebnis der Prüfung – z. B. im Qualifizierungsbericht – dargestellt.

Die einzelnen Prüfungen in den Qualifizierungsphasen – z. B. die Überprüfung in der Designqualifizierung, ob das Pflichtenheft die Anforderungen des Lastenhefts erfüllt – entsprechen oft einer Prüfung gegen eine Spezifikation, also einer Verifizierung. Diese Begriffe gehen hier Hand in Hand. Im Bereich der Medizinprodukteherstellung hat sich dennoch der Überbegriff Qualifizierung durchgesetzt.

Beispiel: Installationsqualifizierung- Prüfpunkt R&I-Check:

Ist eine Verifizierung (d. h. Prüfung), ob die eingebauten Komponenten/Rohrleitungen dem Spezifikationsdokument „Rohrleitungs- und Instrumentierungsdiagramm“ entsprechen.

#### **Verifizierung**

Verifizierung ist die Bestätigung durch einen objektiven Nachweis, dass die Anforderungen erfüllt werden [16] (d. h. Prüfen gegen eine Spezifikation). Im Zuge einer Verifizierung wird also durch Testen eines Objekts nachgewiesen, dass das Objekt die festgelegten Anforderungen/Spezifikationen erfüllt (Tabelle 2 und Tabelle 3).

**Tabelle 2: Verifizierung in der Planungsphase (Beispiel)**

Anforderung (definiert im Lastenheft)	Testobjekt: Planungsdokument	Verifizierung
Material für produktberührte Oberflächen: Edelstahl = AISI 316L (1.4404/1.4435) oder höherwertig	Detailzeichnung Bauteil (z. B. Pumpe)	Dokumentierte Überprüfung der Detailzeichnung: Material der produktberührten Oberflächen der Pumpe ist als AISI 316L oder höherwertig spezifiziert

**Tabelle 3: Verifizierung in der Installationsphase (Beispiel)**

Anforderung (definiert im Datenblatt bzw. R&I)	Testobjekt: Anlage vor Ort	Verifizierung
Einbauort/Einbaulage: Temperatursensor	Eingebauter Temperatursensor	Dokumentierte Überprüfung des korrekten Einbaus des Temperatursensors gemäß R&I bzw. Datenblatt

Der Begriff Verifizierung wird auch in der Designphase eines Medizinprodukts verwendet. Im Zuge der Verifizierung wird dort durch einen dokumentierten Test überprüft, ob alle Anforderungen an das Medizinprodukt (*Design Input* z. B. im Pflichtenheft) in die Detailspezifikationen (*Design Output* wie z. B. Konstruktionszeichnungen) übernommen wurden. In der Medizinprodukteentwicklung wird der Begriff Qualifizierung jedoch nicht verwendet.

### **Validierung (Prozess-, Computer-, Methodvalidierung)**

Validierung ist ein „dokumentierter Nachweis, der ein hohes Maß an Gewissheit erbringt, dass sämtliche die Produktqualität beeinflussenden Prozesse, Methoden oder Systeme beständig Ergebnisse hervorbringen, die die im Voraus festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllen“ [6].

Für die Durchführung der Prozessvalidierung sowie für die Methodvalidierung muss die Qualifizierung der entsprechenden Herstanlagen und der eingesetzten Analysengeräte abgeschlossen sein.

Computerisierte Systeme, die qualitätsrelevante Produktionsparameter steuern bzw. überwachen und/oder Aufzeichnungen über Produktionsergebnisse speichern, sind zu validieren.

### **3.3.3 Ablauf der Qualifizierung – Qualifizierungsphasen**

Für ein neues Medizinprodukt muss die Qualifizierung der qualitätsrelevanten Herstanlagen generell vor der Prozessvalidierung bzw. der routinemäßigen Herstellung des Medizinprodukts, also „prospektiv“, erfolgen. Das Ziel der Qualifizierung ist es, dokumentiert nachzuweisen, dass die Herstanlagen und Versorgungssysteme reproduzierbar innerhalb festgesetzter Bereiche arbeiten und zu dem gewünschten Ergebnis (Produkt) führen. In Abbildung 3 ist der zeitliche Ablauf der Qualifizierung dargestellt. Folgende Phasen werden dabei für neue Anlagen/Geräte unterschieden:

- Planung der Qualifizierung,
- Designqualifizierung (DQ),

- Installationsqualifizierung (IQ),
- Funktionsqualifizierung (Operational Qualification – OQ),
- Leistungsqualifizierung (Performance Qualification – PQ),
- Abschluss der Qualifizierung.

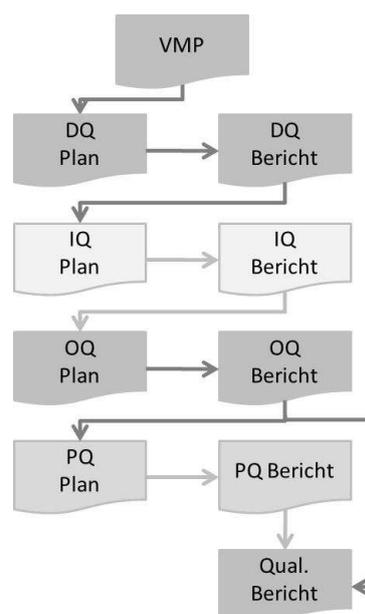
Im Zuge der Qualifizierungsplanung werden einerseits die Rahmenbedingungen für die Durchführung der Qualifizierung festgelegt, und andererseits wird der Umfang der Qualifizierung definiert. Dafür wird als Planungsdokument ein „Validierungs-/Qualifizierungsmasterplan“ erstellt.

Während der Durchführung der Qualifizierung wird in konsistenten Schritten dokumentiert nachgewiesen, dass die Anlagen entsprechend den Anforderungen geplant/ designed sind, dass sie entsprechend der Planung installiert sind, funktionieren und dass sie die gewünschte Leistung bringen.

Allen Phasen gemeinsam ist, dass phasenspezifische Qualifizierungspläne und -berichte zu erstellen sind (Abbildung 4). Diese Dokumente müssen von entsprechend qualifizierten oder befugten Personen erstellt, geprüft und genehmigt werden. Die Verantwortlichkeiten für die Erstellung, Prüfung und Genehmigung von Qualifizierungsdokumenten sowie der Prüfumfang sind im Zuge der Qualifizierungsplanung, z. B. im Validierungs-/Qualifizierungsmasterplan festzulegen.

Um die Erst- und Prüfschritte nachvollziehbar zu machen, sollen diese Dokumente, z. B. am Dokumentendeckblatt, von den entsprechenden Personen mit Datum und Unterschrift unterzeichnet werden. Um die Unterschriften eindeutig zuordnen zu können, sollte eine Unterschriftenliste geführt werden (z. B. als Anlage zum jeweiligen Qualifizierungsbericht bzw. zum Validierungs-/Qualifizierungsmasterplan).

Weiterhin ist eine sinnvolle Reihenfolge im Freigabe-Workflow einzuhalten (Erstellung vor Prüfung; Prüfung vor Genehmigung). Es ist auch zu regeln, wann Qualifizierungspläne und -berichte in Kraft treten (das kann z. B. nach der Genehmigung der Dokumente mit der letzten Unterschrift erfolgen).



**Abbildung 4: Qualifizierungsphasen/-pläne und -berichte**

In den Qualifizierungsplänen wird dabei spezifiziert, was und wie zu prüfen ist. Dabei sollen die einzelnen Prüfpunkte nummeriert werden, um eine Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten. Die Prüfpunkte müssen neben der Beschreibung der durchzuführenden Prüfung auch das entsprechende Akzeptanzkriterium enthalten (Abbildung 5).

Nr	Prüfung	Akzeptanzkriterium	Ergebnis	Entspricht Ja / Nein	Datum / Kurzzeichen	Bemerkung
1	OQ- Plan abgeschlossen	OQ Plan ist vorhanden und genehmigt	<i>n.a</i>	<i>Ja</i>	29.05.2014 BGü	Ablage: Archiv Ordner Q1
2	Überprüfung der Temperatur im Produktionsschritt A	Die Temperatur muss sich innerhalb von 5 - 8,5 °C befinden	<u>Gemessene Temperatur:</u> 6,4 °C	<i>Ja</i>	29.05.2014 BGü	---

└──────────────────────────┘
└──────────────────────────┘  
 Plan Bericht

Abbildung 5: Prüfpunkt im Qualifizierungsplan/-bericht

Tipp: Achten Sie bei der Erstellung von Qualifizierungsplänen darauf, dass die Akzeptanzkriterien auch wirklich prüfbar und messbar sind.

Beispiel: Im Zuge der IQ soll im R&I-Check geprüft werden, ob der Einbauort/die Einbaulage eines Temperatursensors gemäß den Spezifikationen (R&I, Datenblatt) erfolgt ist (Tabelle 4).

Tabelle 4: Akzeptanzkriterien/Prüfpunkt (Beispiel)

Nicht prüfbares Akzeptanzkriterium	Prüfbares Akzeptanzkriterium
Eingebauter Temperatursensor entspricht der Spezifikation	Einbauort/Einbaulage des Temperatursensors TI 001 entspricht den Vorgaben der Spezifikationen (R&I 001, Datenblatt ABC)

Die Qualifizierungspläne können erstellt werden, sobald die entsprechenden Prüfpunkte bekannt sind. Mit der Durchführung der Prüfungen (z. B. IQ-Prüfungen) darf jedoch erst begonnen werden, wenn der entsprechende Plan (z. B. IQ-Plan) erstellt, geprüft und genehmigt ist. Weiterhin sollte mit der Durchführung einer Qualifizierungsphase erst begonnen werden, wenn der Qualifizierungsbericht der vorherigen Phase abgeschlossen ist. Die Dokumentation der Qualifizierungsdurchführung kann z. B. im Qualifizierungsbericht erfolgen.

Die Qualifizierungsberichte sollen folgende Inhalte aufweisen:

- Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Prüfungen (inklusive Querverweis auf den Plan),
- gegebenenfalls die Beschreibung von Abweichungen sowie die Beurteilung ihrer Auswirkungen,
- Beschreibung von Änderungen zum Plan und ihre Begründung,
- Empfehlung zur Mängelbeseitigung (Mängelliste),

- eine formelle Freigabe für den Beginn der nächsten Qualifizierungsphase (Anmerkung: ist in der PQ nicht notwendig, wenn die Freigabe für die Validierung im Zuge des Abschlusses der Qualifizierung erfolgt).

Tipp: Achten Sie bei der Dokumentation von Ergebnissen darauf, dass diese vollständig und leserlich dokumentiert werden.

Beispiel: Vorgegebenes Akzeptanzkriterium: Die Temperatur muss sich innerhalb von 5–8,5 °C befinden (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Akzeptanzkriterien/Temperatur (Beispiel)**

<b>Falsche Dokumentation des Messwertes</b>	<b>Richtige Dokumentation des Messwertes</b>
Ja, die Temperatur befindet sich innerhalb von 5 – 8,5 °C	Gemessene Temperatur: 6,4 °C Akzeptanzkriterium erfüllt: Ja

Mängel und Abweichungen, die bei der Durchführung der Qualifizierung auftreten, können z. B. in einer Mängelliste zusammengefasst und dokumentiert werden. Es macht Sinn, diese Mängelliste als eine Beilage zum jeweiligen Qualifizierungsbericht oder zum Validierungs- bzw. Qualifizierungsmasterplan zu führen.

Kritische Mängel – also jene, die die Durchführung der nächsten Phase behindern – müssen vor Abschluss der nächsten Qualifizierungsphase behoben werden. Unkritische Mängel können offenbleiben und werden in der nächsten Phase abgeschlossen bzw. neuerlich bewertet.

Beispiel: Kritischer/unkritischer Mangel bei Installationsqualifizierung (IQ), R&I-Check:

- Anlage entspricht nicht dem R&I → kritischer Mangel, da Spezifikation nicht eingehalten wurde.
- R&I falsch – kritischer Mangel → Änderung des Spezifikationsdokuments.
- Komponenten nicht beschriftet → kritisch, wenn Funktionen in OQ dadurch beeinflusst werden könnten (z. B. manuelles Schalten von Ventilen); ansonsten unkritisch.

Für kleinere Anlagen/Geräte ist es sinnvoll, die einzelnen Qualifizierungsphasen in einem einzigen Plan bzw. Bericht zusammenzufassen. Die Phasen sowie deren zeitlich getrennte Abarbeitung und Freigabe sollten erkennbar bleiben. Der Umfang der Qualifizierung wird risikobasiert bestimmt.

### **3.3.3.1 Planung der Qualifizierung**

Im Zuge der Qualifizierungsplanung sollen einerseits die Rahmenbedingungen für die Durchführung der Qualifizierung festgelegt und soll andererseits der Umfang der Qualifizierung definiert werden. Dafür muss ein Vorgabedokument – z. B. ein Plan – erstellt werden. In der Literatur [6] wird für diesen Plan häufig die Bezeichnung Validierungsmasterplan (VMP) vorgeschlagen.

Für die Qualifizierung kann es aber durchaus sinnvoll sein, ein eigenes Planungsdokument zu erstellen (z. B. bei großen Projekten oder für große Unternehmen). Dieser Qualifizierungsmasterplan (QMP) soll eine kurze, präzise und deutliche Zusammenfassung aller durchzuführenden Qualifizierungsaktivitäten

sein und einen Überblick über alle zu qualifizierenden Anlagen geben. Darin sind die firmenspezifische Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben bezüglich Qualifizierung sowie die firmeninternen Begriffsdefinitionen darzustellen.

Ergänzend zu den Inhalten des VMP sind im QMP folgende Punkte zu beschreiben:

- Verantwortlichkeiten für und organisatorische Struktur der Qualifizierungsaktivitäten,
- zusammenfassende Darstellung der zu qualifizierenden Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung (Firma, Produktionsstätte, Gebäude, Räume, Anlagen, Medien),
- Planung und Zeiteinteilung der Qualifizierungsaktivitäten (Liste oder Matrix der Qualifizierungsprojekte mit den zu qualifizierenden Gebäuden, Anlagen, der Kontrollausrüstung sowie den zu erstellenden Dokumenten),
- Verweise auf mitgeltende Dokumente (wie z. B. Arbeitsanweisungen für die Qualifizierung),
- Verantwortlichkeiten inklusive Schnittstellen (z. B. zu Prüfungen des Lieferanten).

### **3.3.3.2 DQ, IQ, OQ, PQ**

#### **Definition Designqualifizierung (DQ)**

Die Designqualifizierung ist eine dokumentierte Verifizierung, dass das für Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung vorgesehene Design für den entsprechenden Verwendungszweck geeignet ist [13]. Im Zuge der Designqualifizierung (DQ) soll nachgewiesen werden, dass alle Anforderungen an die Anlage – also die Betreiberanforderungen – ins Anlagendesign umgesetzt wurden. Die Designqualifizierung ist also eine Überprüfung von Planungsunterlagen hinsichtlich ihrer Konformität mit den GMP- und den Betreiberanforderungen und sollte durchgeführt werden, wenn die Planung der Anlagen weitgehend abgeschlossen ist und keine großen Änderungen mehr zu erwarten sind.

Zur Durchführung der Designqualifizierung sollen unter anderem folgende genehmigte Dokumente vorhanden sein:

- Betreiberanforderung und Anforderungen an die Infrastruktur (Lüftung, Medien etc.),
- Zonenkonzept, Material- und Personalflusskonzept,
- R&I-Schema (Rohrleitungs- und Instrumentierungsschema),
- Datenblätter, technische Spezifikationen, Funktionsbeschreibungen der Anlagen bzw. der Anlagenteile,
- Konstruktionszeichnungen, Layouts,
- Funktionsspezifikation (FS) des computerisierten Systems,
- Instrumentenliste (Hardware) inklusive Instrumentierungsspezifikationen.

Typische DQ-Prüfungen sind z. B.:

- Überprüfung, ob die notwendigen Spezifikationsdokumente der Produktionsanlagen vorhanden und freigegeben sind (z. B. Pflichtenheft, R&I, Komponentenliste, FS für Computersysteme),
- Überprüfung, ob alle Anforderungen des Betreibers in den Spezifikationsdokumenten umgesetzt wurden (suitable for the intended use).

Die DQ wird mit der Erstellung des DQ-Berichts abgeschlossen. Durch den DQ-Bericht wird bestätigt, dass das Anlagendesign und die Planungsunterlagen den GMP- und Betreiberanforderungen entsprechen und keine Mängel vorliegen, die die nachfolgende IQ behindern würden.

### **Definition Installationsqualifizierung (IQ)**

Die Installationsqualifizierung ist eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so, wie sie installiert oder modifiziert wurden, mit dem genehmigten Design und den Empfehlungen des Herstellers übereinstimmen [13]. Im Zuge der Installationsqualifizierung (IQ) soll nachgewiesen werden, dass die Anlagen entsprechend der Planung installiert wurden. Daher muss sie im Zusammenhang mit der Anlageninstallation durchgeführt werden. Mit der Durchführung der IQ kann begonnen werden, nachdem der DQ-Bericht genehmigt wurde.

Typische IQ-Prüfungen sind unter anderem:

- Überprüfung, ob die notwendigen Anlagendokumente des Systemlieferanten vorhanden und gegebenenfalls freigegeben sind (z. B. Factory/Site Acceptance Test – FAT/SAT, Bedienhandbücher, Wartungsvorschläge),
- Wareneingangskontrollen, Überprüfung, ob die notwendigen Bescheinigungen oder Zertifikate über spezifizierte Qualitäten vorhanden sind (z. B. CE-Prüfzeichen, Werkstoffnachweise etc.),
- Überprüfung der korrekten Installation (z. B. R&I-Check, Aufstellungsprüfung, Überprüfung der Anschlüsse der Infrastruktur/Medien, Überprüfung der Kalibrierung),
- Überprüfung des installierten Automationssystems.

Die IQ wird mit der Erstellung des IQ-Berichts abgeschlossen. Durch den IQ-Bericht wird bestätigt, dass die Installation der Anlage/des Systems in Übereinstimmung mit den genehmigten Designunterlagen, den Spezifikationen und allen relevanten behördlichen Anforderungen erfolgt ist und keine Mängel vorliegen, die die nachfolgende OQ behindern würden.

### **Definition Operational Qualification (OQ)**

Operational Qualification ist eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so, wie sie installiert oder modifiziert wurden, im Rahmen der vorgesehenen Betriebsbereiche den Erwartungen gemäß funktionieren [13]. Im Zuge der Funktionsqualifizierung bzw. Operational Qualification (OQ) soll nachgewiesen werden, dass die Anlagen entsprechend der Planung funktionieren. Mit der Durchführung der OQ kann begonnen werden, nachdem der IQ-Bericht genehmigt wurde.

Typische OQ-Prüfungen sind unter anderem:

- Überprüfung, ob die notwendige Betriebsdokumentation vorhanden und gegebenenfalls freigegeben ist (z. B. Herstellvorschriften),
- Überprüfung, ob die notwendigen Arbeitsanweisungen (für Bedienung, Reinigung, Wartung/Instandhaltung und Kalibrierung der Anlage) vorhanden und geschult sind,
- Überprüfung der Kalibrierdokumentation für qualitätsrelevante Messinstrumente, bevor mit der Aufzeichnung von OQ-Daten begonnen wird,
- Tests von kritischen Prozessschritten, Parametern, Alarmen, Verriegelungen (gegebenenfalls ermittelt durch die Risikoanalyse),
- Tests von kritischen Funktionen (gegebenenfalls ermittelt durch eine Risikoanalyse),
- Alarm- und Stresstests.

Die OQ wird mit der Erstellung des OQ-Berichts abgeschlossen. Durch den OQ-Bericht wird bestätigt, dass die Anlage im Rahmen der vorgesehenen Arbeitsbereiche wie spezifiziert arbeitet und keine Mängel vorliegen, die die nachfolgende PQ behindern würden.

### **Definition Performance Qualification (PQ)**

Performance Qualification ist eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so, wie sie miteinander verbunden wurden, auf der Grundlage der genehmigten Prozessmethode und Produktspezifikation effektiv und reproduzierbar funktionieren [13]. Die Leistungsqualifizierung bzw. Performance Qualification (PQ) von Prozessanlagen beinhaltet Leistungstests mit Produktionsmaterial, Ersatzmaterial oder simulierten Produkten. Für diese Tests werden Akzeptanzkriterien definiert, die auf der Grundlage der genehmigten Prozessmethode und den verfahrenstechnischen Anforderungen an die Anlage entwickelt werden. Die Leistungstests sollten – wenn möglich – die oberen und unteren Betriebsgrenzen mit einschließen. Mit der Durchführung der PQ kann begonnen werden, nachdem der OQ-Bericht genehmigt wurde.

Typische PQ-Prüfungen sind unter anderem:

- Leistungstests gemäß Prozessvorgaben,
- Monitoring, Regelkarten, SPC.

Eine PQ kann gegebenenfalls auch gemeinsam mit der Prozessvalidierung durchgeführt werden. Die PQ wird mit der Erstellung des PQ-Berichts abgeschlossen. Durch den PQ-Bericht wird bestätigt, dass das System über einen längeren Zeitraum gleichbleibend und reproduzierbar innerhalb der vorgegebenen Bereiche arbeitet und spezifikationskonforme Produktqualität liefert und keine Mängel vorliegen, die die nachfolgende Validierungsphasen, bzw. bei Medien den Betrieb der Anlage, behindern würden.

### **3.3.3.3 Abschluss der Qualifizierung – Qualifizierungsabschlussbericht (QBA)**

Als Antwort auf den Validierungs- bzw. Qualifizierungsmasterplan soll ein abschließender Bericht erstellt werden – der Qualifizierungsabschlussbericht (QAB). Dieser QAB soll folgende Punkte enthalten:

- zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aller zu qualifizierenden/validierenden Einrichtungen, Anlagen, Ausrüstungen und Prozesse,
- Planung und Zeiteinteilung,
- Änderungen/Abweichungen,
- Abschluss der Mängelliste,
- formaler Abschluss der Qualifizierungsaktivitäten.

### **3.3.4 Risikobasierte Qualifizierung**

In der DIN EN ISO 13485 [9] und im 21 CFR 820 [5] ist gefordert, dass alle Prozesse der Produktion sowie der Dienstleistungserbringung zu validieren sind, deren Ergebnis nicht durch nachfolgende Erfassung oder Messung verifiziert werden kann. Dieser Satz gilt also vornehmlich für die Prozessvalidierung. Für die Qualifizierung, die auch Verifizierungstests beinhaltet, bedeutet dies, dass im Medizinproduktebereich alle Herstellenanlagen, Medien und Produktionsräume unter GEP/GMP-

Kriterien getestet (qualifiziert) werden müssen, die Einfluss auf qualitätsrelevante Parameter des Produkts haben könnten.

Die Beurteilung, welche Systeme zu qualifizieren sind (Qualifizierungsumfang), ist die erste Stufe in einem risikobasierten Qualifizierungsansatz. In der zweiten Stufe ist nachfolgend für alle qualifizierungsrelevanten Systeme die Qualifizierungstiefe zu bestimmen. Der risikobasierte Ansatz für die Qualifizierung ist also zweistufig aufgebaut und wird im Folgenden beschrieben.

#### **3.3.4.1 Bestimmung des Qualifizierungsumfanges – Impact Assessment**

Am Beginn der Qualifizierung stellt sich als erste Frage, welche Prozessanlagen überhaupt zu qualifizieren sind. Diese Beurteilung erfolgt auf Systemebene und wird auch als *Impact Assessment (IA)* bezeichnet. Im IA wird der Einfluss der Prozessanlagen auf die Qualität bzw. die Sicherheit des Medizinprodukts bewertet, und die Systeme werden in kritische und nicht kritische eingeteilt. Dazu sollten alle Herstanlagen, Versorgungssysteme/Medien, Produktionsräume und Geräte, die für die Herstellung des Medizinprodukts bzw. seiner Komponenten verwendet werden, aufgelistet werden. Danach kann beurteilt werden, ob die Anlagen einen Einfluss auf ein kritisches Qualitätsattribut der herzustellenden Komponente/des herzustellenden Medizinprodukts haben und damit die Qualität bzw. die Sicherheit des fertigen Medizinprodukts beeinflussen können.

Anlagen und Systeme mit Qualitätseinfluss müssen qualifiziert werden, wobei die Tiefe der Qualifizierung durch eine weitere Risikoanalyse definiert wird. Die kritischen Qualitätsattribute (cQA) des Produkts entsprechen dabei den qualitativen und quantitativen Merkmalen eines Medizinprodukts (z. B. Sterilität – siehe nachfolgendes Beispiel).

Beispiel: Kritische Qualitätsattribute (qualitative und quantitative Merkmale = cQA) einer Vakuumflasche

- Material: Glas
- Größe: 250 ml
- steril
- pyrogenfrei
- etc.

(mit der Zweckbestimmung: zum Aderlass, zur Reinfusion)

Die Festlegung des Qualifizierungsumfanges mittels *Impact Assessment* kann z. B. anhand folgender Fragestellungen durchgeführt werden (wobei diese Liste produkt-/branchenspezifisch ergänzt werden sollte):

- Stellt die Anlage ein Medizinprodukt/eine Komponente mit einem kritisches Qualitätsattribut her?
- Kann die Anlage ein kritisches Qualitätsattribut beeinflussen?
- Kontrolliert die Anlage die Einhaltung von kritischen Qualitätsattributen – In-Prozess-Kontrollen (IPK), Endproduktkontrollen (EPK)?
- Hat die Anlage Einfluss auf die Reinigung oder Sterilisation des Medizinprodukts?
- Werden von der Anlage qualitätsrelevante Prozessdaten, Daten zur Rückverfolgbarkeit, Daten zur Produktbeurteilung erzeugt und/oder elektronisch verarbeitet?

Ist eine Frage für eine Anlage mit „Ja“ zu beantworten, so ist diese als qualifizierungsrelevant einzustufen. Das Impact Assessment sagt jedoch noch nichts über den Umfang der Qualifizierung (den Umfang der durchzuführenden Prüfungen) aus.

Ist eine Anlage nicht kritisch, hat sie also keinen Einfluss auf die Qualität bzw. die Sicherheit eines Medizinprodukts, so ist sie nach GEP-Standards zu planen und zu errichten und im Zuge der Inbetriebnahme (commissioning) durch Abnahmetests (z. B. FAT/SAT) zu prüfen.

Das Impact Assessment sollte im Zuge der Qualifizierungsplanung (QMP) durchgeführt werden.

### 3.3.4.2 Bestimmung der Qualifizierungstiefe

Ist eine Anlage/ein System im Impact Assessment (IA) als qualifizierungsrelevant eingestuft worden, so ist in einer zweiten Risikoanalyse die Qualifizierungstiefe zu definieren. Dazu hat sich folgende Vorgehensweise als effektiv und umfassend erwiesen:

- Definition der Prozessparameter/Einflussgrößen der Anlage/des Systems, die die Qualität des herzustellenden Produkts beeinflussen können,
- Ermittlung und Bewertung der Risiken, die diese Prozessparameter/Einflussgrößen negativ beeinflussen können, und Festlegung von Kontrollmaßnahmen.

#### Definition der Prozessparameter bzw. Einflussgrößen

Damit ein Produkt hergestellt werden kann, das die kritischen Qualitätsattribute erfüllt, müssen während der Produktion definierte Parameter der Anlagen/Systeme eingehalten werden. Diese Parameter werden oft auch als kritische Prozessparameter (CPP) bezeichnet. Falls diese kritischen Prozessparameter bei der Produktion nicht eingehalten werden, ist es nicht sichergestellt, dass das Medizinprodukt seine kritischen Qualitätsattribute erfüllt und es für den Anwender/Patienten zu keinem Schaden kommen kann.

Auf der Stufe des Impact Assessment wurden die kritischen Qualitätsattribute (cQA) des Produkts und damit die einzuhaltenden „Output-Parameter“ in der Produktion festgelegt (z. B. Sterilität der Vakuumflasche). Im nächsten Schritt müssen alle kritischen Prozessparameter der Anlage/des Systems ermittelt werden, die auf diese cQA negativen Einfluss nehmen können (siehe Abbildung 6). Diese „Input-Parameter“ müssen von den Anlagen/Systemen in der Produktion eingehalten bzw. erfüllt werden, was im Rahmen der Qualifizierung dokumentiert überprüft wird.

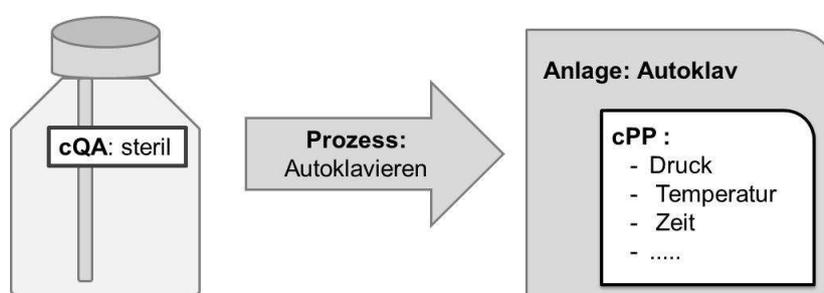


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen kritischen Produkt- (cQA)- und Prozessparametern (cPP)

Um den notwendigen Umfang für die Qualifizierung von Anlagen/Systemen festlegen zu können, wird im nächsten Schritt eine Risikoidentifikation und -analyse durchgeführt, um systematisch alle Einflussgrößen (Risiken) zu erkennen, die die CPP negativ beeinflussen können.

### Risikoidentifikation und -analyse

Im Zuge der Risikoidentifikation werden folgende Fragestellungen betrachtet (siehe auch Abbildung 7):

- Welche Fehler können in der Anlage/im System auftreten?
- Welche Fehlerursachen können den Fehler auslösen?
- Welche Auswirkung/Fehlerfolge kann der Fehler haben?

Im Zuge der Risikoanalyse wird nachfolgend beurteilt, welche Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten des Fehlers (bedingt durch seine Ursache) bzw. für die Entdeckung des Fehlers in der Anlage/im System (z. B. durch In-Prozess-Kontrollen) vorliegen. Des Weiteren wird die Bedeutung der Auswirkungen des Fehlers beurteilt.



Abbildung 7: Risikoidentifizierung und Risikoanalyse in der Anlagenqualifizierung

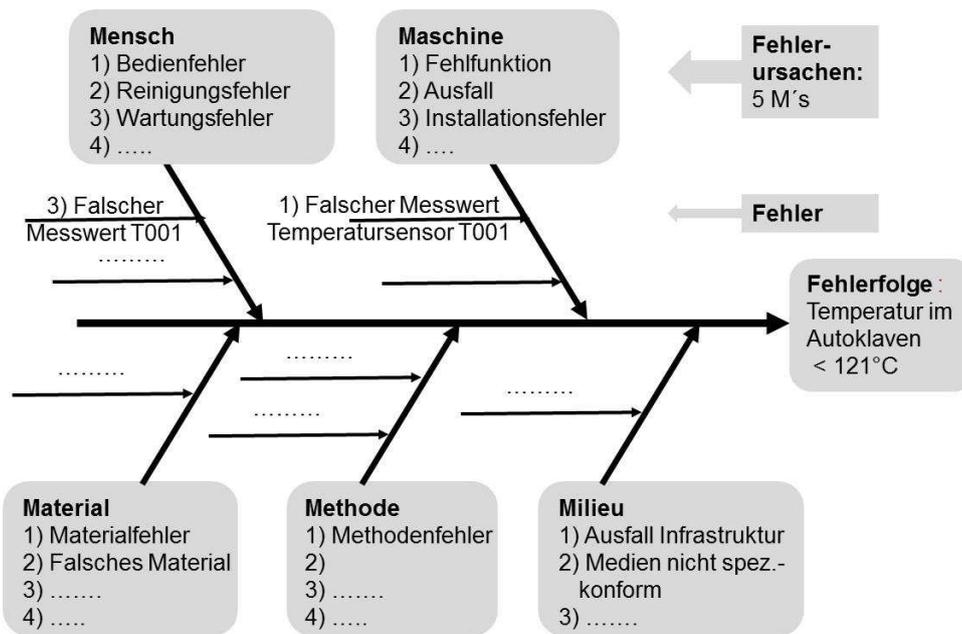
Für die Identifikation und Analyse der Risiken wird im Medizinproduktebereich vorwiegend die Methode der FMEA verwendet. Für die Anlagenqualifizierung wird im ersten Schritt der FMEA untersucht, welche Fehler in der Anlage/im System auftreten können und welche Auswirkungen/Fehlerfolgen dieser Fehler haben kann und durch welche Fehlerursache(n) der Fehler ausgelöst werden kann. Dabei ist jeder Fehler unabhängig zu betrachten [17].

Um die Risikoidentifizierung und -analyse schnell und umfassend durchführen zu können, hat es sich bewährt, die FMEA mit der grafischen Methode des Ishikawa-Diagramms zu kombinieren.

### Risikoidentifikation mittels Ishikawa-Diagramm

Damit die FMEA und das Ishikawa-Diagramm umfassend kombiniert werden können, muss das klassische Ishikawa-Diagramm gemäß Abbildung 8 modifiziert werden.

Ausgehend von einer Fehlerfolge, die am rechten Ende der „Hauptgräte“ dargestellt ist, werden über die Ursachengruppen der „5 M“ – Mensch, Maschine, Material, Methode, Milieu – und zugehörigen Detailursachen die möglichen Fehler ermittelt (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8: Risikoidentifizierung mittels Ishikawa- Diagramm**

Im ersten Schritt der Risikoidentifikation müssen dafür alle kritischen Fehlerfolgen definiert werden, die Einfluss auf die Produktqualität haben können. Die Fehlerfolgen entsprechen der Nichteinhaltung der Spezifikation der kritischen Prozessparameter (siehe Tabelle 6).

Ausgehend von diesen Fehlerfolgen kann die Risikoidentifikation mittels Ishikawa-Diagramme sehr gezielt erfolgen, wobei man sich wirklich nur auf die relevanten Risiken konzentriert und damit viele Diskussionen und Zeit spart.

**Tabelle 6: Definition der Fehlerfolgen (Beispiel)**

cQA-Vakuumflasche	CPP-Autoklav	Mögliche Fehlerfolgen (beim Autoklavieren)
Glasflasche ist steril	Temperatur im Autoklav = min. 121 °C	Temperatur im Autoklav < 121 °C
	Druck im Autoklav = min. 1 bar	Druck im Autoklav < 1 bar
	Sterilisationszeit = min. 20 min	Sterilisationszeit < 20 min

TIPP: Um bei der Risikoidentifikation und Risikobewertung Zeit zu sparen und um sich auf die wirklich relevanten Risiken konzentrieren zu können, hat es sich als praktikabel erwiesen, in der Risikoidentifikation von der Fehlerfolge auszugehen. Dabei werden zuerst alle Fehlerfolgen des zu betrachtenden Systems (Prozess, Produkt, Equipment etc.) ermittelt und bewertet.

Nur für die Fehlerfolgen, die eine Bedeutung für das zu betrachtende System haben (z. B.  $B \neq 1$ ), werden im Anschluss – z. B. mittels Ishikawa-Diagramm – die korrespondierenden Fehler/Fehlerursachen ermittelt.

Die wesentlichen Vorteile dieser strukturierten Fehlersuche sind folgende:

- umfassende Fehlersuche, da wirklich alle qualitätsbeeinflussenden Parameter (CPP) (durch Vorgabe der Fehlerfolgen) bzw. alle Einflussfaktoren (über die 5 M des Ishikawa-Diagramms) untersucht werden,
- bessere Übersicht bei der Fehlersuche durch grafische Darstellung,
- Zeitersparnis, da über das Ishikawa-Diagramm nur die relevanten Fehler (qualitätsbeeinflussende, gegebenenfalls sicherheitsrelevante) gesucht werden,
- Vermeidung von unnötigen Diskussionen (z. B.: „Ist das ein Fehler oder eine Ursache?“) und damit höhere Effektivität.

Nach erfolgter Identifikation werden die Fehler/Folgen/Ursachen in ein FMEA-Formblatt übertragen. BEACHTET: Es gibt hilfreiche Softwaretools, die Ishikawa-Diagramme und FMEAs simultan erstellen können.

In der FMEA kann die Bewertung der Risiken erfolgen, und es können Maßnahmen zur Risikobeherrschung definiert werden.

### **Bewertung der Risiken**

Die Bewertung der ermittelten Risiken wird im Bereich der Anlagenqualifizierung anhand folgender Kriterien durchgeführt:

- der Auftretenswahrscheinlichkeit des Fehlers (A) bedingt durch seine Ursache,
- der Entdeckungswahrscheinlichkeit des Fehlers (E) in der Anlage/im System,
- Bedeutung der Fehlerfolge (B).

Die FMEA ist eine quantitative Risikoanalyse. Bei der Bewertung der Risiken in der Anlagenqualifizierung werden der Auftretenswahrscheinlichkeit (A) und Entdeckungswahrscheinlichkeit (E) des Fehlers sowie der Bedeutung der Fehlerfolge (B) Zahlenwerte zugeordnet.

Außerdem muss die Bewertung dieser Kriterien unabhängig voneinander erfolgen und sollte auf vordefinierten Standards/Zahlenwerten beruhen.

Die Bewertungskataloge für A, B und E müssen vom Medizinproduktehersteller selbst definiert werden. Dabei soll neben der Definition der Zahlenwerte auch eine Beschreibung ihrer Bedeutung gemacht werden.

Für die Bewertung wird in der Automobilindustrie oft eine Skala von 1 bis 10 verwendet [17]. Für den Medizinproduktebereich hat sich eine drei- bis fünfstufige Skala als ausreichend erwiesen.

Bei den Bewertungskriterien ist auch darauf zu achten, dass einer hohen Auftretenswahrscheinlichkeit eine hohe Bewertung (z. B.  $A = 5$ ) zugeordnet wird. Bei der Entdeckungswahrscheinlichkeit verhält es sich genau umgekehrt. Hier ist einer hohen Entdeckungswahrscheinlichkeit ein niedriger Zahlenwert zuzuordnen (z. B.  $E = 1$ ).

**MERKE:** Die Zahlenwerte für die Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit sind gegenläufig.

In die Anlagenqualifizierung wird – im Gegensatz zur Produktentwicklung – auch die Entdeckungswahrscheinlichkeit (E) des Fehlers bei der Bewertung des Risikos mit in Betracht gezogen. Das macht Sinn, da man im jeweiligen Produktionsschritt die Möglichkeit hat, Kontrollmaßnahmen zu definieren, die

- das Auftreten eines Fehlers frühzeitig erkennen und durch entsprechende Steuerung/Regelung der Anlage das Auftreten des Fehlers vermeiden helfen (In-Prozess-Kontrollen) sowie
- fehlerhafte (Zwischen-)Produkte sofort erkennen und aus dem Fertigungsprozess ausscheiden – Kontrollen: in Ordnung (iO)/nicht in Ordnung (niO).

### Beurteilung der Risiken

In der FMEA wird für die Beurteilung eines Risikos die Risikoprioritätszahl (RPZ) ermittelt. Dazu werden die drei Faktoren A – Auftretenswahrscheinlichkeit bzw. E – Entdeckungswahrscheinlichkeit und B – Bedeutung miteinander multipliziert. Dabei gilt, je höher der Zahlenwert der RPZ, desto höher das Risiko (RPZ = 1, niedriges Risiko; RPZ = 125, hohes Risiko).

MERKE:  $RPZ = A \times B \times E$

(Risikoprioritätszahl = Auftretenswahrscheinlichkeit x Bedeutung x Entdeckungswahrscheinlichkeit)

Die RPZ gilt als Kennzahl dafür, ob ein Risiko ausreichend kontrolliert ist. Befindet sich die RPZ über einem vorab definierten Grenzwert, so gilt das Risiko als nicht ausreichend kontrolliert, und es müssen Maßnahmen zur Reduktion des Risikos definiert werden. Dazu muss zuerst festgelegt werden, ab wann ein Risiko nicht mehr akzeptabel ist. Diese Festlegung ist unternehmensspezifisch zu treffen. In der FMEA wird dazu z. B. ein Grenzwert (eine bestimmte Zahl) für die Akzeptanz des Risikos festgelegt.

Durch die numerische Darstellung des akzeptablen Risikos geht allerdings Information verloren. Risiken mit der gleichen RPZ können unterschiedliche Auswirkungen auf die Produktsicherheit bzw. Produktqualität haben.

BEISPIEL:  $RPZ = 24$

**Risiko 1:**  $B = 4, A = 3, E = 2 \rightarrow$  Einfluss auf Produktsicherheit bzw. Produktqualität hoch

**Risiko 2:**  $B = 2, A = 3, E = 4 \rightarrow$  Einfluss auf Produktsicherheit bzw. Produktqualität niedrig

Daher kann es sinnvoll sein, einen „Zwischenbereich“ zu definieren, in dem – bei einer hohen Bedeutung der Fehlerfolge und damit gegebenenfalls einem nicht akzeptablen Risiko bezüglich Produktsicherheit bzw. Produktqualität – das Risikomanagementteam entscheidet, ob das Risiko akzeptabel ist, oder ob Maßnahmen zur Risikominderung getroffen werden müssen (siehe Abbildung 9, rechter Teil).

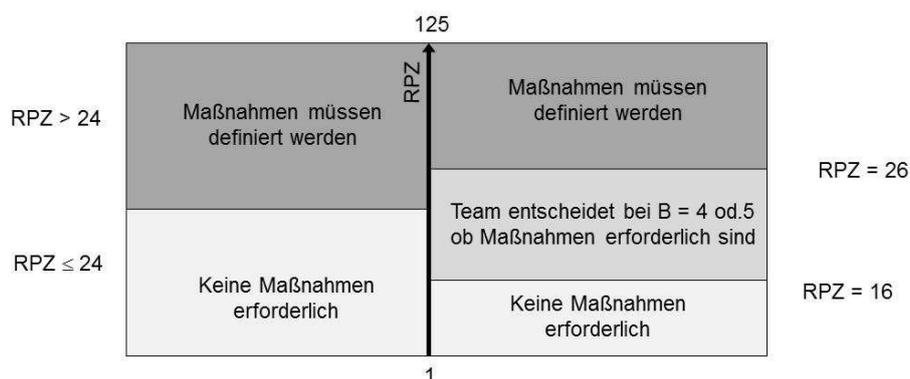


Abbildung 9: Grenzwerte für einen fünfstufigen Bewertungskatalog

Weiterhin ist es auch möglich, dass ein Risiko über dem Grenzwert liegt (z. B.  $RPZ = 25$ ), obwohl die Folge keinen Einfluss auf die Produktqualität hat (z. B.  $B = 1$ ). Um dem Rechnung zu tragen, ist es sinnvoll, neben der Definition von Grenzwerten noch Zusatzregeln aufzustellen, wie:

- Für kritische Risiken muss eine gesonderte Betrachtung erfolgen, auch wenn die  $RPZ$  unter dem Grenzwert liegt. Es muss beurteilt werden, ob trotzdem Maßnahmen zur Risikoreduzierung notwendig sind (siehe Bild 2.11, rechter Teil).
- Für unkritische Risiken (z. B.  $B = 1$ ) müssen nicht unbedingt Maßnahmen gesetzt werden, auch wenn die  $RPZ$  über dem Grenzwert liegt.

Auch die Schritte der Risikobewertung und Risikobeurteilung werden in das FMEA-Formblatt eingetragen (siehe Abbildung 10).

Ursache	A	Fehler	E	Folge	B	Maßnahme	RPZ
Montagefehler	3	Undichtheit Rohrverbindung	1	Produkt-kontamination	5	IQ-Prüfung (Drucktest)	15

Abbildung 10: FMEA-Formblatt (einstufig)

### Risikobeherrschung

Wenn sich die  $RPZ$  über einem vorab definierten Grenzwert befindet, so gilt das Risiko als nicht ausreichend kontrolliert, und es müssen Maßnahmen zur Beherrschung des Risikos definiert werden. Dabei müssen folgende Fragestellungen betrachtet werden:

- Was kann man tun, um zu hohe Risiken zu vermeiden oder zu vermindern?
- Ist das verbleibende (Rest-)Risiko akzeptabel oder sind weitere Maßnahmen notwendig?
- Sind durch Maßnahmen neue Risiken aufgetreten?

Maßnahmen zur Risikoreduktion können sich dabei auf die Verringerung der Auftretenswahrscheinlichkeit (Vorbeugungsmaßnahmen, Korrekturmaßnahmen) bzw. der Entdeckungswahrscheinlichkeit (Kontrollmaßnahmen) beziehen.

Alle getroffenen Maßnahmen zur Risikoreduzierung werden in das FMEA-Formblatt eingetragen (siehe Tabelle 7). In Tabelle 7 ist eine zweistufige FMEA dargestellt. Prinzipiell kann für die Qualifizierung auch eine einstufige FMEA verwendet werden.

In einer einstufigen FMEA werden nach dem Auffinden von Fehler, Folge und Ursache entsprechende Maßnahmen zur Risikoreduktion definiert, und danach wird die Risikobeurteilung durchgeführt. Die Definition von Maßnahmen erfolgt so lange, bis die RPZ unter dem festgelegten Grenzwert liegt, das verbleibende (Rest-)Risiko also akzeptabel ist.

BEACHTET: Ein Hersteller kann das „akzeptable Risiko“ nicht beliebig festlegen, sondern muss das Risiko „so gering wie mit vertretbarem Aufwand möglich“ festlegen. Erhöhte Kosten sind kein Argument, primäre risikomindernde Maßnahmen zu realisieren.

Bei der zweistufigen FMEA wird eine zusätzliche Risikobeurteilung vor der Definition von Maßnahmen durchgeführt – es gibt also eine zweite Beurteilung der Risikoprioritätszahlen. Durch die erste Beurteilung soll ermittelt werden, ob ein Risiko überhaupt kritisch ist. Nur für kritische Risiken müssen dann Maßnahmen definiert werden, so lange, bis das verbleibende (Rest-)Risiko akzeptabel ist.

Die zweistufige FMEA ist zwar in der Durchführung ein wenig aufwendiger, hat jedoch den Vorteil, dass nur Maßnahmen festgelegt werden, die für die Risikoreduktion wirklich wirksam sind.

Maßnahmen in der Qualifizierung können z. B. sein:

- Prüfungen im Zuge der Qualifizierung (DQ, IQ, OQ, PQ),
- Einführung zusätzlicher Qualitätsprüfungen (z. B. IPK, EPK),
- Änderung im Anlagendesign (als *worst case*),
- Einführung zusätzlicher Punkte im Zuge der vorbeugenden Wartung/Instandhaltung,
- Erstellung von zusätzlichen Arbeitsanweisungen und deren Schulung.

Werden in einer FMEA Maßnahmen definiert, so sind diese Maßnahmen in der nachfolgenden Qualifizierung zu testen, d. h., durch die in der FMEA definierten Maßnahmen wird die Qualifizierungstiefe definiert (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Risikobasierte Definition von Qualifizierungsmaßnahmen (Beispiel)**

Fehler	E	Ursache	A	Folge	B	RPZ (A x B x E)
Falscher Messwert Temperatursensor T001	4	Fehlfunktion	3	Temperatur im Autoklav < 121 °C	5	60

Maßnahmen im Zuge der Qualifizierung	E (2)	A (2)	B (2)	RPZ (2)
Überprüfung der Kalibrierung des Temperatursensors T001 (IQ) Funktionsprüfung der Messkette des T001 (OQ) Überprüfung auf Vorhandensein der SOP- Wartung/Kalibrierung	1	2	5	10
A, E, B: Zahlenwerte zwischen 1 und 5 mit vordefinierten Bewertungen; Beispiel: B = 5, Fehler kann zu Abweichungen führen, sodass Anwender/Patienten zu Schaden kommen. E (2), A (2), B (2), RPZ (2): nach Setzung der Maßnahme				

Die Durchführung der Risikoanalyse zur Festlegung der Qualifizierungstiefe sollte im Zuge der DQ durchgeführt werden, um etwaige Planungsfehler frühzeitig erkennen und alle notwendigen Qualifizierungstests definieren zu können.

TIPP: Nicht alle Qualifizierungstests müssen aus der Risikoanalyse kommen. Standardprüfungen – wie z. B. die Überprüfung der korrekten Beschriftung von Bauteilen vor Ort – können in anderen Dokumenten (z. B. SOPs, Vorlagen für Qualifizierungspläne etc.) festgelegt werden.

Werden in einer FMEA Maßnahmen definiert, so ist auch zu prüfen, ob diese Maßnahmen ein neues Risiko verursachen können. Der Risikomanagementprozess ist – beginnend bei der Risikoidentifikation – neu zu starten, und die Ergebnisse werden in die FMEA-Tabelle eingetragen.

### 3.4 Zusammenfassung

Bei der Entwicklung von Medizinprodukten sowie bei der Planung, der Errichtung und dem Betrieb von Produktionsanlagen sind die Anforderungen der Good Engineering Practice (GEP) umzusetzen. Dabei sind zusätzlich zum etablierten Engineering-Prozess, wie er z. B. für Chemie- und Erdölindustrieanlagen eingesetzt wird (z. B. Basic-, Detail-Engineering, FAT, SAT), im Wesentlichen die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) zu berücksichtigen.

GEP wird branchenspezifisch über technische Normen definiert. Die zusätzlich einzuhaltenden GMP-Anforderungen sind in den USA über den 21 CFR 820 und in Europa über die harmonisierte Norm ISO 13485 definiert. Um diese GMP-Anforderungen zu erfüllen, müssen z. B. alle qualitätsrelevanten Anforderungen an die Produktionsanlagen und Produktionsräume in einer Betreiberanforderung festgelegt werden. Die korrekte Spezifikation bzw. Errichtung von kritischen Produktionsanlagen und Produktionsräumen sowie deren korrekte Funktionsweise, Leistungsfähigkeit und Prozessfähigkeit sind im Zuge der Qualifizierung/Validierung zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die gewünschte Produktqualität reproduzierbar hergestellt werden kann.

### 3.5 Literatur

- [1] World Health Organization (WHO): WHO Technical Report Series, No. 961 – Annex 5: Supplementary guidelines on good manufacturing practice for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. 2001. Verfügbar unter: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_961\\_eng.pdf#page=106](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf#page=106), abgerufen am 31.07.2014.
- [2] European Parliament and Council of the European Union: Directive 2004/108/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to electromagnetic compatibility and repealing Directive 89/336/EEC. In: Official Journal of the European Union, L 390/24. 2004. Verfügbar unter: <http://10.10.5.253:9091/servlet/com.trend.iwss.user.servlet.sendFile?downloadfile=IRES-1780560830-E25EFFB8-31558-31528-8>, abgerufen am 20.07.2012.
- [3] American Society for Testing and Materials International (ASTM): ASTM E2500 – 07: Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment. 2007.
- [4] Europäisches Komitee für Normung (CEN): EN 737-1:1998 Medical gas pipeline systems – Part 1: Terminal units for compressed medical gases and vacuum. 1998. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN 737-1:1998-02 Rohrleitungssysteme für medizinische Gase – Teil 1: Entnahmestellen für medizinische Druckgase und Vakuum. Beuth, 1998.)

- [5] U. S. Food and Drug Administration (FDA): Code of Federal Regulations Title 21, Volume 1, Part 820 – Quality System Regulation, 21 CFR 820. 2012. Verfügbar unter: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=820&showFR=1>, abgerufen am 31.07.2014.
- [6] Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend: Bundesgesetzblatt Nr. 324/2008: Arzneimittelbetriebsordnung 2009 – AMBO 2009, Fassung vom 05.01.2011. In: Rechtsinformationssystem des Bundes (RIS). 2012. Verfügbar unter: [http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/2/1/1/CH1291/CMS1294831208240/5\\_ambo\\_2009\\_bgbli\\_nr\\_324\\_2008.pdf](http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/2/1/1/CH1291/CMS1294831208240/5_ambo_2009_bgbli_nr_324_2008.pdf), abgerufen am 20.07.2012.
- [7] European Commission: EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), abgerufen am 31.07.2014.
- [8] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7, step 4 version. 2000. Verfügbar unter: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf), abgerufen am 31.07.2014.
- [9] Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC): EN ISO 13485:2012 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes. 2012. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN ISO 13485:2012, Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke. Beuth, 2012.)
- [10] U. S. Food and Drug Administration (FDA); Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guideline on General Principles of Process Validation. 1987. Verfügbar unter: [http://www.complianceassociates.ca/pdf/Guide\\_-\\_Process\\_Validation.pdf](http://www.complianceassociates.ca/pdf/Guide_-_Process_Validation.pdf), abgerufen am 20.07.2012.
- [11] U. S. Food and Drug Administration (FDA); Center for Devices and Radiological Health (CDRH): Final Guidance for Industry and FDA Staff: General Principles of Software Validation. 2002. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085371.pdf>, abgerufen am 20.07.2012.
- [12] Global Harmonization Task Force (GHTF): Quality Management Systems – Process Validation Guidance (SG3/N99-10 Edition 2). 2004. Verfügbar unter: [http://www.ghrf.org/documents/sg3/sg3\\_fd\\_n99-10\\_edition2.pdf](http://www.ghrf.org/documents/sg3/sg3_fd_n99-10_edition2.pdf), abgerufen am 20.07.2012.
- [13] European Commission: EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines – Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Qualification and Validation. 2001. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15_en.pdf), abgerufen am 31.07.2014.
- [14] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): PI 006-3 – Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation. 2007. Verfügbar unter: <http://www.picscheme.org/publication.php?id=8>, abgerufen am 31.07.2014.
- [15] Hiob, M. et al.: „Qualifizierung“. In: GMP-Berater (EL22) Band 2 Kapitel 6; GMP Verlag Maas & Peithner. 2012.
- [16] Deutsches Institut für Normung e. V. (DIN): Qualitätsmanagementsysteme – Grundlagen und Begriffe (ISO 9000:2005); dreisprachige Fassung EN ISO 9000:2005. Beuth, 2005.
- [17] International Electrotechnical Commission (IEC): International Standard 60812, second edition: Analysis techniques for system reliability – Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA). 2006.

## 4 Risikomanagement im Produktlebenszyklus

*Dieses Kapitel basiert auf Guebitz, B., Schüpferling, N., & Khinast, J. G. Lifecycle Risikomanagement. In : Pharm. Ind. 78, Nr. 5, 660-669, ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany), 2016.*

Im Arzneimittel- und Medizinprodukte-Bereich ist Qualitäts-Risikomanagement über den gesamten Produktlebenszyklus - also von der Entwicklung bis hin zur Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten - gesetzlich gefordert. Nicht zuletzt durch die im Oktober 2015 veröffentlichten Revisionen des Anhangs 15 zum EU GMP-Leitfaden gewinnt das Thema Life-Cycle-Risikomanagement im Pharma- und Medizinprodukte-Bereich immer mehr an Bedeutung.

Um ein lebenszyklus-orientiertes Risikomanagement in einem Unternehmen erfolgreich etablieren zu können, müssen die Zusammenhänge der Qualitäts-Risiken bzw. Risikobewertungen im Produktlebenszyklus sichtbar gemacht werden. Des Weiteren muss der Risikomanagement-Prozess in bereits bestehenden Prozessen des Qualitätssystems - wie zum Beispiel Abweichungs- und Änderungsdienst - optimal eingegliedert werden.

In dieser Arbeit werden die möglichen Zusammenhänge von Qualitäts-Risiken untereinander beziehungsweise zu umgebenden Qualitätsmanagement- und GMP-Prozessen anhand des Modells des „Objektorientierten Risikomanagements“ diskutiert und die Integration eines LifeCycle-Risikomanagements anhand der in einem Unternehmen bereits bestehenden qualitätsrelevanten Prozesse und Strukturen aufgezeigt.

### 4.1 Einleitung

#### 4.1.1 Zielsetzung

Die Implementierung eines Qualitätsrisikomanagement-Prozesses ist für die Unternehmen des Pharma- und Medizinproduktbereichs über den gesamten Produktlebenszyklus gesetzlich gefordert. Modelle für Risikomanagement, die die Zusammenhänge der Qualitäts-Risiken bzw. Risikobewertungen im Produktlebenszyklus beschreiben und auch weitere geforderte Prozesse im qualitätsgesicherten Umfeld der Pharma- und Medizinprodukte-Branche in Betracht ziehen, sind in der Literatur kaum beschrieben.

Um die erforderlichen Strukturen für einen Qualitätsrisikomanagement-Prozess zweckmäßig und übersichtlich abbilden zu können, wurde in dieser Arbeit das Modell des „Objektorientierten Risikomanagements“ entwickelt, in dem die Anforderungen des GxP-Bereichs an einen qualitätsgesicherten Lebenszyklus-Ansatz im Risikomanagement implementiert sind.

Das Ziel war es ein praxisnahes Referenzmodell zu entwerfen, das auf alle wesentlichen Prozesse des Qualitätssystems anwendbar ist und unabhängig von der Unternehmensgröße verwendet werden kann. Weiters sollten die regulatorischen Anforderungen des GxP-Bereichs bezüglich Risikomanagement und pharmazeutischer Qualitätssicherung vollständig in das Modell integriert werden. Zusätzlich sollte das Modell Möglichkeiten für die Vereinfachungen der essentiellen Prozesse „Risikokommunikation“ und „Risk Review“ aufzeigen, um diese neben den bereits gut etablierten Werkzeugen des Risikomanagement - den Risikoanalysen - im Risikomanagement einfach einrichten zu können.

Im Folgenden werden die Entwicklung und das Ergebnis des Modells zum „Objektorientierten Risikomanagement“ dargestellt und diskutiert. Dabei werden die Zusammenhänge der gesetzlich geforderten Risikobetrachtungen untereinander, sowie zu umgebenden Qualitätsmanagement- und GMP-Prozessen, diskutiert und die Integration eines LifeCycle-Risikomanagements anhand der in einem Unternehmen bereits bestehenden Prozesse und Strukturen aufgezeigt.

#### 4.1.2 Gesetzliche Grundlagen

Pharmazeutische Betriebe müssen basierend auf nationalen Gesetzen und Verordnungen - wie z.B. der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellverordnung (AMWHV) [1] bzw. der österreichischen Arzneimittelbetriebsordnung (AMBO) [2] den EU GMP-Leitfaden [3] einhalten.

Schon in Kapitel 1 dieses Leitfadens „Pharmaceutical Quality System“ [4] wird Risikomanagement als integraler Bestandteil eines pharmazeutischen Qualitätssystems beschrieben. Der Teil 3 des EU GMP-Leitfadens „ICH guideline Q9 on quality risk management, Step 5“ [5] fordert die Umsetzung eines Risikomanagement-Prozesses über den gesamten Lebenszyklus von Arzneimitteln und Wirkstoffen bzw. über das ganze Unternehmen. Auch im Anhang 15 des EU GMP-Leitfadens „Qualifizierung und Validierung“ [6] ist seit Oktober 2015 ein LifeCycle Ansatz im Risikomanagement für Arzneimittel gefordert. Nicht zuletzt fordert die Guideline „Process Validation“ der FDA [7] einen Qualitätsrisikomanagement-Prozesses über den gesamten Produktlebenszyklus.

Unter Qualitätsrisikomanagement wird im pharmazeutischen Bereich ein systematischer Prozess für die Beurteilung, Kontrolle, Kommunikation und Überwachung von Qualitätsrisiken von Arzneimitteln über den Produktlebenszyklus verstanden [2, 5]. Dazu wurde von der ICH (International Conference on Harmonisation) das folgende Modell definiert [5], [8]:

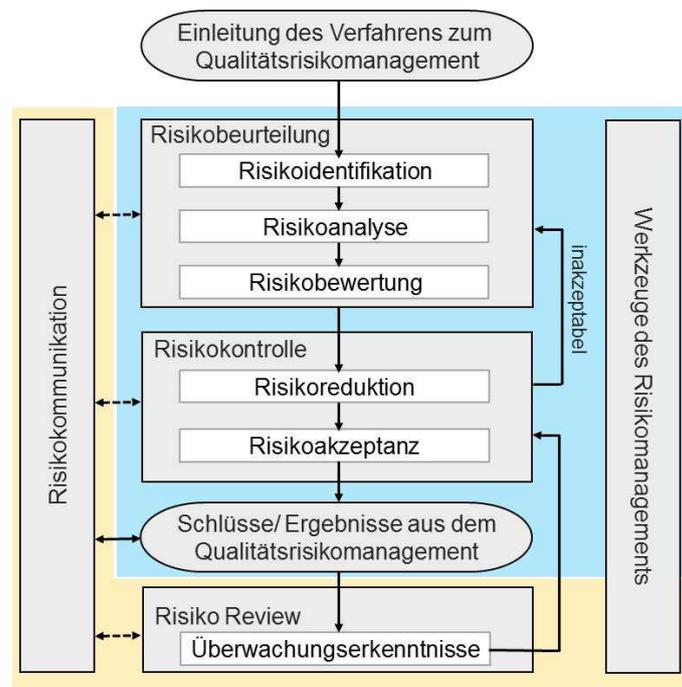


Abbildung 1: Modell für Qualitätsrisikomanagement nach ICHQ9

Auch für Medizinprodukte ist die Implementierung eines Risikomanagement-Prozesses über die komplette Produktrealisierung beziehungsweise für alle wesentlichen Qualitätssystemprozesse gefordert. Wichtige Regularien in diesem Zusammenhang sind die Normen ISO 13485:2016 „Medical Devices - Quality Management Systems“ [9] sowie die DIN EN ISO 14971:2013 „Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ [10].

In Abbildung 1 ist gezeigt, dass für die Umsetzung eines Risikomanagement-Prozesses geeignete Werkzeuge - zum Beispiel Risikoanalysen nach der FMEA-Methode - eingesetzt werden müssen. Risikoanalysen sind daher auch in den nationalen Verordnungen sowie in zahlreichen Abschnitten des EU GMP-Leitfadens gefordert. So sind zum Beispiel im Anhang 15 des EU GMP-Leitfadens „Qualifizierung und Validierung“ [6] Risikoanalysen zur Definition des Validierungsumfangs und der Validierungstiefe festgelegt. In der Draft-Version des Anhang 17 „Real Time Release Testing“ wird eine vollumfängliche Prozess-Risikoanalyse gesetzlich verlangt [11].

In einigen regulatorischen Vorgaben, zum Beispiel im Teil 3 des EU GMP-Leitfadens „ICH guideline Q9 on quality risk management“ [5] oder der AMBO 2009 [2], werden die Kommunikation von Risiken sowie die Überwachung von Risiken (Risk-Review) als weitere wichtige Bestandteile des Qualitäts-Risikomanagements gefordert.

Dabei wird unter Risikokommunikation einerseits die Kommunikation von Risiken nach außen, also zu den Überwachungsbehörden, verstanden. Für die Sicherstellung der Produktqualität sowie der Wirtschaftlichkeit der Unternehmen ist andererseits die interne Risikokommunikation - also der Informations- und Wissensaustausch bezüglich Risiken im Unternehmen - von entscheidender Bedeutung.

Unter dem Begriff „Risk Review“ wird die Neubewertung von Risiken, die aufgrund von neuen Erkenntnissen beziehungsweise von Änderungen durchzuführen sind, verstanden. Eine signifikante Abweichung beispielsweise kann ein Hinweis auf ein falsch eingeschätztes Risiko sein und einen Risk Review nach sich ziehen. Um einen Risk Review effizient durchführen zu können, müssen die Risiken über den Produktlebenszyklus nachvollziehbar gemacht werden. Daher ist es auch für die Phasen Risikokommunikation und Risk Review notwendig geeignete Werkzeuge einzusetzen (Abbildung 1).

Allen oben beschriebenen regulatorischen Vorgaben ist eines gemeinsam: Sie haben als Ziel die sichere Erkennung und Kontrolle von Risiken, die im Zusammenhang mit der Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten auftreten können.

## **4.2 Material und Methoden**

Risikoanalysen sind als Werkzeuge des Risikomanagements im GxP-Bereich weit verbreitet und gut etabliert. Für viele Risikoanalysen wird dabei die FMEA (Fehler-Möglichkeiten- und Einflussanalyse) eingesetzt [12]. Oft wird dieses Verfahren mit graphischen Methoden wie dem Ishikawa-Diagramm kombiniert, um die Analyse der Risiken zu erleichtern. Da die regulatorischen Vorgaben jedoch die

Wahl der geeigneten Methode offen lassen, können auch andere, zum Beispiel informelle Risikoanalysen, verwendet werden.

Die im Produktlebenszyklus von Arzneimitteln ermittelten Risiken sowie ihre Vermeidungsmaßnahmen müssen - für einen vollständigen Risikomanagementprozess nach ICHQ9 [8] - an die entsprechenden Stellen im Produktlebenszyklus kommuniziert und weitergeleitet werden.

Um die notwendige Risikokommunikation - also den mit den Risiken verbundenen Wissensfluss und die Maßnahmen - über den LifeCycle darstellen zu können, wurden in dieser Arbeit relevante Risikobetrachtungen im Produktlebenszyklus definiert und ihre Schnittstellen untereinander sowie zu bestehenden Unternehmensstrukturen und Qualitätssicherungsprozessen hergestellt.

Dazu wurden die einzelnen Phasen im Lebenszyklus der in den Unternehmen vorhandenen Objekte (Produkte, Prozesse und Equipment) definiert und in einem Lebenszyklus-Modell abgebildet. Darauffolgend wurden die rechtlich geforderten Risikobetrachtungen in den Objekt-Lebenszyklus integriert und ihre Schnittstellen zu vor- und nachgelagerten Lebenszyklus-Phasen definiert.

Um das Referenz-Modell für Strukturanalysen von Risikomanagement-Prozessen tauglich zu machen, wurden die Abläufe in den einzelnen Lebenszyklus-Phasen detailliert in V-Modellen beschrieben, wobei die Schnittstellen der darin vorkommenden Risikobetrachtungen zu den zugehörigen Objekten in den einzelnen Phasen berücksichtigt wurden.

Schließlich wurde das Modell im finalen Schritt um wesentliche Qualitätssystemprozesse – wie zum Beispiel Änderungs- und Abweichungsmanagement – erweitert um ein Referenz-Modell zu entwickeln, das alle Qualitätssystemprozesse berücksichtigt die einen Einfluss auf das Qualitäts-Risikomanagement haben bzw. durch dieses beeinflusst werden.

## 4.3 Ergebnisse

### 4.3.1 Risikobetrachtungen im Produktlebenszyklus

In der nachfolgenden Tabelle sind einige der gemäß EU GMP-Leitfaden [3] geforderten Risikobetrachtungen aufgelistet.

**Tabelle 1: Beispiele für gesetzliche geforderte Risikobetrachtungen im Produktlebenszyklus von Arzneimitteln**

Kapitel / Anhang des EU GMP-Leitfadens	Geforderte Risikobetrachtung
Part I - Kapitel 5 „Production“ Part III - Guideline on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use	Risikobetrachtung zur Beurteilung von Hilfsstoffen / Hilfsstofflieferanten
Part III - ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system	Risikobetrachtung zur Selbstinspektion
Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products	Risikobetrachtung zur Festlegung des Reinraummonitorings

Kapitel / Anhang des EU GMP-Leitfadens	Geforderte Risikobetrachtung
Annex 2 - Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use	Risikobetrachtungen zur Festlegung des Reinraummonitorings und der Kontrollstrategien im Prozess
Annex 3 - Manufacture of Radiopharmaceuticals	Risikobetrachtungen zur Vermeidung von Kreuzkontamination und zur Definition von notwendigen Luftqualitäten, Druckdifferenzen oder Überströmkonzepten
Annex 11 - Computerised Systems	Risikobetrachtungen zur Lieferantenauswahl, Computervalidierung, Festlegung der GMP-relevanten Betreiberanforderungen, Umfang für Audit Trail
Annex 15 - Qualification and Validation	Risikobetrachtungen zur Festlegung von Umfang und Tiefe der Qualifizierung und Validierung (inkl. LifeCycle-Approach)
Annex 16- Certification by a Qualified Person and Batch Release	Risikobetrachtungen zur Festlegung der Kritikalität aller eingesetzten Materialien und Stoffe (zum Beispiel bzgl. Toxikologie), Bewertung von ausgelagerte Aktivitäten / Festlegung von Audit(-Intervallen), Bewertung von Abweichungen
Annex 17 (Draftversion) ICHQ10	Risikobetrachtung zur Erkennung der kritischen Qualitätsattribute und Prozessparameter (für real time release), Beurteilung qualitätsrelevanter Änderungen, Festlegung der Kontrollstrategie des Herstellprozesses

Risikobetrachtungen, als Werkzeug des Risikomanagements, müssen in der pharmazeutischen Industrie gemäß den gesetzlichen Vorgaben in unterschiedlichen Lebenszyklusphasen durchgeführt werden.

So werden z.B. in der Entwicklung Risikobetrachtungen zur Festlegung des Prozessdesigns durchgeführt. Hier werden - risikobasiert - die Prozessparameter und die Kontrollstrategien festgelegt. Diese werden dann zu einem späteren Zeitpunkt in den Produktionsabteilungen im Rahmen der Risikobetrachtungen zur Festlegung der Qualifizierungs- und Validierungstiefe wieder aufgegriffen. Im Logistikbereich sind darauffolgend weitere Risikobetrachtungen für Lagerung und Transport - auf Basis der entwickelten Parameter - notwendig. Muss im laufenden Betrieb ein Prozessparameter aufgrund einer Abweichung risikobasiert geändert werden, so hat das gegebenenfalls wiederum Einfluss auf alle zuvor durchgeführten Risikobetrachtungen, die schließlich überprüft und gegebenenfalls revidiert werden müssen (Abbildung 2).

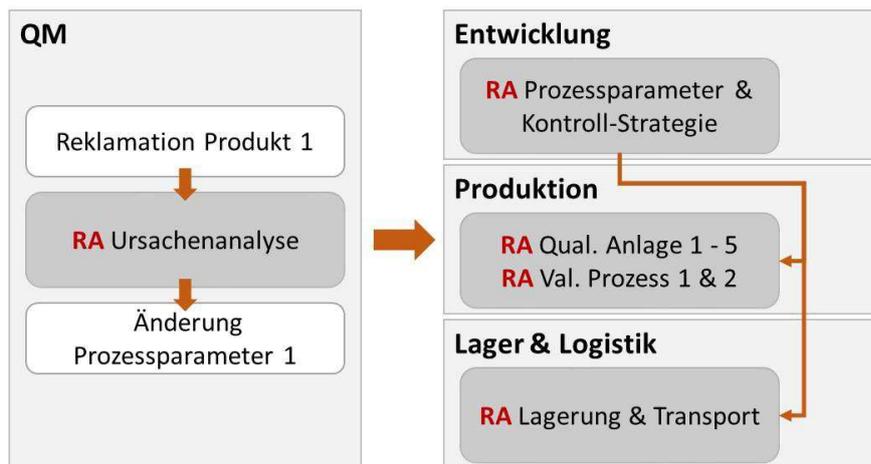


Abbildung 2: Zusammenhänge von Risikoanalysen

Risikobetrachtungen hängen also im Produktlebenszyklus zusammen und beeinflussen sich gegenseitig. Diese Zusammenhänge müssen für die Beschreibung eines geeigneten Risikomanagement-Prozesses bekannt sein. Die Identifizierung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Risikoanalysen stellt hierbei eine von vielen Herausforderungen bei der Definition des Risikomanagementprozesses dar.

#### 4.3.2 Objektorientierte Risikobetrachtungen

Für alle Risikobetrachtungen in einem Unternehmen gilt: Risiken werden immer für Anlagen, Produkte oder Prozesse, sowie für deren Kombinationen, durchgeführt.

Unter Produkten versteht man dabei zum Beispiel Zwischenprodukte und Endprodukte (Arzneimittel oder Medizinprodukte), aber auch Produktkomponenten (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Prozessmedien und (Verpackungs-) Materialien).

Unter Prozessen können zum Beispiel Herstellungs-, Transport-, Reinigungs- und Kontrollprozesse sowie deren Teilprozesse verstanden werden.

Als Anlagen sind Ausrüstungsgegenstände zur Produktherstellung und -verarbeitung sowie zum Beispiel Geräte für die Qualitätskontrolle und IT-Systeme zu verstehen.



Abbildung 3: Symbole für die Objekte der Risikobetrachtungen

In den Risikobetrachtungen werden also immer die Risiken analysiert, die mit einem oder mehreren Objekten in Zusammenhang stehen. So werden zum Beispiel in einer Risikobetrachtung zur Definition des Qualifizierungsumfangs alle qualitätsbeeinflussenden Risiken für eine Anlage analysiert, mit der

spezifikationskonforme Produkte mittels definierter Prozesse gefertigt werden sollen. Auf der anderen Seite werden die einzelnen Objekte im Produktlebenszyklus von Arzneimittel und Medizinprodukte entwickelt, getestet und implementiert.

Risikobetrachtungen können also über ihre Objekte mit dem Produktlebenszyklus in Zusammenhang gebracht und dadurch in diesen integriert werden.

### 4.3.3 Lebenszyklus objektorientierter Risikobetrachtungen

Der Produktlebenszyklus im GxP-Bereich beginnt mit der Entwicklung der Produkte, gefolgt von der Entwicklung der Verfahren und Prozesse im Labormaßstab. Nach erfolgtem Scale-up und der Prozessoptimierung findet der Design Transfer - also der Transfer der Anlagen und Prozesse von der Entwicklung in die Produktion - statt. Im Zuge der Implementierung der Prozesse in den Routinemaßstab werden die Qualifizierung von Ausrüstungen der Produktion und Qualitätskontrolle sowie die Validierung von Herstell-, Reinigungs- und Transportprozessen und von Analysemethoden durchgeführt. Nach erfolgreichem Abschluss dieser Aktivitäten erfolgt die Freigabe der Anlagen und Prozesse zur Routineproduktion. Hierbei kommen dann weitere qualitätssichernde Maßnahmen, wie z.B. Wareneingangskontrollen, kontrollierte Lagerungs- und Transportprozesse oder Lieferantenmanagement, zum Tragen. Der Lebenszyklus der Objekte endet mit der qualitätsgesicherten Außerbetriebnahme der Produkte, Prozesse und Anlagen. Abbildung 4 zeigt den zeitlichen Ablauf der Phasen im Produktlebenszyklus von Arzneimitteln.

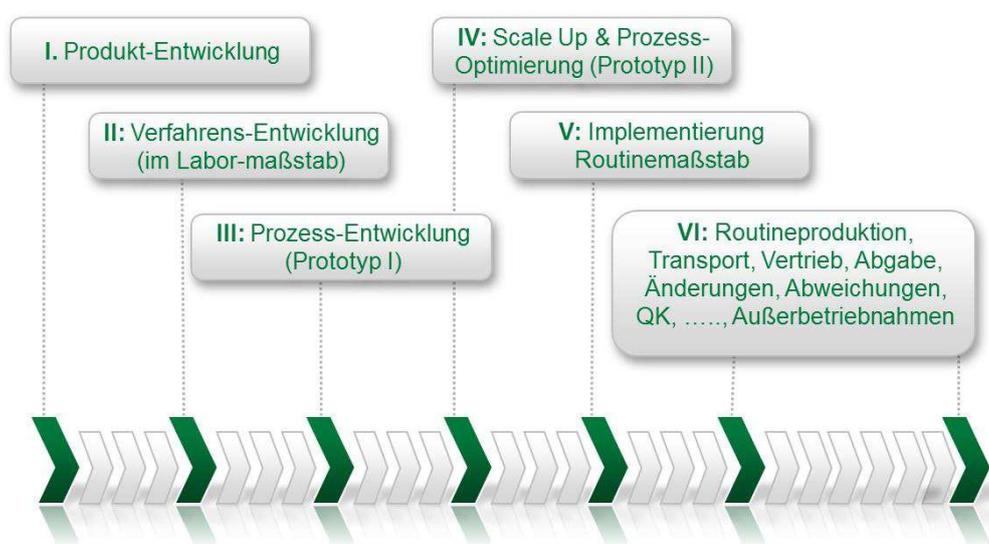


Abbildung 4: Phasen im Produktlebenszyklus von Arzneimitteln

Um die Vorgänge und Abläufe im Zuge der Objekt-Realisierung - also der Entwicklung, Implementierung und Testung der Objekte des Produktlebenszyklus - einheitlich definieren zu können, wurde ein Vorgehen ähnlich dem PDCA-Zyklus der ISO 9001 [13] angewandt.

Zur Darstellung der Abläufe der Objekt-Realisierung wurden detaillierte V-Modelle entwickelt. Ein Beispiel dafür ist in Abbildung 5 dargestellt.

Zur Spezifikation und Darstellung der ersten Phase des PDCA-Zyklus, dem Planen, wurden in den V-Modellen jeweils die Anforderungen an die Objekte - als die Anforderungen an die Produkte, Verfahren, Prozesse und/oder Anlagen - im linken Ast des V-Modells dargestellt.

Die zweite Phase, die Durchführungsphase, wird im V-Modell an der Spitze des Modells dargestellt und stellt die Implementierung oder Herstellung der Objekte dar. Die dritte Phase, Check-Phase, befindet sich im rechten Ast des V-Modells. In ihr wurden die notwendigen Überprüfungen zur Einhaltung der Spezifikationen festgelegt. In der vierten Phase, der Act-Phase, wurden die Ergebnisse nach erfolgreicher Testung definiert. Diese sind im V-Modell rechts oberhalb der Testphase dargestellt und dienen gleichzeitig als Schnittstelle zum nachfolgenden V-Modell.

Abbildung 5 zeigt die detaillierten Abläufe für die Spezifikation, Implementierung und Qualifizierung des Objektes „Herstellanlage“, welche in der Produktlebenszyklus-Phase „Implementierung in den Routinemaßstab“ stattfinden.

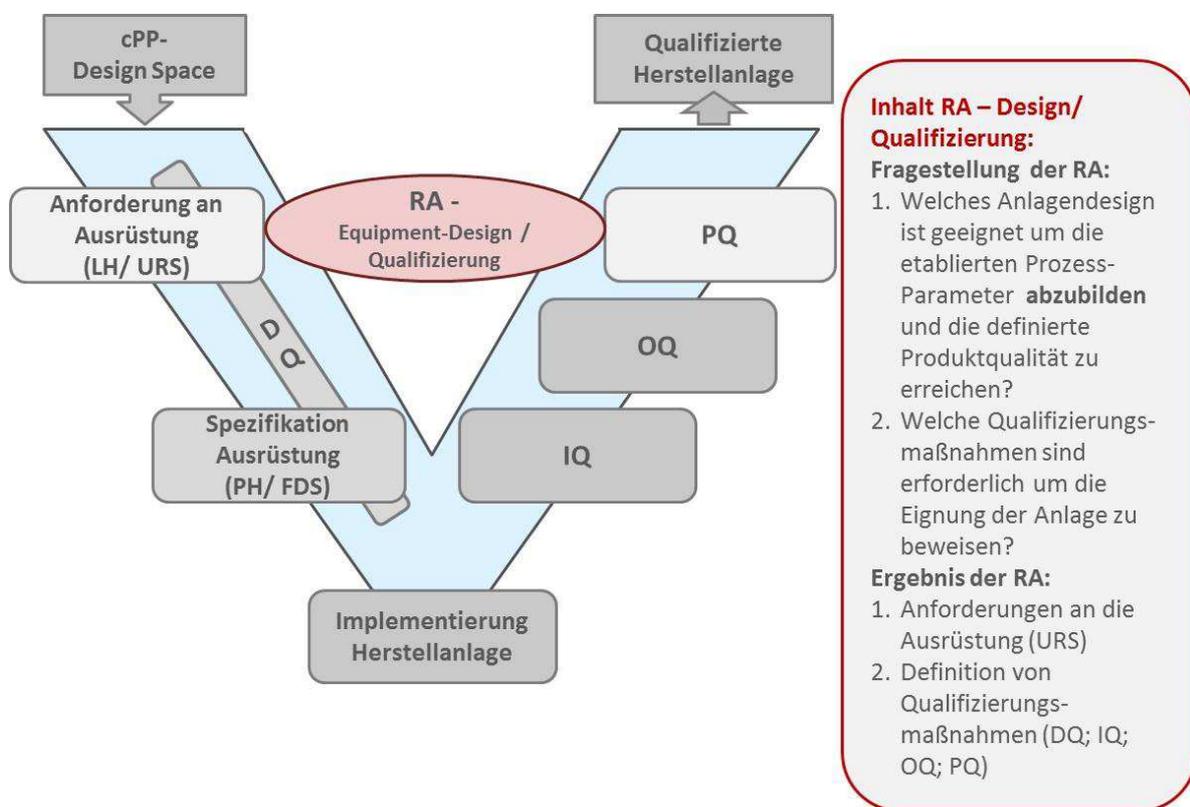


Abbildung 5: V-Modell für die Implementierung einer Herstellanlage (Phase V)

In der Spezifikationsphase des Objekts „Herstellanlage“ (linker Ast des V-Modells) befinden sich die Betreiberanforderung (oder Lastenheft) sowie die Detailspezifikationen.

Links oberhalb der Spezifikationsphase sind die Eingangs-Kriterien abgebildet - hier die kritischen Prozessparameter aus der Prozessentwicklung. An der Spitze des V-Modells ist die Implementierung des Objekts (Implementierung Herstellanlage) dargestellt. Die rechte Seite des V-Modells zeigt die notwendigen Qualifizierungsphasen zur Überprüfung der korrekten Implementierung der Spezifikationen (Check-Phase). Rechts oben ist qualifizierte Herstellanlage - als Schnittstelle zur Prozessvalidierung als nachfolgendes V-Modell - dargestellt.

Verbindet man die V-Modelle der Objekte folgerichtig, so erhält man einen durchgängigen Lebenszyklus der Objekte - der Produktlebenszyklus erweitert sich dadurch auf den Lebenszyklus der Objekte.

Bei der Entwicklung der V-Modelle wurden alle notwendigen Risikobetrachtungen im Zuge der Objekt-Realisierung definiert. So sind die Risikobetrachtungen über die V-Modelle in den Lebenszyklus der Objekte eingebunden. Dadurch erweitert sich der Lebenszyklus der Objekte auf den Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen (siehe Abbildung 6).

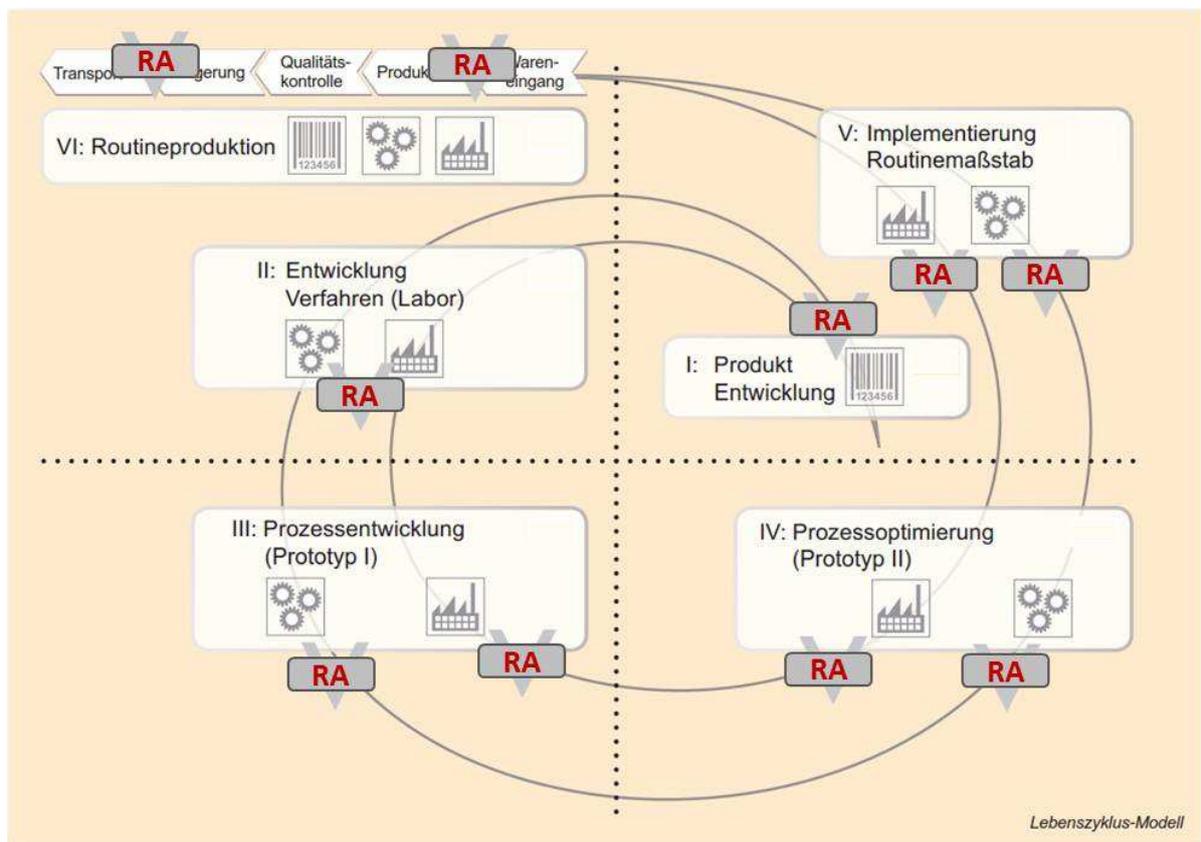


Abbildung 6: Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen

Wie in Abbildung 6 dargestellt, können die Abläufe in den V-Modellen der Objekte innerhalb einer Phase auch zeitgleich erfolgen. So kann zum Beispiel in der Phase 3 die Entwicklung eines Prozessschrittes parallel zur Entwicklung von Anlagen für bereits definierte Prozessschritte erfolgen. Auch werden einzelne Prozesse der Phase 5 gegebenenfalls schon validiert, während für andere noch die Qualifizierung der Ausrüstung erfolgt.

Um die Objekte durchgängig im Objekt-Lebenszyklus darstellen zu können, und um auch die zeitlichen Abhängigkeiten der Objekte untereinander sowie zu den Produkt-Lebenszyklusphasen korrekt darzustellen, wurde für die Darstellung des Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen ein Spiral-Modell verwendet.

Hiermit lassen sich die einzelnen Phasen des Produktlebenszyklus mit den Phasen des Objekt-Lebenszyklus folgerichtig verbinden. Durch eine zusätzliche Auftrennung der Objekte in den einzelnen Phasen des Produktlebenszyklus können die Detailabläufe der Objekte (gemäß den V-Modellen) in der richtigen zeitlichen Reihenfolge dargestellt werden. Auch die korrekte Abbildung zeitgleicher bzw. zeitversetzter Abläufe (V-Modelle) von weiteren Objekten einer Produktlebenszyklusphase ist im Spiralmodell möglich.

#### 4.3.4 Modell des objektorientierten Risikomanagements

Wie oben beschrieben werden zahlreiche Risikobetrachtungen im Objekt-Lebenszyklus durchgeführt. Im laufenden Betrieb kann es zu Abweichungen kommen, die Änderungen von Objekten zur Folge haben können. Diese Änderungen können prinzipiell in allen Produktlebenszyklus-Phasen auftreten. Sie haben zur Folge, dass für die bestehenden Risikobetrachtungen eine Neubewertungen von Risiken - also ein Risk Review - durchzuführen ist. Auch im Rahmen der Prozessoptimierung neu gewonnene Erkenntnisse können zu Risk Reviews führen.

Auch Risikobetrachtungen die im Rahmen von Qualitätssystemprozessen, also außerhalb des Objekt-Lebenszyklus, stattfinden können von Änderungen betroffen sein. So kann zum Beispiel die Änderung eines Hilfsstoffes Einfluss auf die Risikobetrachtung zur Prozessvalidierung im Objekt-Lebenszyklus haben. Sie kann des Weiteren aber auch Einfluss auf den übergeordneten, risikobasierten Prozess der Lieferantenauswahl und den Bereich Regulatory Affairs haben.

In Abbildung 7 ist ein Beispiel zur Veranschaulichung des Einflusses von Änderungen auf die Risikobetrachtungen im Objekt-Lebenszyklus sowie auf Risikobetrachtungen und Vorgänge in übergeordneten Qualitätssystemprozessen dargestellt.

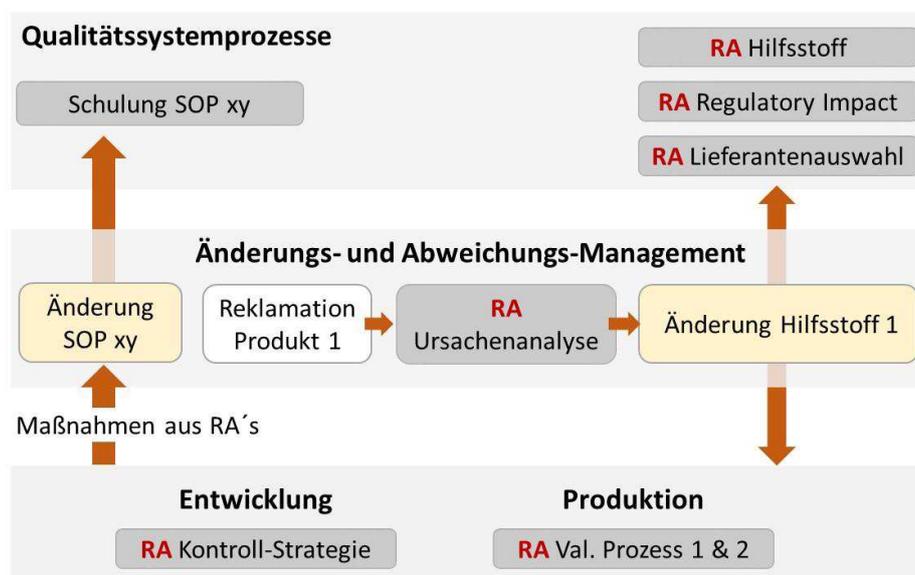


Abbildung 7: Zusammenhänge im Risikomanagement

Die Prozesse im Änderungs- und Abweichungsmanagement nehmen also im Risikomanagement-Prozess eine zentrale Rolle ein.

Um den Einfluss von Änderungen und Abweichungen auf die Risikobetrachtungen im Objekt-Lebenszyklus und auf essentielle Qualitätssystemprozesse abzubilden zu können, wurde das Spiralmodell des Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen um den zentralen Prozess des Abweichungs- und Änderungsmanagements (Abbildung 8- Konzeptebene 1), sowie um die übergeordneten Qualitätssystemprozesse (Abbildung 8-Konzeptebene 2) erweitert. Dabei wurde das Änderungs- und Abweichungsmanagement zwischen dem Objekt-Lebenszyklus und denen übergeordneten Qualitätssystemprozesse abgebildet. Dies ermöglicht die Darstellung der Schnittstellen dieser zentralen Prozesse in die Objekt- und die übergeordnete Qualitätsprozessebene. Somit konnte schlussendlich ein umfassendes Modell für einen möglichen Lebenszyklus-Ansatz im Risikomanagement dargestellt werden, welches sowohl die in den Unternehmen vorhandenen Objekte als auch die im GxP-Bereich geforderten Qualitätssystemprozesse abbilden kann.

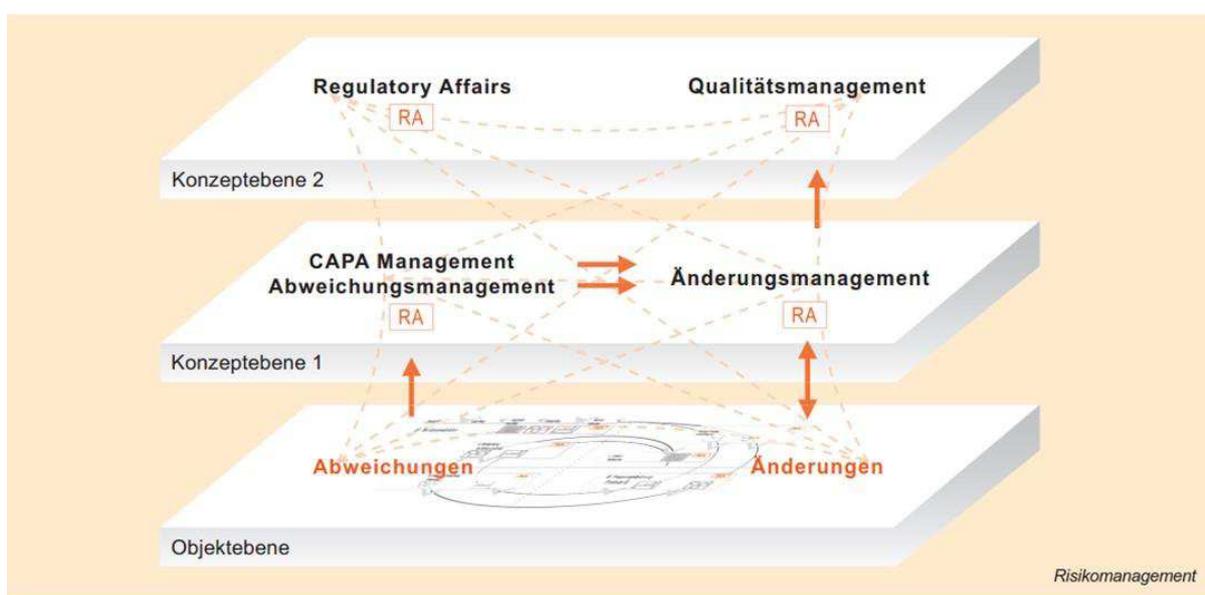


Abbildung 8: Modell des objektorientierten Risikomanagements

#### 4.4 Diskussion

Die Implementierung von lebenszyklusorientierten Risikomanagement-Prozessen ist im Pharma- und Medizinproduktebereich gesetzlich gefordert. Praxisnahe und zugleich GxP-konforme Referenzmodelle sind für einen lebenszyklusorientierten Risikomanagement-Prozess in der Literatur bisher jedoch kaum beschrieben. Nicht zuletzt deshalb besteht ein Ungleichgewicht zwischen den aktuellen Anforderungen an das Risikomanagement und der praktischen Umsetzung.

Risikoanalysen als Werkzeuge des Risikomanagements sind meist gut etabliert, jedoch werden sie vielfach nur punktuell eingesetzt und selten in einen Zusammenhang gebracht. Die Folge ist, dass speziell die Risikokommunikation in einem Unternehmen nicht ausreichend durchgeführt werden kann.

Fasst man, wie in dieser Arbeit postuliert, die Anlagen, Produkte und Prozesse unter dem Begriff „Objekte“ zusammen und verbindet die Risikobetrachtungen der Objekte über die zentralen Prozesse des Änderungs- und Abweichungsmanagements noch mit den übergreifenden

Qualitätssystemprozessen, lässt sich ein Risikomanagement-Prozess etablieren, der auch eine unternehmensweite Risikokommunikation ermöglicht und damit die Überwachung von Risiken - also einen Risk Review - möglich macht.

Die in dieser Arbeit entwickelten Modelle (V-Modelle, Spiral-Modell und Modell des objektorientierten Risikomanagements) können dabei unterstützen, einen unternehmens-spezifischen lebenszyklusorientierten Risikomanagementprozess zu definieren. Die Modelle helfen dabei

- den Überblick über die notwendigen Risikoanalysen und deren Zusammenhänge im Unternehmen zu verbessern
- die Stärken und Schwächen in einem bestehenden Risikomanagementprozessen objektiv zu analysieren
- fehlende Strukturen und Kommunikationswege zu definieren und umzusetzen

Die Implementierung und Umsetzung eines Risikomanagement-Prozesses kann - je nach Komplexität der Unternehmensstruktur - eine gewisse Herausforderung darstellen.

Durch seinen Aufbau anhand des Produkt-Lebenszyklus ist das Modell unabhängig von der Unternehmensgröße einsetzbar und. Es kann flexibel für das gesamte Unternehmen oder für einzelne Unternehmensbereiche angewendet werden.

## **4.5 Schlussfolgerungen**

Durch die Forderung, den kompletten Produktlebenszyklus zu berücksichtigen, nimmt die Komplexität des Risikomanagements zu, und der Anspruch an funktionierende Risikokommunikations- und die Risiko-Review Prozesse steigt. Daher ist es für mittelständische und große bzw. komplexe Organisationen eine stete Herausforderung, einen adäquaten Risikomanagementprozess einzuführen und zu leben.

Das Modell des objektorientierten Risikomanagements kann Unternehmen dabei unterstützen, einen effizienten Risikomanagementprozess über den Produktlebenszyklus zu etablieren. Durch eine objektive Strukturanalyse auf Basis des Modells können die Strukturen und Schnittstellen in bestehenden Risikomanagement-Prozessen dargestellt und der Bedarf zur Optimierung ermittelt werden.

Um einen vollumfänglichen Risikomanagementprozess zu gewährleisten, müssen für die „Risiko-Kommunikation“ und den „Risiko Review“ aber in Zukunft auch geeignete Werkzeuge verwendet werden (Abbildung 1). Speziell für die Risiko-Kommunikation sind in den Unternehmen oft noch keine adäquaten Werkzeuge etabliert. Daher ist der zeitliche Aufwand zur Durchführung von Risikoanalysen oft sehr groß.

Insbesondere der Einsatz von IT-gestützten Systemen kann zu einer effizienten Risiko-Kommunikation führen. Wenn diese IT-Systeme in der Lage sind die im Modell des objektorientierten Risikomanagements beschriebenen Kommunikationswege abzubilden, können mit ihnen die notwendigen Risikoanalysen durchgeführt und gleichzeitig die dabei generierten Informationen anderen Unternehmensbereichen zur Verfügung gestellt werden.

Die Implementierung eines effizienten, lebenszyklus-orientierten Risikomanagement-Prozesses kann dabei helfen, die Kernprozesse im Unternehmen zu verknüpfen, Arbeitsprozesse zwischen den Abteilungen zu verbessern, die Einhaltung regulatorische und rechtliche Rahmenbedingungen zu stützen und Risiken von Fehleinschätzungen zu minimieren.

## 4.6 Literatur

- [1] BMJV, Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (2006). Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) (BGBl. I S. 2523); zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 28.10.2014 (BGBl. I S. 1655). Verfügbar unter: <<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amwhv/gesamt.pdf>> Abgerufen am 07. März 2016
- [2] Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend.: Bundesgesetzblatt Nr. 324/2008: Arzneimittelbetriebsordnung 2009 – AMBO 2009, Fassung vom 07.03.2016. In: Rechtsinformationssystem des Bundes (RIS), 2016. Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20005989&ShowPrintPreview=True>, abgerufen am 07. März 2016
- [3] European Commission.: EurdraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), abgerufen am 07. März 2016.
- [4] European Commission.: EurdraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use; Part 1, Chapter 1 - Pharmaceutical Quality System. Gültig seit 31. Jänner 2013
- [5] European Medicines Agency.: ICH guideline Q9 on quality risk management, Step 5 (EMA/CHMP/ICH/24235/2006), September 2015. In: European Commission.: EurdraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 3. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), abgerufen am 07. März 2016.
- [6] European Commission.: EurdraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use; Annex 15 - Qualification and validation. Gültig seit 01. Oktober 2015.
- [7] Food and Drug Administration.: Process Validation: General Principles and Practices, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, January 2011.
- [8] ICH International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.: ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Quality Risk Management Q9, step 4 version. 2005. Verfügbar unter: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf), abgerufen am 07. März 2016.

- [9] International Organization for Standardization.: ISO 13485:2016  
Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes.  
2016.
- [10] Deutsches Institut für Normung e.V.: DIN EN ISO 14971:2013 Medizinprodukte –  
Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte. Beuth, 2013.
- [11] European Commission.: EurdraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the  
European Union, Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal  
Products for Human and Veterinary Use;draft revised Annex 17 -Real Time Release  
Testing. 15. September 2015.
- [12] IEC International Electrotechnical Commission.: International Standard 60812, second  
edition: Analysis techniques for system reliability– Procedure for failure mode and effects  
analysis (FMEA). 2006.
- [13] Deutsches Institut für Normung e.V.: DIN EN ISO 9001:2015  
Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen. Beuth, 2015.

## 5 Umsetzung eines Life-Cycle-Risikomanagements in die Praxis

*Dieses Kapitel basiert auf*

*Guebitz, B., Feil, U. Lebenszyklus-Risikoanalyse in der Qualifizierung - Implementierung eines software-unterstützten Life-Cycle-Risikomanagement-Prozesses – Teil 1. In: TechnoPharm 7 Nr. 1, 24-30. ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany), 2017.*

*Guebitz, B., Feil, U. Lebenszyklus-Risikoanalyse in der Qualifizierung - Implementierung eines software-unterstützten Life-Cycle-Risikomanagement-Prozesses – Teil 2. In: TechnoPharm 7 Nr. 2, in press. ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany), 2017..*

### 5.1 Einleitung

Die Durchführung einer Risikoanalyse zur Festlegung des Qualifizierungsumfangs bzw. der Qualifizierungstiefe ist im Pharmabereich seit Jahren gefordert. Um die Konformität von Anlagen in puncto Good Manufacturing Practice (GMP) zu überprüfen, werden daher schon heute im Zuge der Qualifizierung zahlreiche Risikoanalysen zumeist nach der Methode der Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) durchgeführt. In diesen Risikoanalysen werden auch die notwendigen Prüfungen der einzelnen Qualifizierungsphasen festgelegt – von der Designqualifizierung (DQ) bis zur Leistungsqualifizierung (PQ).

Die neue Version des Annex 15 zum EU-GMP-Leitfadens [1] fordert, dass diese Risikoanalysen – unter Berücksichtigung von Änderungen und von neuem Wissen im Projekt-Lebenszyklus – zukünftig aktuell gehalten werden sollen. Aber wie lassen sich diese Anforderungen am besten in die Praxis umsetzen?

In diesem Beitrag wird die praktische Umsetzung eines Life-Cycle-Risikoanalyse-Ansatzes für die Qualifizierung am Beispiel eines Generalplaner-Projektes der VTU Engineering GmbH im Auftrag des Pharmaproduzenten Biotest AG dargestellt.

#### 5.1.1 Hintergründe zum Generalplaner-Projekt der VTU Engineering

VTU Engineering hat im März 2014 den bisher größten Generalplaner-Engineering-Auftrag in der Geschichte des Unternehmens erhalten. Der Kunde, die Biotest AG, zählt in Teilbereichen des Pharmageschäfts – etwa bei polyspezifischen Immunglobulinen und plasmabasierten Gerinnungsfaktorpräparaten – zu den führenden Anbietern und entwickelt, produziert und vertreibt mit rund 1 900 Mitarbeitern weltweit Medikamente zur Behandlung von Blut- und Immunerkrankungen.

Die Verantwortlichkeiten im Zuge der Generalplanung der Produktionsanlage für Blutplasmaproducte (Abbildung 1) reichen dabei vom Kernprozess bis zu den Gartenanlagen, dem Blockheizkraftwerk bis zu den Laborgeräten, vom Medientunnel bis zum Wärterhäuschen. Vermessung, Brandschutz, Akustik, Objektplanung, Tragwerksplanung, Reinräume, Lüftungsanlagen, Medien, Tanklager, Vertankungsanlagen und Produktionsprozesse mit Qualifizierungsunterstützung für mehrere Wirkstoffe, die aus Blutplasma gewonnen werden, gehören dabei zum Leistungsumfang. Vom Basic Engineering über Detail Engineering und Objektüberwachung bis zur Inbetriebnahme werden alle Projektphasen abgedeckt. Das Gesamtinvestitionsvolumen des Kunden beträgt rund 250 Mio. Euro.



**Abbildung 1: Geplante Produktionsanlage für Blutplasmaprodukte**

Im Prozessbereich umfasst der Planungsumfang die folgenden Bereiche:

- Plasmafraktionierung
- Albuminanlage
- Fibrinogenanlagen
- Anlage zur Produktion der Immunglobuline G (IgG) und M (IgM)
- Plasmalager, Aufschneide- und Supportbereiche
- Reinstmedien, Cleaning in Place (CIP) und Pufferansatz
- Energiezentrale für Medien, Energien und Infrastruktur
- Tanklager

Im Projekt deckt der Generalplaner die Gewerke Projektmanagement, Verfahrens- und Prozesstechnik, Architektur, Tragwerksplanung, TGA, Reinraum- und Laborplanung, Behördenengineering sowie Good Manufacturing Practice (GMP-Compliance) ab. Das prozesstechnische Know-how der Firma wird dabei durch die langjährige Erfahrung der Mitarbeiter bzgl. GMP flankiert, was zu einer entsprechenden integrierten Planung führt.

Im Fokus der GMP-Compliance werden in enger Kooperation mit dem Kunden u.a. alle Risikoanalysen für die Planung und Durchführung der Qualifizierungstätigkeiten vorbereitet, durchgeführt und im Projektlebenszyklus aktuell gehalten.

### **5.1.2 Gesetzliche Grundlagen bzgl. einer risikobasierten Qualifizierung**

Pharmaproduzenten sind nicht zuletzt durch den Anhang 15 zum EU- GMP-Leitfaden „Qualifizierung und Validierung“ [1] schon seit vielen Jahren gesetzlich verpflichtet, eine risikobasierte Qualifizierung durchzuführen. Ziel dabei ist es, jene Risiken rechtzeitig zu erkennen und ausreichend zu kontrollieren, welche im Zuge der Planung, Errichtung, Inbetriebnahme und Qualifizierung von Equipments (Prozessanlagen, Versorgungssystemen, Räumlichkeiten, Geräten und Ausrüstungen) auftreten und Einfluss auf die Qualität und die Sicherheit der herzustellenden Produkte haben können.

Weiterhin sind Pharmaproduzenten rechtlich gefordert, einen Qualitätsrisikomanagement (QRM)-Prozess über den kompletten Produkt-Lebenszyklus hinweg umzusetzen. Gemäß Teil 3 des EU-GMP-Leitfadens [2] bzw. nach dem Leitfaden Q9 der Internationalen Conference on Harmonization (ICH) [3] soll dieser Prozess die Elemente Risikobewertung, Risikokontrolle und die regelmäßige Bewertung von Risiken beinhalten. Zur Umsetzung dieser Prozesse sind im Unternehmen geeignete Werkzeuge einzusetzen (siehe Abbildung 2).

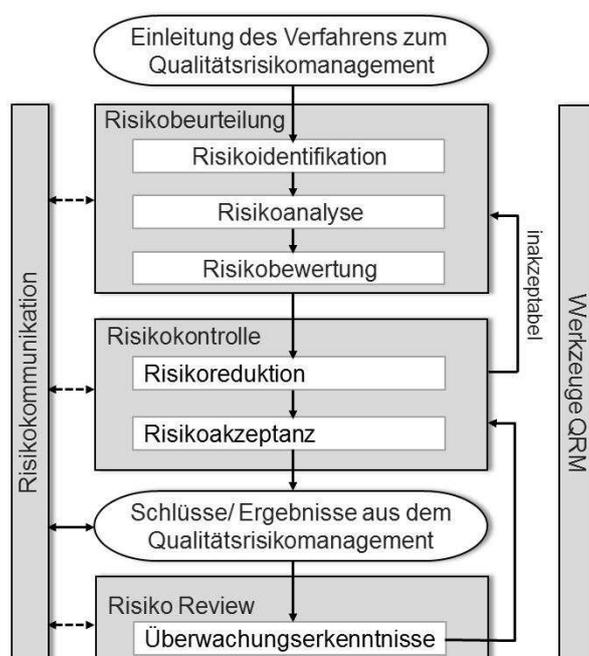


Abbildung 2: Qualitätsrisikomanagement nach EU GMP-Leitfaden bzw. ICH Q9

Viele pharmazeutische Unternehmen setzen im Qualifizierungsbereich die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) als Risikoanalysemethode ein, mit der die Elemente Risikobewertung und Risikokontrolle standardmäßig schon abgearbeitet werden.

Die weiteren Elemente eines Qualitätsrisikomanagement-Prozesses – der Risk Review und die Risikokommunikation – werden durch die Verwendung der FMEA-Methode nicht ausreichend abgedeckt und müssen auch für Risikoanalysen in der Qualifizierungsphase und für den Betrieb der Anlage zusätzlich etabliert werden.

Diese Forderung findet sich auch in der aktuellen Version des Anhangs 15 zum EU-GMP-Leitfaden wieder, der im Oktober 2015 in Kraft getreten ist. Der Leitfaden fordert, dass Risikoanalysen in der Qualifizierung und Validierung – unter Berücksichtigung von Änderungen und von neuem Wissen im Projektlebenszyklus – aktuell gehalten werden müssen.

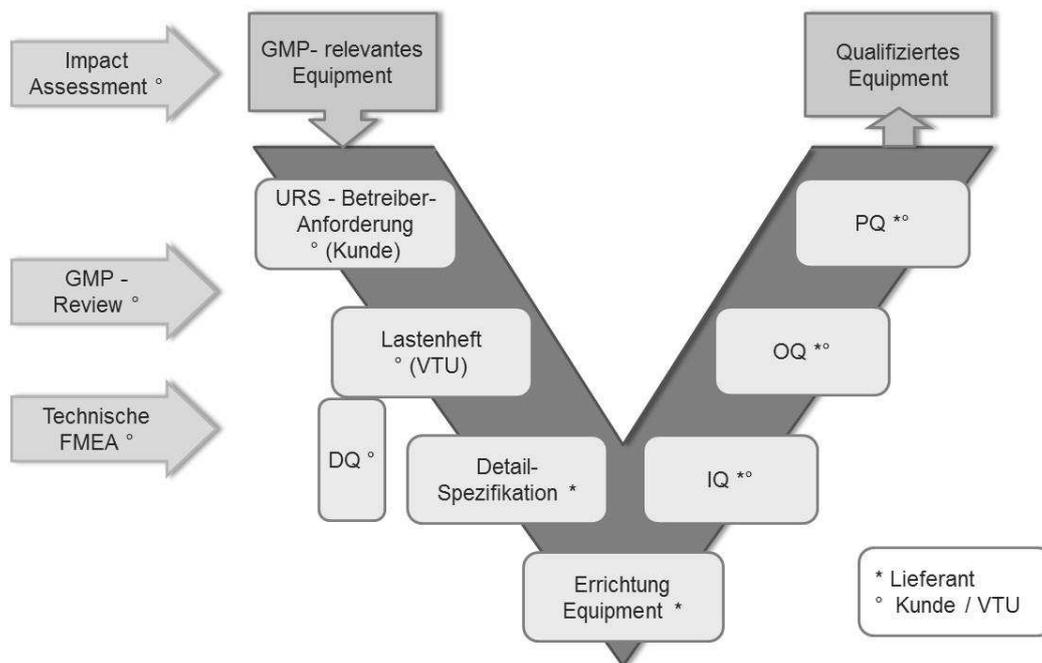
### **5.1.3 Umsetzung der gesetzlichen Anforderungen in die Praxis**

Im Folgenden werden die praktische Umsetzung der oben beschriebenen gesetzlichen Anforderungen anhand eines Qualifizierungsprojektes geschildert und der im Projekt etablierte Life-Cycle-Risikoanalyse-Ansatz für die Qualifizierung im Detail aufgezeigt. Zudem werden die Vorteile der im Projekt eingesetzten Risikomanagement-Software REXS für die Durchführung der Life-Cycle-Risikoanalyse und für die effiziente Abarbeitung der Risikomaßnahmen - also der zu prüfenden Qualifizierungspunkte – dargestellt.

### **5.1.4 Übersicht über die Qualifizierung und Anforderungen an das Risikomanagement im Projekt**

Das vorliegende Generalplaner-Projekt umfasst Gebäude mit ca. 30 000 m<sup>2</sup> Gesamtfläche und ca. 200 000 m<sup>3</sup> umbautem Raum mit ca. 150 Hauptequipments respektive Teilanlagen, die sich weiter aus etwa 1 000 verfahrenstechnischen Apparaten, Package-Units und Lüftungsanlagen zusammensetzen. Für die Qualifizierung der GMP- relevanten Equipments sind im Projekt folgende Abläufe, Verantwortlichkeiten und Schnittstellen definiert (Abbildung 3):

- Um die GMP-relevanten Anforderungen im Projekt zu definieren, wurden vom Kunden zirka 70 Betreiberanforderungen (User Requirement Specifications – URS) erstellt. In der ersten Planungsphase bis zur Ausschreibung wurden diese Anforderungen weiter ergänzt bzw. mussten teilweise geändert werden.
- Der Generalplaner des Projekts erstellte die Unterlagen für die Ausschreibung (Lastenhefte (LH) und ergänzende Unterlagen), wobei sowohl die Spezifikationen der ursprünglichen Betreiberanforderungen als auch die Ergänzungen und Änderungen der weiteren Planungsphase zu berücksichtigen waren.
- Die Definition der GMP-relevanten (Haupt-)Equipments, für die in weiterer Folge eine Qualifizierung durchzuführen ist, führten Generalplaner und Kunde in enger Kooperation durch.
- Die Designqualifizierung (DQ) führt der Kunde mit Unterstützung des Generalplaners durch, die Leistungsqualifizierung (PQ) ist Aufgabe des Kunden.
- Die Erstellung der Detailspezifikationen, die Errichtung der Equipments sowie die Durchführung der Installationsqualifizierung (IQ) und Funktionsqualifizierung (OQ) sind im vorliegenden Projekt Aufgabe der Lieferanten.
- Der Generalplaner respektive der Kunde prüfen, ob die Spezifikationen der Lastenhefte vom Anlagenlieferanten in die Detailspezifikationen und in weiterer Folge in die Anlage umgesetzt sind.



**Abbildung 3: Qualifizierungsablauf und Risikoanalysen im Projekt**

Um die Anforderungen des Anhang 15 zum EU-GMP-Leitfaden an einen Qualitätsrisikomanagement-Prozess für die Qualifizierung umzusetzen und gleichzeitig sicherzustellen, dass die Risikokommunikation zwischen Qualifizierung und Risikoanalyse immer vollständig und aktuell ist, waren folgende risikobasierten Schritte im Projekt zu implementieren (Abbildung 3):

- Definition des Qualifizierungsumfangs (Impact Assessment)
- Überprüfung der Ausschreibungsunterlagen (GMP-Review)
- Definition der Qualifizierungstiefe nach Ausschreibung (technische FMEA)
- Traceability: Maßnahmen technische FMEA mit Lieferantenqualifizierung
- Technische FMEA als Life-Cycle- Risikoanalyse im Qualifizierungsprojekt

Im Folgenden werden die Vorgehensweise für die oben gelisteten risikobasierten Schritte im Projekt im Detail erläutert und die Ergebnisse anhand von Beispielen diskutiert.

## 5.2 Umsetzung in die Praxis

### 5.2.1 Risikobasierte Definition Qualifizierungsumfang (Impact Assessment)

Um die qualifizierungsrelevanten Hauptequipments im Projekt zu definieren, wurde – als erster Schritt des Qualitätsrisikomanagement-Prozesses – ein Impact Assessment durchgeführt. Ziel dabei war es, den Einfluss der ca. 150 Hauptequipments auf die Qualität, Reinheit und Sicherheit der herzustellenden Produkte – also ihre GMP-Relevanz – zu ermitteln.

Folgende Risiken wurden im Zuge des Impact Assessment in Betracht gezogen:

- Risiko der Produktkontamination, z.B. durch
  - direkten bzw. indirekten Kontakt der Equipments mit dem Produkt oder Produktkomponenten
  - unvollständige Reinigung, Desinfektion oder Sanitisierung
- Risiko des negativen Einflusses auf die Produktqualität und Produktsicherheit, z.B. durch
  - Nichteinhaltung kritischer Prozessparameter
  - Verlust von GMP-relevanten Herstellungsdaten

Für die Durchführung des Impact Assessment wurden im ersten Schritt alle zu realisierenden Prozessanlagen, Versorgungssysteme, Räumlichkeiten, Geräte und Ausrüstungen identifiziert und gelistet. Im zweiten Schritt wurde ein Fragenkatalog definiert, in dem die Produktrisiken für die Equipments ausformuliert wurden.

Beispiele für Fragen bzgl. Produktkontamination:

- System hat direkten bzw. indirekten Kontakt mit dem Produkt oder Produktkomponenten
- System hat Einfluss auf vollständige Reinigung, Desinfektion oder Sanitisierung
- System kann eine Quelle von Kontamination sein
- etc.

Für alle identifizierten bzw. gelisteten Equipments wurden daraufhin die Fragen des Fragenkatalogs mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet.

Konnte eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet werden, so wurde das Equipment als GMP-relevant und damit als qualifizierungsrelevant eingestuft. Falls alle Fragen mit „Nein“ zu beantworten waren, wurde das Equipment als nicht-GMP-relevant eingestuft und unter den Gesichtspunkten von Good Engineering Practice (GEP) im Projekt weiter geplant und realisiert.

In regelmäßigen Abständen wird das Impact Assessment gemäß dem Änderungsdienst des Kunden aktualisiert, um Änderungen im Projekt – z.B. durch Umplanungen und Erweiterungen der Anlagen – in der Qualifizierung zu berücksichtigen.

Mittels Impact Assessment wurde so gemäß den Anforderungen des Anhangs 15 zum EU-GMP-Leitfaden zu Projektbeginn risikobasiert der Qualifizierungsumfang des Projektes festgelegt. Von den rund 150 Hauptequipments wurden zirka 40 Hauptequipments als GMP-relevant eingestuft und im Qualifizierungsprojekt weiterverfolgt. Für diese GMP-relevanten Equipments wurden in Folge die in den nächsten Kapiteln beschriebenen Risikobetrachtungen durchgeführt.

### **5.2.2 Risikobasierte Überprüfung der Ausschreibungsunterlagen (GMP-Review)**

Vor der Ausschreibung der jeweiligen Equipments erstellte der Kunde detaillierte Betreiberanforderungen, um die Anforderungen an die Equipments aus Produkt- und Betreibersicht festzulegen. Zusätzlich legte er für das Projekt weitere allgemein- gültige Anforderungen in ergänzenden Dokumenten (z.B. Design-Prinzipien, Logistik-, Umkleide-, GMP- Konzept, mechanische und elektrotechnische Kundenvorschriften) fest.

Zwischen der URS-Erstellung und dem Zeitpunkt der Ausschreibung wurden einerseits weitere Anforderungen definiert und andererseits – basierend auf neuen Erkenntnissen – Anforderungen geändert. Die neuen und geänderten Anforderungen wurden in Besprechungsprotokollen festgehalten, vor der Ausschreibung aber nicht immer vollständig in die Betreiberanforderungen aufgenommen. Basierend auf den Betreiberanforderungen, den ergänzenden Dokumenten und den zusätzlichen Festlegungen im Projektverlauf entwarf der Generalplaner die detaillierten Lastenhefte für die Ausschreibung der Equipments.

Um sicherzustellen, dass

- die Lastenhefte alle GMP-Anforderungen der URS enthalten,
- die im weiteren Planungsverlauf entfallenen GMP-Anforderungen in der URS gelöscht werden,
- die im weiteren Planungsverlauf neu definierten GMP-Anforderungen einerseits in die Lastenhefte und andererseits in die URS aufgenommen werden und
- die neu definierten GMP-Anforderungen nicht den URS-Anforderungen widersprechen,

wurden vom Generalplaner für alle GMP-relevanten Equipments gemäß Impact Assessment GMP-Reviews erstellt.

Als Methode für die GMP-Reviews wurde die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) in Kombination mit Ishikawa-Diagrammen gewählt. Für die Durchführung von Risikoanalysen setzt VTU in ihren Projekten standardmäßig ihre Risikomanagement-Software REXS ein.

Die GMP-Reviews wurden folgendermaßen aufgebaut: Im Vorspann der GMP-Reviews sind – als Grundlage der Reviews – einerseits die zu betrachtenden Systeme/Equipments beschrieben und andererseits die zu betrachtenden Spezifikationsdokumente vor Ausschreibung (URSs, Konzepte, Standard Operation Procedures (SOPs), Besprechungsprotokolle) definiert.

Um sich im GMP-Review auf die wesentlichen Risiken konzentrieren zu können, wurden zu Beginn der Risikobetrachtungen die relevanten Fehlerfolgen und Fehlerursachen analysiert und definiert.

Gemäß eines Qualitätsrisikomanagement-Prozesses nach ICH Q9 [2] ist in Risikobetrachtungen immer der Einfluss auf die „Produktqualität“ zu betrachten. Daher wurden in den im GMP-Reviews – analog zum Impact Assessment – die Produktrisiken analysiert und im Folgenden die Fehlerfolgen für die GMP-Reviews festgelegt:

- Produktkontamination mit Partikeln, Keimen, unerwünschten Stoffen
- Negativer Einfluss auf Produktqualität
- Endprodukt ist nicht spezifikationskonform (Produktsicherheit)

Das Ziel der GMP-Reviews im vorliegenden Projekt ist es sicherzustellen, dass keine GAPs zwischen den Anforderungsdokumenten (URS, ergänzende Kundenvorgaben) und den Ausschreibungsunterlagen (Lastenhefte) auftreten und qualitätsrelevante Informationen aus dem Engineering-Prozess in die GMP-relevanten Vorgabedokumente zurückfließen. Im GMP-Review wird daher überprüft, dass alle notwendigen Anforderungen zur Vermeidung der Fehlerfolgen sowohl in den Betreiberanforderungen als auch in den Ausschreibungsunterlagen der Equipments vollständig vorhanden sind und sich nicht

widersprechen. Für alle GMP-Reviews konnte daher vorab als relevante Fehlerursache „Keine GMP-konforme Spezifikation vorhanden“ definiert werden.

Mögliche Fehler aus einem GMP-Review sind in Abbildung 4 anhand eines Ishikawa-Diagramms beispielhaft dargestellt.

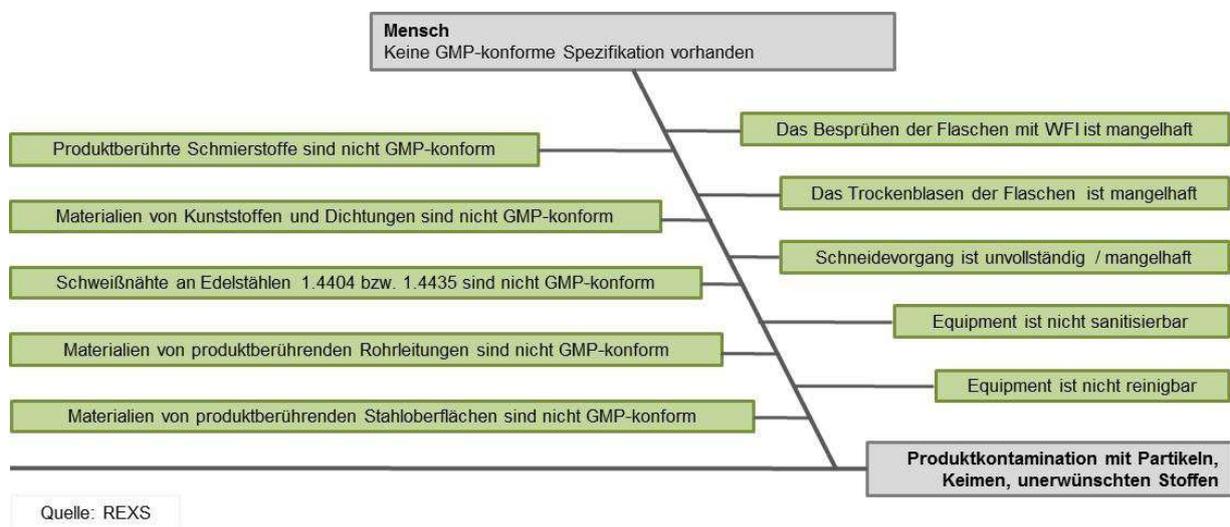


Abbildung 4: Fehlersuche im GMP-Review

Für jedes analysierte Risiko – also die Kombination aus Fehler, Fehlerursache und Fehlerfolge – wird im nächsten Schritt überprüft, ob entsprechende Anforderungen in der Betreiberanforderung bzw. in den ergänzenden Dokumenten (gemäß Vorspann) definiert wurden, die das Auftreten des Risikos ausreichend reduzieren. Finden sich entsprechende Vorgaben in der URS/den ergänzenden Dokumenten, so werden diese im GMP-Review unter „implementierte Maßnahmen“ festgehalten. Ist eine Anforderung in der URS nicht vorhanden, wird als „offene Maßnahmen“ die Aktualisierung der URS im GMP-Review aufgenommen (siehe Abbildung 5).

Um die Risiken auch ausreichend entdecken zu können, wurde im GMP-Review unter „Offene Maßnahme“ festgelegt, dass alle URS-Anforderung auf Umsetzung in den entsprechenden Lastenheften zu überprüfen sind (siehe Abbildung 5).

Nr.	Komponente/ Prozessschritt	Analyse			Maßnahmen	Bewertung			
		Fehler	Ursache	Fehlerfolge		A	B	E	RPZ
1	RLT Anlagen	Luftwechselrate ist nicht GMP-konform	Fehlende Raumspezifikation	Produktkontamination mit Partikeln, Keimen, unerwünschten Stoffen	<b>Implementiert:</b> Eine Luftwechselrate von 5 / h in Raumklasse kontrolliert ist zu realisieren (TGA_ xxx- Pkt. 13)  <b>Offen:</b> URS: Luftwechselrate in Raumklasse kontrolliert ist auf 5/h festzulegen GMP-Review: Luftwechselrate von 5/h in „Raumklasse kontrolliert“ ist im LH spezifiziert	2	5	1	10

Abbildung 5: Aufbau GMP-Review

In weiterer Folge wurden die „Offenen Maßnahmen“ mittels REXS auf Knopfdruck in einem Prüfplan/-bericht ausgedruckt (siehe Abbildung 6) und im Projekt auf korrekte Umsetzung überprüft.

							
Nummer xxx		GMP-Review Lüftungsanlagen und Reinräume (TA 123)				Version 1.0	
Nr.	Prüfpunkt	Umgesetzt in	Referenz	OK/ NOK	Bemerkungen	Maßnahmen	Maßnahmen erledigt
---	-----						
17.3	Überprüfen ob spezifiziert ist, dass eine Luftwechselrate von 5 / h in Raumklasse kontrolliert zu realisieren ist (BTBNL02_TGA_01_14-03-19 Pkt. 01.003)						
---	-----						
17.6	Überprüfen ob eine Aktualisierung der Benutzeranforderung ABCJ hinsichtlich der Luftwechselrate in Raumklasse kontrolliert auf 5/h, erfolgt ist						

Quelle: REXS

**Abbildung 6: Prüfplan GMP-Review**

Durch die Festlegung der zu betrachtenden Fehlerfolgen und der relevanten Fehlerursache konnte die Analyse der möglichen Fehler zielgerichtet durchgeführt werden. Die Verwendung von Ishikawa-Diagrammen (gemäß Abbildung 4) bei der Fehlersuche und deren automatische Kombination mit der FMEA (in REXS), sowie die Möglichkeit die Prüfpläne aus REXS automatisiert zu erstellen, brachten bei der Durchführung der Risikoanalyse zusätzliche Zeitersparnis.

Durch die GMP-Reviews konnte im Projekt nicht nur sichergestellt werden, dass alle relevanten GMP-Anforderungen der Stufe „Betreiberanforderung“ in die Stufe „Lastenhefte“ übernommen werden (siehe Abbildung 2), sondern auch die Betreiberanforderungen für die weitere Qualifizierung aktuell gehalten werden.

### **5.3 Risikobasierte Definition der Qualifizierungstiefe (technische FMEA)**

Um die Qualifizierungstiefe der im Impact Assessment als GMP- und damit als qualifizierungsrelevant eingestuften Anlagen festzulegen, werden im Projekt rund 40 Risikoanalysen für Prozessanlagen und Prozessnebenanlagen (Aqua Purificata (AP-Wasser), raumluftechnische Anlagen, etc.) und 30 Risikoanalysen für Laborgeräte durchgeführt.

Diese technischen Risikobetrachtungen werden im Projekt nach der Spezifikations- und Ausschreibungsphase (URS, LH) und vor der DQ-Phase erstellt (siehe Abbildung 3). Sie haben einerseits das Ziel das Anlagendesign auf GMP-Konformität zu überprüfen, andererseits werden in diesen Risikoanalysen auch die notwendigen Maßnahmen zur Risikominimierung festgelegt, die in weiterer Folge auch als Prüfungen in die einzelnen Qualifizierungsphasen der Equipments – von der DQ bis zur PQ sowie bei der Kalibrierung – aufgenommen und auf Abarbeitung überprüft werden müssen.

Als Methode wurde im Projekt – gemäß der Risikomanagement-SOP des Kunden – die zweistufigen Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) gewählt. Die FMEA [12] hat als Risikoanalyse-Methode



Um die Rückverfolgbarkeit der einzelnen Risiken von der Qualifizierung auf die Anforderungsphase (URS, LH) zu gewährleisten, werden in den „aktuellen Maßnahmen“ die Referenzen zu den jeweiligen URS- und Lastenheft (LH)-Punkten bzw. zu den Detailspezifikationen (Pflichtenhefte) aufgenommen. Um die technischen FMEA lesbarer zu machen, wurde vorab der Aufbau der technischen FMEA festgelegt. So findet sich in allen technischen FMEAs – falls für das Equipment zutreffend – die folgende Kapitelstruktur:

- Anlagenausführung und Installation allgemein
- Ausführung und Installation Ausrüstungen (Behälter, Pumpen etc.)
- Ausführung und Installation Rohrleitungen und Armaturen
- Reinigung vor Inbetriebnahme
- Reinigung/Sanitisation
- Automatisiertes System (Steuerung)
- Prozessrelevante Punkte
- GMP-/betriebsrelevante Sensoren

In den Standard-Vorlagen wurden in den jeweiligen Kapiteln zusätzliche „Standard-Risiken“ vorgegeben, die generell bei allen Anlagen zu betrachten sind. Tabelle 1 zeigt beispielhaft einige „Standard-Risiken“ der technischen FMEA im Projekt.

**Tabelle 1: „Standard-Risiken“ der technischen FMEA**

Equipment	Fehler	Ursache	Fehlerfolge	B
<b>Anlagenausführung und Installation allgemein</b>				
Aufbau und Installation der Anlage	Die Installation entspricht nicht den genehmigten Planungsdokumenten	Unsachgemäße Installation	Nicht sicheres Produkt	10
Schmiermittel	Produkt wird während Herstellung verunreinigt	Falsche Spezifikation/ Ausführung bzgl. Schmiermittel	Kontamination/ Verunreinigung Zwischenprodukt /Produkt	10
<b>Ausführung und Installation Ausrüstungen (Behälter, Pumpen etc.)</b>				
Zu- und Abluftfilter	Produkt wird mikrobiologisch/partikulär von Umgebungsluft verunreinigt	Falsche Ausführung/ Spezifikation BelüftungsfILTER	Kontamination/ Verunreinigung Zwischenprodukt /Produkt	10
Pumpen	Pumpen nicht spezifikationskonform	Falsche Ausführung/ Spezifikation der Pumpen	Nicht spezifikationskonformes Produkt	10
<b>Reinigung vor Inbetriebnahme</b>				
Equipment XYZ	Rückstände im System nach Reinigung vor Inbetriebnahme	Fehlende/falsche Ausführung bzgl. Reinigung	Punktueller Kontamination	8

Auch die Fehlerfolgen wurden vorab – analog zu den GMP-Reviews – im Hinblick auf den Einfluss auf das Produkt festgelegt und die Bewertung der Bedeutung B vorab definiert. Der Zahlenwert der Bedeutung B wird von der Risikomanagementsoftware REXS bei Auswahl der Fehlerfolge automatisch mit in die FMEA-Tabelle übernommen – was die Konsistenz in der Risikobetrachtung weiter erhöht (siehe Abbildung 9).

Idf. Nr.	URS	Beschreibung des Risikos				aktuelle Risikoeinschätzung				
		Prozess(parameter) / Zielbereich / Equipment	Potenzieller Fehler	Mögliche Ursache des Fehlers	Auswirkung des Fehlers	Aktuelle Maßnahmen	Auftretenswahrscheinlichkeit (A) (1 - 10)	Entdeckungswahrscheinlichkeit (E) (1 - 10)	Bedeutung der Folgen (B) (1 - 10)	Risikoprioritätszahl (RPN) (AxExB)
<b>Anlagenausführung und Installation allgemein</b>										
1	B-P-00511/02, Pkt. 1, 2	- Aufbau und Installation der Anlage	Die Installation entspricht nicht den genehmigten Planungsdokumenten	Unsachgemäße Installation	Nicht sicheres Produkt	= Erstellung der Planungsdokumente zum Aufbau und Installation der Anlage (Lastenheft L-P-00192/01, Pkt. 4.1.1.1, 4.1.1.2, 4.1.1.6, 4.1.1.8, 7.2, 10.1.2.9, 10.1.2.10; Pflichtenheft P-P-00192/00, Pkt. 4.1_1, 4.1_4)	5	5	10	250

Name	Bedeutung
Kontamination / Verunreinigung (Zwischenprodukt / Produkt)	10
Nicht sicheres Produkt	10
Nicht spezifikationskonformes Produkt	8
Punktuelle Kontamination	8
Unvollständige / Fehlerhafte Chargendokumentation	8
Verlängerung der Prozesszeit	3
	-

Abbildung 9: Bewertung der Fehlerfolge – Übernahme in die technische FMEA

In den FMEA-Vorlagen wurden zur Risikominimierung für die vordefinierten „Standard-Risiken“ auch schon geplante Maßnahmen/Aktionen vordefiniert, die bei vom Generalplaner bzw. beim Kunden standardmäßig in der Qualifizierung durchzuführen sind (siehe Abbildung 8).

Auch dadurch wurde die Effizienz und Konsistenz während der Durchführung der Risikoanalysen erhöht, und die gewonnene Zeit konnte für die Analyse der Equipment-spezifischen Produktrisiken genutzt werden.

## 5.4 Traceability: Maßnahmen technische FMEA versus Qualifizierung

Alle in den technischen FMEAs identifizierten und umzusetzenden Maßnahmen zur Risikokontrolle (ca. 170 pro technische FMEA) müssen anschließend in die Qualifizierung einfließen und dort auf korrekte Umsetzung überprüft werden. Da die Installations- und Funktionsqualifizierung im Projekt ausschließlich durch die Anlagenlieferanten erfolgt, muss auch die vollständige Übernahme aller Maßnahmen der Risikoanalysen in die Lieferantenqualifizierung überprüft werden.

Die Überprüfung der vollständigen Übernahme aller Maßnahmen der Risikoanalysen in die Qualifizierung des Kunden bzw. die Lieferantenqualifizierung erfolgt im Projekt über Maßnahmenkataloge, die getrennt für die einzelnen Qualifizierungsphasen datenbankgestützt erstellt werden.

Dazu werden die in den technischen FMEAs festgelegten und umzusetzenden Maßnahmen (geplante Aktionen/Maßnahmen für den zukünftigen Zustand – siehe Abbildung 8) nach den einzelnen

Qualifizierungsphasen gefilterten und in phasenspezifischen Maßnahmenkatalogen mittels REXS automatisiert ausgedruckt (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10: Datenbankunterstütztes Maßnahmenmanagement**

Vom Generalplaner VTU bzw. dem Kunden wird mittels der ausgedruckten Maßnahmenlisten die termingerechte Umsetzung der Maßnahmen in der Qualifizierung des Kunden (DQ, PQ) sowie der Lieferantenqualifizierung (IQ, Kalibrierung, OQ) überprüft.

In die Maßnahmenkataloge wird dabei Folgendes automatisiert übernommen (siehe auch Abbildung 11):

- alle umzusetzenden Maßnahmen der technischen FMEA für die jeweilige Qualifizierungsphase (sortiert nach Verantwortlichkeiten)
- Nummer des zugehörigen FMEA-Punktes
- Betrachtetes Equipment/Prozessschritt/Ursache/Fehler
- der Verantwortliche für die Umsetzung der geplanten Maßnahmen in der Qualifizierung

Die ausgedruckten Maßnahmenkataloge werden als Hilfestellung einerseits an die Verantwortlichen für die Umsetzung der Maßnahmen in der Kunden- bzw. Lieferanten-Qualifizierung in Kopie übergeben.

Andererseits wird das Original des ausgedruckten Maßnahmenkatalogs zur dokumentierten Überprüfung der Umsetzung verwendet. Vom Prüfer wird dabei Folgendes dokumentiert (siehe auch Abbildung 11):

- der Umsetzungs- bzw. Übertragungsstatus der geplanten Maßnahme („Offen“ oder mit Datum/Unterschrift geprüft)
- der Verweis auf die entsprechenden Qualifizierungspläne (respektive Testprotokolle)

		
Nr. XYZ	Offene Maßnahmen für DQ-Phase aus: Technischer FMEA ABC (TA123), Version 1.0	Version 1.0

Nr.	Risiko Nr.	Equipment / Prozess	Ursache / Fehler	Maßnahme	Verantwortlicher	Überprüft am	Dokumentenachweis
1	Risiko 1	Puffer & Lösungen Pufferherstellung Aufbau und Installation der Anlage	Ursache: Unsachgemäße Installation Fehler: Die Installation entspricht nicht den genehmigten Planungsdokumenten	DQ: Überprüfung SAP Messstellenliste	Projektverantwortlicher EMSR	25.08.16 ✓ <sub>14</sub> 25.08.16 ✓ <sub>14</sub> 29.08.16 ✓ <sub>14</sub>	DQ-Plan 1 Rev00, Pkt. 1 DQ-Plan 2 Rev00, Pkt. 8 DQ-Plan 3 Rev00, Pkt. 5
2	Risiko 1	Puffer & Lösungen Pufferherstellung Aufbau und Installation der Anlage	Ursache: Unsachgemäße Installation Fehler: Die Installation entspricht nicht den genehmigten Planungsdokumenten	DQ: Überprüfung Material- und Stückliste	Projektverantwortlicher Technik		-

Quelle: REXS

**Abbildung 11: Beispiel einer ausgefüllten Maßnahmenliste**

Dadurch kann die Traceability zwischen den Maßnahmen der technischen FMEA und der Umsetzung in der Qualifizierung sichergestellt werden.

Im Projekt werden die DQ-Testprotokolle nach ihrer Abarbeitung und die IQ-, OQ-, Kalibrierungs- und PQ-Testprotokolle/-pläne vor ihrer Abarbeitung mit den entsprechenden Maßnahmenlisten auf Vollständigkeit geprüft.

Bei Änderungen im Projektverlauf dürfen geplanten Maßnahmen im Maßnahmenkatalog nicht gestrichen werden. Sie werden im Maßnahmenkatalog entweder als „entfallen“ gekennzeichnet oder, wie im folgenden Kapitel beschrieben, in eine andere Phase verschoben.

Nach vollständiger Dokumentation des Status aller geplanten Maßnahmen des Maßnahmenkatalogs wird dieser zusammen mit dem überprüften Qualifizierungstestplan/-protokoll durch die zuständigen Personen genehmigt und dem freigegebenen Qualifizierungstestplan/-protokoll beigelegt.

## 5.5 Life-Cycle-Management der Risikoanalysen nach Änderungen im Qualifizierungsprojekt

Finden im Projektverlauf Änderungen an einem Equipment statt, so müssen diese sowohl in den technischen Risikoanalysen als auch in der Qualifizierung berücksichtigt werden und die Traceability zwischen der Qualifizierung und der technischen Risikoanalyse ist abzubilden.

Um diese Anforderung erfüllen zu können, wurde im vorliegenden Projekt in enger Zusammenarbeit zwischen Generalplaner und dem dem Kunden ein Lebenszyklusansatz für die technischen FMEAs definiert. Ziel dabei war es, Änderungen im Projektverlauf einfach verfolgen zu können und trotzdem die Traceability zwischen der Qualifizierung und der technischen Risikoanalyse am Ende des Projektes darstellen zu können.

Dazu wird die technische FMEA im Projekt nach Abschluss der Qualifizierung – basierend auf den Maßnahmenlisten, Änderungsanträgen und Abweichungslisten der Qualifizierung – final aktualisiert.

Im Zuge der finalen Aktualisierung werden alle Änderungen zur initialen technische FMEA aufgenommen und so dokumentiert, dass gut erkennbar ist, welche Maßnahmen im Projektverlauf dazugekommen sind, sich geändert haben oder entfallen sind.

Wenn Änderungen im Projekt zur Folge haben, dass neue Risiken auftreten können – zum Beispiel durch Änderungen am Equipment – wird folgendermaßen vorgegangen:

- die technische FMEA wird im Projektverlauf überarbeitet und revidiert. Dabei werden neue Risiken und daraus resultierende Maßnahmen in einem eigenen Kapitel „Ergänzungen nach Freigabe der technischen FMEA“ am Schluss des Risikoanalyse-Dokuments hinzugefügt, damit die Nummerierung in der technischen FMEA und den Maßnahmenkatalogen identisch bleibt.
- die Umsetzung der neuen risikominimierenden Maßnahmen in der Qualifizierung wird über den revidierten Maßnahmenkatalog weiter verfolgt.
- in der finalen technischen FMEA, die nach Abschluss der Qualifizierung erstellt wird, wird die Nummer des Änderungsantrags hinter den neu hinzugekommenen Maßnahmen vermerkt.

Wenn Maßnahmen vor der Freigabe eines Qualifizierungstestplans/-berichts entfallen, wird

- dies im ausgedruckten Maßnahmenkatalog vermerkt
- in der finalen technischen FMEA die Nummer des Maßnahmenkatalog hinter der entfallenen Maßnahme vermerkt

Wenn Maßnahmen nach der Freigabe eines Qualifizierungstestplans/-berichts entfallen, wird

- dies in den Abweichungslisten der Qualifizierung dokumentiert
- in der finalen technischen FMEA die Nummer der Abweichung der Abweichungsliste (in der Qualifizierung) hinter der neuen Maßnahme vermerkt

Entfällt eine Maßnahme, wird das zusätzlich in der finalen technischen FMEA sichtbar gemacht, indem die Phase der Maßnahme geändert wird – zum Beispiel von „OQ“ auf „Entfällt OQ“.

Wenn die Abarbeitung einer Maßnahme in Zuge der Qualifizierung beispielsweise von der IQ-Phase in die OQ-Phase verschoben wird, wird auch dies durch Änderung der Phase der Maßnahme in der finalen technischen FMEA sichtbar gemacht (siehe Abbildung 12).

aktuelle Risikoeinschätzung					Maßnahmen zur Risikominimierung		
Aktuelle Maßnahmen	Auftretenswahrscheinlichkeit (A) (1 - 10)	Entdeckungswahrscheinlichkeit (E) (1 - 10)	Bedeutung der Folgen (B) (1 - 10)	Risikoprioritätszahl (RPN) (AxExB)	Geplante Aktionen / Maßnahmen für zukünftigen Zustand	Neue Auftretenswahrscheinlichkeit (A) (1 - 10)	Neue Entdeckungswahrscheinlichkeit (E) (1 - 10)
=> Armaturen sind spezifiziert	5	5	10	250	=> Entfallen IQ: Überprüfung Aufbau / Installation der Anlage (Ref. Dok.Nr. Maßnahmenliste mit lfd. Nr.) => OQ: Überprüfung Aufbau / Installation der Anlage (Ref. Dok.Nr. Maßnahmenliste mit lfd. Nr.)	3	1

Quelle: REXS

Abbildung 12: Aktualisierung der finalen FMEA

Durch die oben beschriebene Vorgehensweise kann die technische FMEA einfach als Life-Cycle-Risikoanalyse im Qualifizierungsprojekt geführt werden. Durch Ausdrucken eines finalen Maßnahmenkatalogs aus der technischen FMEA – auf Kopfdruck in REXS möglich – kann des Weiteren die Traceability zwischen der Qualifizierung und der technischen Risikoanalyse dokumentiert nachgewiesen werden.

## 5.6 Zusammenfassung

Im vorliegenden Generalplaner-Projekt der VTU konnten durch die Implementierung eines projektumfassenden Qualitätsrisikomanagementprozesses die gesetzlichen Anforderungen des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfadens bzw. der ICH Q9 unter Berücksichtigung der Kunden-SOP bzgl. Risikomanagement erfolgreich umgesetzt werden.

Zu Projektbeginn wurde mittels Impact Assessment risikobasiert der Qualifizierungsumfang des Projektes festgelegt. Von den rund 150 Hauptequipments wurden zirka 40 Hauptequipments als GMP-relevant eingestuft und im Qualifizierungsprojekt weiterverfolgt.

Für diese GMP-relevanten Equipments wurden in Folge GMP-Reviews zur Überprüfung der Ausschreibungsunterlagen sowie technische FMEAs zur Definition Qualifizierungstiefe durchgeführt.

Durch die GMP-Reviews konnte vor der Ausschreibung einerseits sichergestellt werden, dass alle GMP-Anforderungen in der Planungsphase – aus den Betreiberanforderungen und aus Festlegungen im weiteren Projektverlauf – bei der Ausschreibung berücksichtigt werden. Andererseits wurde damit überprüft, dass sich die – zu verschiedenen Zeitpunkten der Planung getroffenen – Anforderungen an die Anlagen nicht widersprechen.

Durch die Erstellung der technischen FMEAs wurde das Anlagendesign der Equipments auf GMP-Konformität überprüft und gleichzeitig konnten die produktrelevanten Prüfpunkte der Qualifizierung festgelegt werden.

Durch die Definition von „Standard“-Risiken und die Vorabdefinition der qualitätsrelevanten Fehlerfolgen bzw. der möglichen Ursachen konnte die Effizienz in der Durchführung der Risikoanalysen deutlich gesteigert werden.

Durch die Verwendungen von automatisch generierten Maßnahmenkatalogen wird sichergestellt, dass die rund 12.000 risikominimierenden Maßnahmen im Projekt vollständig umgesetzt werden. Außerdem werden diese Maßnahmenkataloge auch dazu verwendet, die technische FMEA im Projekt aktuell zu halten.

Durch die Aktualisierung der technische FMEA wird nach Abschluss der Qualifizierung sichergestellt, dass alle relevanten Änderungen im Projektverlauf umgesetzt wurden. Zusätzlich kann durch die finale technische FMEA die Traceability zwischen der Planungsphase (URS, Lastenheft), der Risikoanalyse und der Qualifizierung dokumentiert nachgewiesen werden.

Die Verwendung der Risikomanagement-Software REXS brachte im Projekt folgende Vorteile:

- Strukturierter Aufbau der Risikoanalyse

- Automatisierte Erstellung von Maßnahmenlisten zur schnelleren und vollständigen Abarbeitung von risikoreduzierenden Maßnahmen
- Sicherstellung der Traceability zwischen den Risikoanalysen und der Qualifizierung
- Einfache und effiziente Erstellung von Life-Cycle-Risikoanalysen im Qualifizierungsprojekt
- Schnelle Erstellung des finalen Maßnahmenkatalogs als „Traceability-Matrix“ zwischen URS/Lastenheft, Detailspezifikationen, FMEA und Qualifizierungsdokumentation

## 5.7 Literatur

- [1] European Commission.: EurdraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use; Annex 15 - Qualification and validation. Gültig seit 01. Oktober 2015.
- [2] European Medicines Agency.: ICH guideline Q9 on quality risk management, Step 5 (EMA/CHMP/ICH/24235/2006), September 2015. In: European Commission.: EurdraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 3. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), abgerufen am 21. Oktober 2016.
- [3] ICH International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.: ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Quality Risk Management Q9, step 4 version. 2005. Verfügbar unter: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf), abgerufen am 21. Oktober 2016.
- [4] IEC International Electrotechnical Commission.: International Standard 60812, second edition: Analysis techniques for system reliability– Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA). 2006.
- [5] Gübitz et.a.: Lifecycle Risikomanagement. In : Pharm. Ind. 78, Nr. 5, 660-669, ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany), 2016.

## 6 Entwicklung einer Risikomanagement-Ontology im Quality by Design

*Dieses Kapitel basiert auf Guebitz, B., Schnedl, H., & Khinast, J. G. (2012). A risk management ontology for Quality-by-Design based on a new development approach according GAMP 5.0. Expert Systems with Applications, 39(8), 7291-7301.*

A new approach to the development of a risk management ontology is presented. This method meets the requirements of a pharmaceutical Quality by Design approach, good manufacturing practice and good automated manufacturing practice. The need for a risk management ontology for a pharmaceutical environment is demonstrated, and the term “ontology” is generally defined and described with regard to the knowledge domain of quality risk management.

To fulfill software development requirements defined by good manufacturing practice regulations and good automated manufacturing practice 5.0 for the novel development approach, we used a V-model as a process model, which is discussed in detail. The development steps for the new risk management ontology, such as requirement specification, conceptualization, formalization, implementation and validation approach, are elaborated.

### 6.1 Introduction

In recent years a paradigm shift has taken place in pharmaceutical drug-product and manufacturing-process development. The so-called “Quality by Design” (QbD) approach described in the ICH guidelines ICHQ8(R2) “pharmaceutical development” (ICH, 2009), ICH Q9 “quality risk management” (ICH, 2005) and ICH Q10 “pharmaceutical quality system” (ICH, 2008) aims to replace empirical methods in drug and process development by a science- and risk-based approach. In addition to a deeper scientific understanding of products and processes, risk management and knowledge management are considered critical for the implementation of this new paradigm.

During a pharmaceutical development and risk management process, significant amounts of information and data are generated. However, they have to be handled, managed, re-used and shared over the entire lifecycle of a drug product. The use of knowledge management during the entire product lifecycle is emphasized by the ICH Q10 guidelines (ICH, 2008), defining it as a “systematic approach to acquiring, analyzing, storing, and disseminating information related to products, manufacturing processes and components.” Holm, Olla, Moura, and Warhaut (2006) defined the general objective of knowledge management as “getting the right information to the right people at the right time” such that the information can be used more effectively. Thus, knowledge management – in addition to risk management – is a key instrument helping pharmaceutical product and process developers and manufactures to implement QbD according to the ICH Q8, Q9 and Q10 guidelines. A possible integrative approach, including knowledge management as a distinct element of QbD, is illustrated in Fig. 1. However, the ICH Q10 guidelines neither recommend nor describe any knowledge management methods or tools for its implementation.

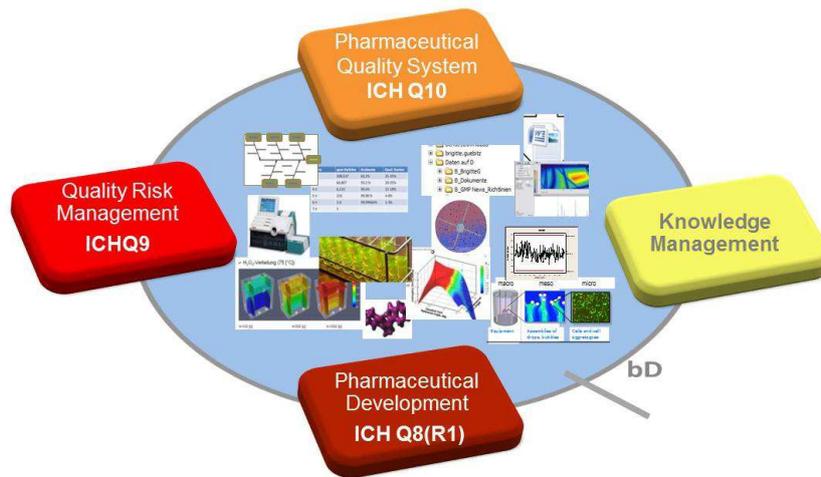


Figure 1: Knowledge management as a key step in QbD

In contrast to knowledge management, risk management accompanying the entire pharmaceutical product lifecycle is considered state-of-the-art since the ICH Q9 guidelines “quality risk management” was published in 2005 (ICH, 2005). ICHQ9 defines risk management as a “systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle.” Moreover, the related medical device industry uses a similar risk management process described in ISO 14971:2007 (ISO, 2007). Currently, the typical results of a risk assessment/risk control process are paper-based documents or databases, i.e., the knowledge gained is captured in paper-based documents or stored in isolated databases. As a result, the knowledge cannot be automatically shared by various users of the product throughout its life cycle. Communication and reuse (and to a certain extent re-generation) of the knowledge is therefore time-consuming and inefficient. Furthermore, the knowledge cannot be analyzed and updated automatically, and as a result, a comparison with the experience gained later in the process is often extensive and error-prone. Thus, from a knowledge-management point of view, current risk management is data-rich yet knowledge-poor. This is illustrated in Fig. 2, which partly depicts the so-called knowledge staircase (North, 2002). As can be seen, using conventional risk management tools companies typically operate at the data level. However, by using ontology-based methods as knowledge-management tools one can reach the level of knowledge also for the risk management process. This idea is shown in Fig. 2 by the up-pointing arrow.

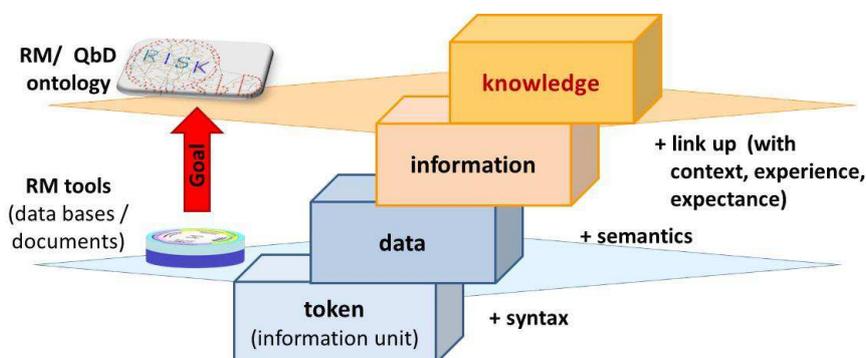


Figure 2: Knowledge staircase for quality risk management process

For that purpose, several ontologies for risk analysis and other pharmaceutical applications were developed and published over the past years. Examples include an ontology approach to support failure mode and effect analyses (FMEA) by Ebrahimipour, Rezaie, and Shokravi (2010) and Dittmann (2007), a computer support system for the management of regulatory compliance of pharmaceutical processes (Sesen, Suresh, Banares-Alcántara, & Venkatasubramanian, 2009) and organizational risk ontology approaches by NASA (NASA, 2004). These risk-oriented ontologies allow domain experts to share information, respectively knowledge, gained during risk-analysis and risk-control processes. However, most of these ontologies only focus on one single risk-assessment tool and do not consider the implementation of an overall risk-management process. In addition, a systematic development methodology, e.g., according to the pharmaceutical industry standard “good automated manufacturing practice (GAMP) 5.0” (ISPE, 2008) is currently absent. According to GAMP 5.0, ontologies – as customized applications – are high-risk software tools (category 5 Software by GAMP 5.0) and, therefore, have to be thoroughly specified and tested. For the use of ontologies in a product-related pharmaceutical environment, GAMP 5.0 requires a detailed and systematic development approach.

Therefore, in this study a new development strategy for ontologies using a V-model according to GAMP 5.0 is described. All relevant steps of the specification are discussed in detail, and an overview of the subsequent testing phases (i.e., the validation steps) is given.

## **6.2 Scope**

In this work we present a new development approach for ontologies in the knowledge domain of risk management according to GAMP 5.0 (ISPE, 2008). First, the term “ontology” will be defined. Next, a brief overview of related work in the field of ontology development and the proposed methodologies will be given. Subsequently, we will describe the knowledge domain of quality risk management according to ICHQ9. In addition, we will discuss the risk-analysis tools implemented in the risk-management ontology. Special emphasis is devoted to demonstrating our new development approach for an ontology used in the field of QbD. Finally, a detailed discussion of the specification phase for the new risk-management ontology, as well as an outlook on the implementation and the validation phase, will be presented.

## **6.3 Background on ontologies**

The term “ontology” is commonly used in computer and information science. In both fields many definitions are available. In general an ontology can be seen as a model of a specific area, respectively knowledge domain, which uses a set of concepts, properties and relations to describe and define this domain. In information science Neches et al. (1991) define ontologies as “the basic terms and relations comprising the vocabulary of a topic area, as well as the rules for combining terms and relations to define extensions to the vocabulary”: Swartout, Rames, Knight, and Russ (1997) define an ontology as “a hierarchically structured set of terms, describing a domain that can be used as a skeletal foundation of a knowledge base”. This definition is applicable to the so-called “domain ontologies,” which are also defined by Uschold and Jasper (1999). In the field of computer science, for example, Gruber (1993) defines an ontology as “an explicit specification of a conceptualization.” Studer, Benjamins, and Fensel (1998) describe ontologies as a “formal, explicit specification of a shared conceptualization. Conceptualization refers to an abstract model of some phenomenon in the world by having identified the relevant concepts of that phenomenon. Explicit means that the type of concepts used, and the

constraints on their use are explicitly defined. Formal refers to the fact that the ontology should be machine-readable. Shared reflects the notion that an ontology captures consensual knowledge, that is, it is not private of some individual, but accepted by a group.” Ebrahimipour et al. (2010) state that an “ontology describes a shared and common understanding of a domain that can be communicated between people and heterogeneous software tools,” which is also related to the term “domain ontology.”

Fig. 3 depicts an example of an application using a domain ontology for quality risk management. A domain ontology therefore can be seen as an expert system (software tool). An ontology allows the domain specific data to be stored in various structured and logically related databases. This allows human and/or computer systems to share and reuse the needed information automatically. As in conventional computer systems, an application using an ontology approach is processed by the users via a human machine interface as illustrated in Fig. 3.

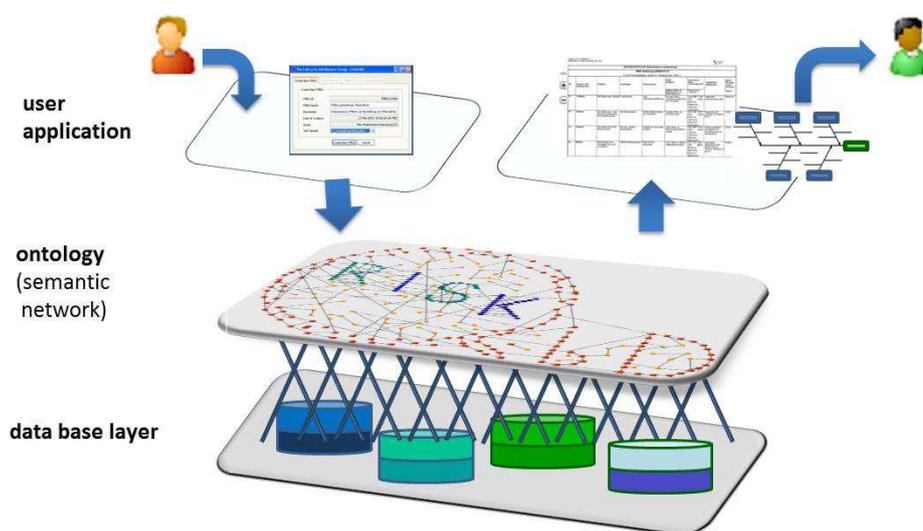


Figure 3: Application of a domain ontology for quality risk management

An important element of our novel risk management ontology, i.e., the knowledge domain of quality risk management, will be discussed in the first step.

## 6.4 The knowledge domain of quality risk management

In recent years, risk management has become increasingly important in the pharmaceutical industry. Even though risk analysis tools have been used for a long time in the process of drug development and manufacturing, a comprehensive risk management process was non-existent for many years. This gap was closed by the ICH Q9 guidelines “quality risk management” (ICH, 2005) that set the future standard for risk management in the pharmaceutical industry. The document describes the risk management approach for the entire lifecycle of a pharmaceutical product, including pharmaceutical development. In general, a risk management process consists of the initiation, risk assessment, risk control, risk review and risk communication phases, as illustrated in Fig. 4. The ICHQ9 guidelines propose risk analysis tools, such as a failure mode and effects analysis (FMEA), a failure mode effects and criticality analysis (FMECA) or a hazard analysis and critical control point (HACCP). In addition, risk management facilitation methods, such as the “Cause and Effect Diagram” (also known as the “Ishikawa diagram”



## 6.4.2 Ishikawa diagrams

The Ishikawa diagram is a simple technique which can help to structure a risk analysis process. This tool can be used to systematically determine causes and sub-causes of a certain event as illustrated in

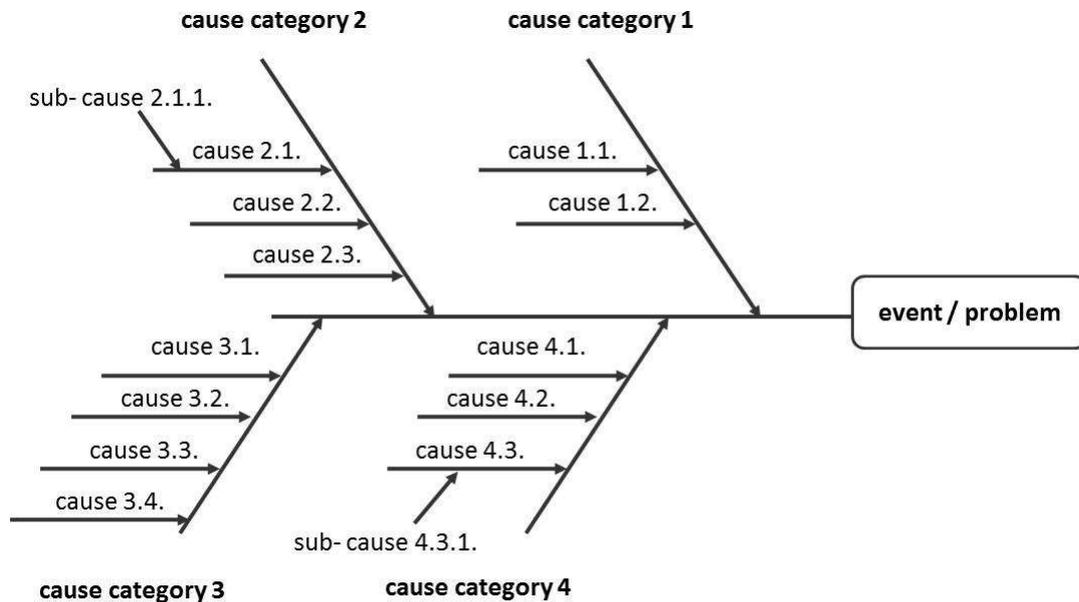


Figure 5.

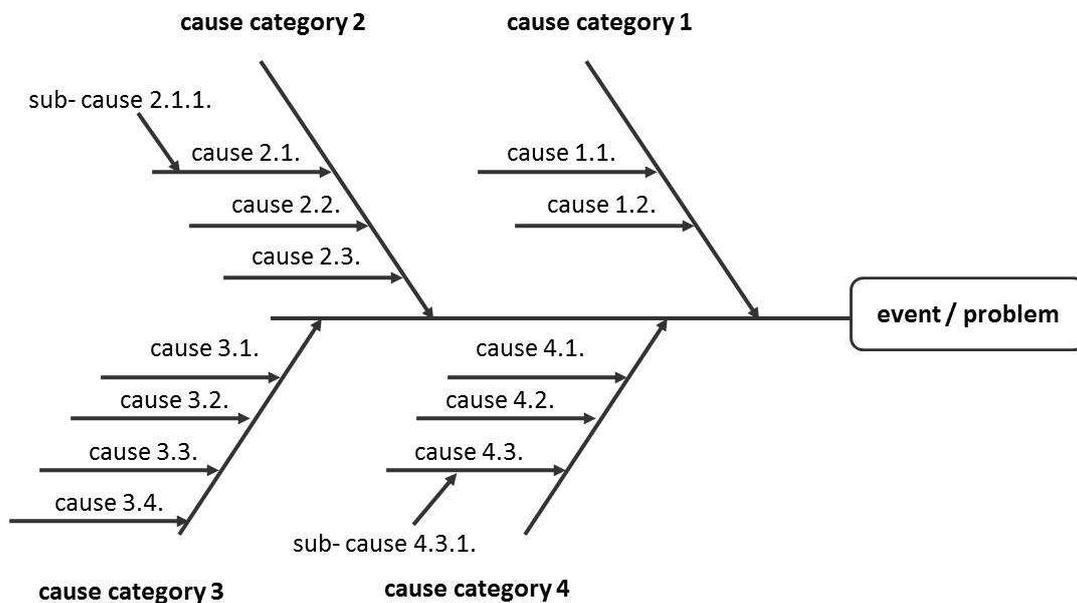


Figure 5: Ishikawa diagram

The overall event or problem is stated at the right end of a horizontal arrow. Causes and sub-causes are determined by filling in the "fishbone." Causes are normally categorized. Possible cause categories include, for example, machine/device, method, material, person, environment and others. The Ishikawa diagram can be used during a FMEA/FMECA as a facilitation method to identify the causes of a potential failure mode.

## 6.5 A novel development strategy for a risk management ontology according to GAMP 5.0

Based on the definitions above, we define our risk management ontology as a formal domain ontology describing the shared and consensual knowledge of quality risk management according to ICHQ9. It explicitly describes all relevant concepts and their constraints as well as relations within this domain.

As described above, the term “ontology” is used both in computer and information science. For information scientists, ontology development defines and describes the basic terms and their relations, their interpretations in the specific knowledge domain and the rules for combining these terms. For computer scientists, ontology development additionally deals with representing the ontology in a machine-readable language.

In the field of ontology engineering, the development approaches of computer and information science are merged. Gómez-Pérez, Fernández-López, and Corcho (2004) define ontological engineering as “the set of activities that concern the ontology development process, the ontology life cycle, the methods and methodologies for building ontologies, and the tool suites and languages that support them.”

In ontological engineering, the following process steps for the development of an ontology are described (Gómez-Pérez et al., 2004; Guizzardi, 2007), i.e., (1) specification, (2) conceptualization, (3) formalization and (4) implementation. These are depicted in Fig. 6 below.

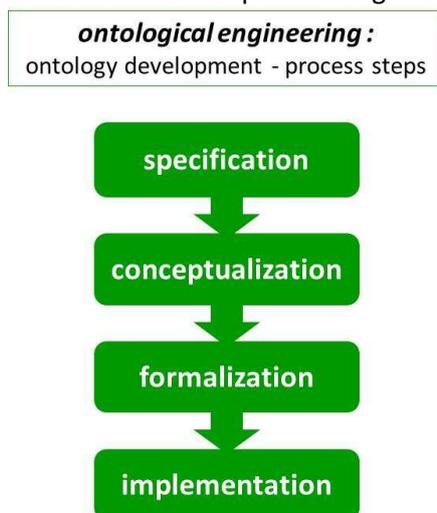


Figure 6: Ontological engineering – existing process steps for ontology development

In the pharmaceutical industry the common industry standard to develop software – in this case an ontology - is described in the GAMP 5.0 document (ISPE, 2008). According to GAMP, an ontology is seen as a customized software, which is developed to meet specific needs of an application. However, a customized software is deemed high-risk, and therefore, classified as category 5 software. For this software category, a detailed development approach is recommended. During the specification phase, user requirements specification, as well as functional, design and module unit specifications, are required. After implementation, a comprehensive test phase is required to verify and validate the software, and/or the computerized system developed. GAMP recommends a V-model as a process model for software development.

For the proposed ontology development approach, the common ontology engineering process was converted into a V-model. In addition, the essential development steps required by GAMP –

specification of requirements and user needs, verification and validation - were implemented into the process model, as illustrated in Fig. 7.

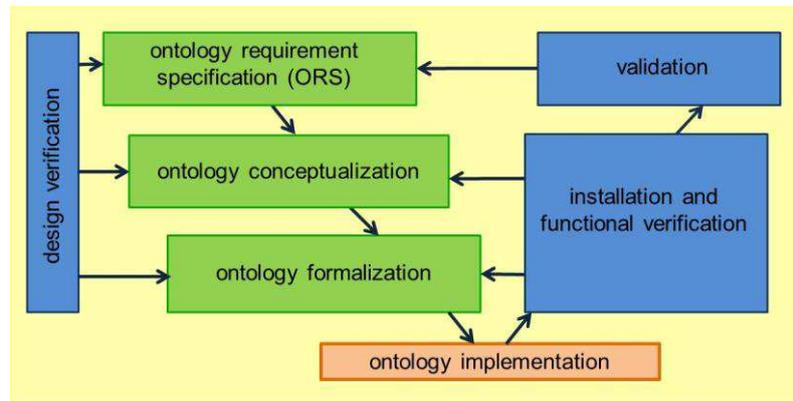


Figure 7: Novel ontology development model according to GAMP 5.0 – “GAMP-OntoV”

The “GAMP-OntoV” model as depicted in Fig. 7 is discussed step-by-step below. Additionally, phase-specific examples applied during the development of the novel risk management ontology are given to demonstrate the development approach.

### 6.5.1 Ontology requirement specification

According to our ontology development model “GAMP-OntoV,” the first development phase of an ontology is the establishment of a detailed ontology requirement specification document (ORS) that specifies all relevant user and system requirements and provides the basis for validation activities. Uschhold and King (1995) proposed to specify the purpose of an ontology, as well as its intended uses and users. Sure, Staab, and Angele (2002) suggested a specification document which describes the following: domain and goal of the ontology; guidelines for designing (instances, conventions), prior knowledge used, potential users and use cases and application supported by ontology.

During development of the novel risk management ontology as starting point a detailed ORS was prepared including:

- the knowledge domain of quality risk management according ICHQ9 that has to be implemented, including the risk management tools to be used;
- the development approach to be implemented (Fig. 7);
- the intended users and target groups of the ontology, as well as domain interface requirements;
- technical specifications (e.g., the implementation framework or naming conventions to be implemented);
- functional requirements of the ontology.

To thoroughly define the intended uses and relevant target groups, first flow charts representing the quality risk management process were established during the ORS development. As an implementation example, the first steps of the work flow for “Execution of a FMECA” is partly illustrated in Fig. 8. By using these charts representing the work flow of the specific process (Fig. 8 – middle column), the involved target groups (Fig. 8 – right column) and the required documents (Fig. 8 – left column) were defined.

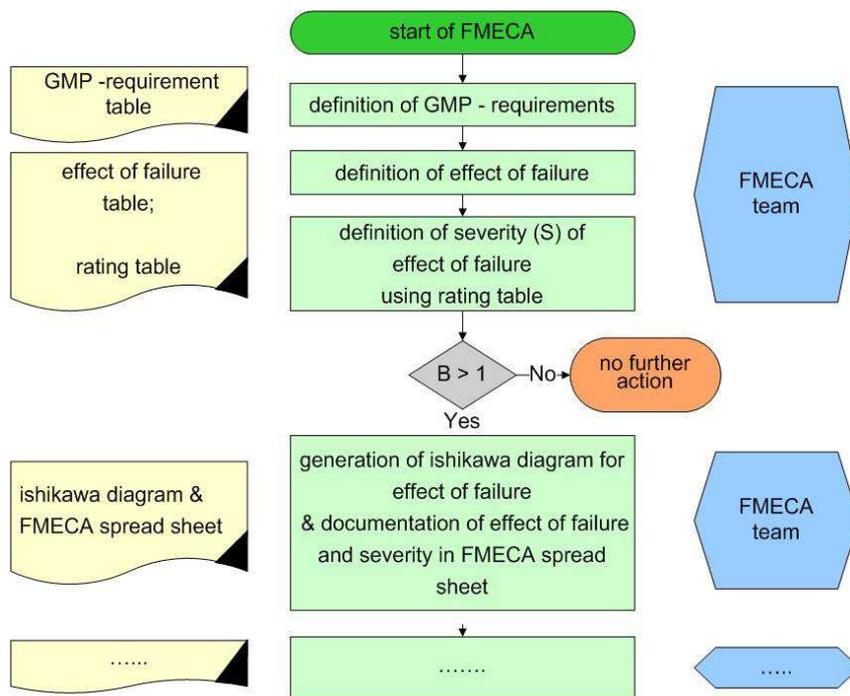


Figure 8: Flow chart for the work flow “Execution of a FMECA” (excerpt)

These flow charts were also used during establishment of the functions, respectively the operating space, of the risk management ontology as described in the following.

To define the functional requirements of the novel risk management ontology, informal competency questions were used during the ORS development as proposed, e.g., by Grueninger and Fox (1995).

Informal competency questions are those that a user may ask and that should be addressed by an ontology. Likewise, Lin and Sakamoto (2009) used competency questions to define the classes of their ontology for genetic susceptibility in biology. Since competency questions are used as a basis for conceptualization, it is necessary to assure that the entire knowledge domain of an ontology is covered by their design. Nevertheless, no tools or development approaches for the design of competency questions could be found in literature.

To fill this gap, a novel comprehensive approach to defining informal competency questions was used during the ORS development for the risk management ontology.

To broadly establish the informal competency questions, the flow charts of the intended uses of the ontology (e.g., as illustrated in Fig. 8) and the Ishikawa diagram were used.

An example for the definition of the informal competency questions for the intended use “Execution of a FMECA” is provided below. A risk management process consists in general of the four steps: (i) initiate quality risk management process, (ii) risk assessment, (iii) risk control and (iv) output/results of quality risk management process, as described by ICHQ9 (Fig. 4). To define the informal competency questions comprehensively for each of these process steps, Ishikawa diagrams were prepared. By using the flow chart of the process step “Execution of a FMECA” (Fig. 8), the competency questions were formulated as to “Who has done (has to do), what, why, how, when and where?”. The results were documented in the Ishikawa diagrams (Fig. 9) and subsequently incorporated into the ORS.

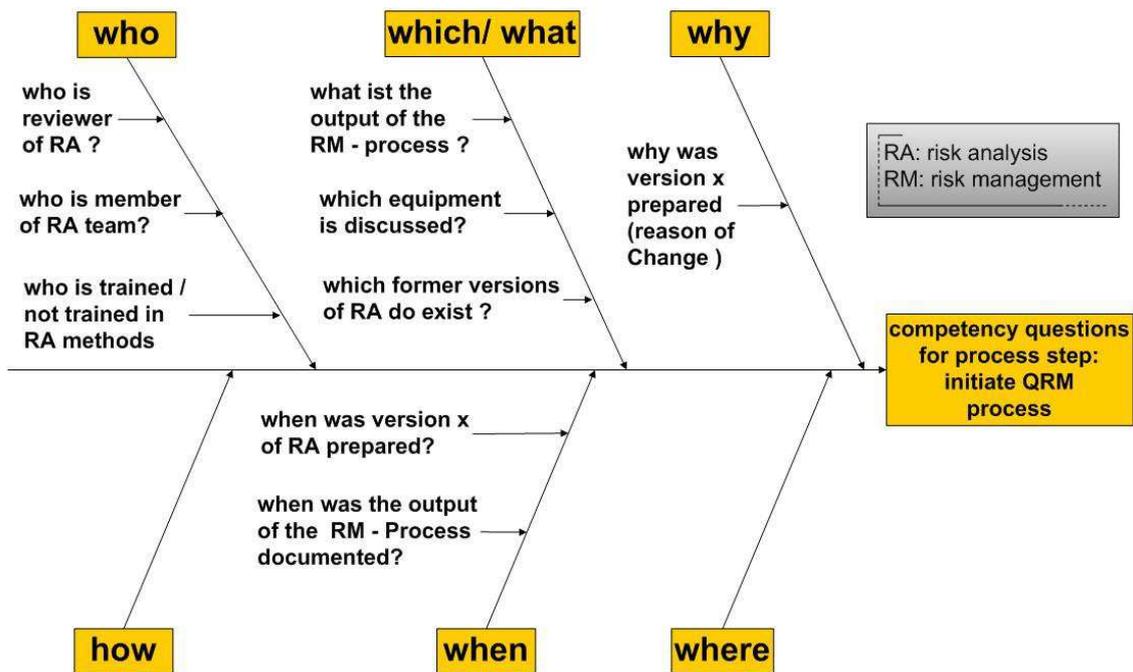


Figure 9: Ishikawa diagram reflecting the competency questions for the process step “Execution of a FMECA”

All requirements stated in the ORS were consecutively numbered in order to be traceable in later development steps and during verification and validation. All numbered requirements have to be tested during verification and/or validation steps, as illustrated in Fig. 7.

After the ontology requirements are defined sufficiently in the ORS, the ontology specification phase begins. During this phase all requirements have to be translated into detail-specification documents. As defined in our ontology development model “GAMP-OntoV,” the conceptualization and formalization phases are required for the ontology specification.

### 6.5.2 Ontology conceptualization

In the “GAMP-OntoV” model, the second development phase of an ontology is the conceptualization. According to Noy and Mc Guinness (2001), an ontology defines a common vocabulary within a domain and includes machine-interpretable definitions of basic concepts in the domain and relations among them. In the first step of the conceptualization phase, all relevant terms (terminology) of an ontology must be defined (described in the following pages for the novel risk management ontology).

Furthermore, all main structural components of an ontology and their constraints must be defined during the second step of this phase (also described below).

According to Guizzardi (2007), the main structural components of ontologies are essentially similar regardless of the language used later on for representation and implementation. Gruber (1993) defines the following five main components that are required for building an ontology: classes, instances, relations, functions and formal axioms. Classes (or concepts) are describing a class or group of individual objects with same properties (this definition of concepts is similar to the classes used in object-oriented software modeling languages). Instances represent individuals or objects belonging to one or several classes. Relations are used to correlate classes, respectively concepts. In an ontology several kinds of relations can be used. One kind of relation is used to structure concepts hierarchically. For example, the “is a” relation can be used to implement subclasses and inheritances. Another kind of relation is used to relate concepts in any order (e.g., the “has a” relation).

Functions are special cases of relations, in which an element is uniquely defined by other elements. According to Gruber (1993), formal axioms are used to model sentences that are always true.

As mentioned above in the first step of the conceptualization phase, all relevant terms (terminology) of an ontology have to be defined. For the implementation, a table of “controlled vocabulary” can be developed, which consists of predefined and admitted terms (including for example their synonyms) describing the knowledge domain of the ontology. The purpose of the controlled vocabulary scheme is on one hand to avoid ambiguity of terms. On the other hand, it can be used to link the admitted terms with their ontology entities (e.g., concepts, instances, relations) used for further conceptualization and formalization.

For the development of the novel risk management ontology, the following method was used to define the terminology of the risk management ontology. First, the entire ORS including continuous text, flowcharts, figures and tables was screened for relevant terms. All these terms were extracted into a table representing the controlled vocabulary of the risk management ontology, as partially shown in Fig. 10.

term	reference	synonym	potential ontology entity	cluster category
ApprovalDate	ORS/CQ	--	M (MetaData)	RiskManagementOutput
Approver	ORS/CQ	Releaser	I (LegalPerson)	LegalPerson
Cause	ORS	--	C (Concept)	FMECA
CauseOfFailure	ORS/CQ	--	M (MetaData)	FMECA
ChangeManagementDocument	ORS/CQ	ChangeControlDocument	C (Concept)	AuxiliaryMethods&Processes
CreationDate	ORS/CQ	--	M (MetaData)	RiskManagementOutput
Date	ORS	--	M (MetaData owl:Thing)	owl:Thing
DocumentVersion	ORS/CQ	--	M (MetaData)	RiskManagementOutput
EffectOfFailure	ORS/CQ	--	M (MetaData)	FMECA
Failure	ORS/CQ	--	M (MetaData)	FMECA
Failure Effect	ORS	--	M (MetaData)	FMECA
Failure Mode	ORS	--	M (MetaData)	FMECA
hasApprovalDate	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA
hasApprover	Conz. of CQ	hasReleaser	R (Relation)	FMECA
hasCause	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA
hasCauseoffFailure	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA
hasCreationDate	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA
hasDocumentVersion	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA
hasEffectOfFailure	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA
hasFailure	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA
hasFailure Effect	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA
hasFailure Mode	Conz. of CQ	--	R (Relation)	FMECA

**Figure 10: Excerpt from the Table “controlled vocabulary” of Risk Management Ontology”**

In addition, the informal competency questions specified in the ORS (see also Fig. 9) were used to define the relevant terms, i.e., their potential ontology entities of the risk management ontology. Therefore, the following work flow was performed. First, the competency questions were translated into corresponding queries a user would enter into the ontology system. Second, the estimated responses of the ontology were defined, which represent the potential ontology entities. Furthermore, a graphical representation reflecting the ontology entities and their relationship was created for each

competency question. Subsequently, the terms and ontology entities were defined and transferred to the controlled vocabulary scheme (Fig. 10). An implementation example is illustrated in Fig. 11.

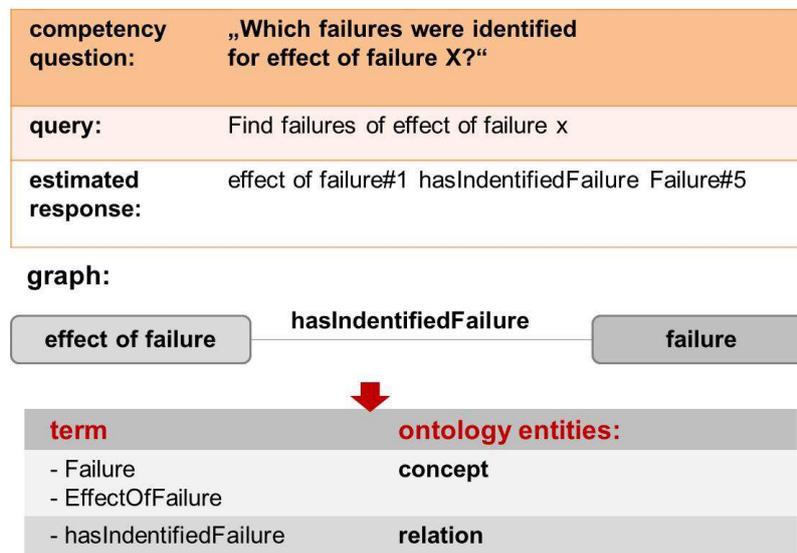


Figure 11: Definition of controlled vocabulary and ontology entities using competency questions

By using the graphical representations of the competency questions (Fig. 11) a first basic network was created, which subsequently was used as basis for the next ontology development step “formalization” (as described below). Therefore, the graphs of all competency questions were aligned. An implementation example (excerpt) is illustrated in Fig. 12.

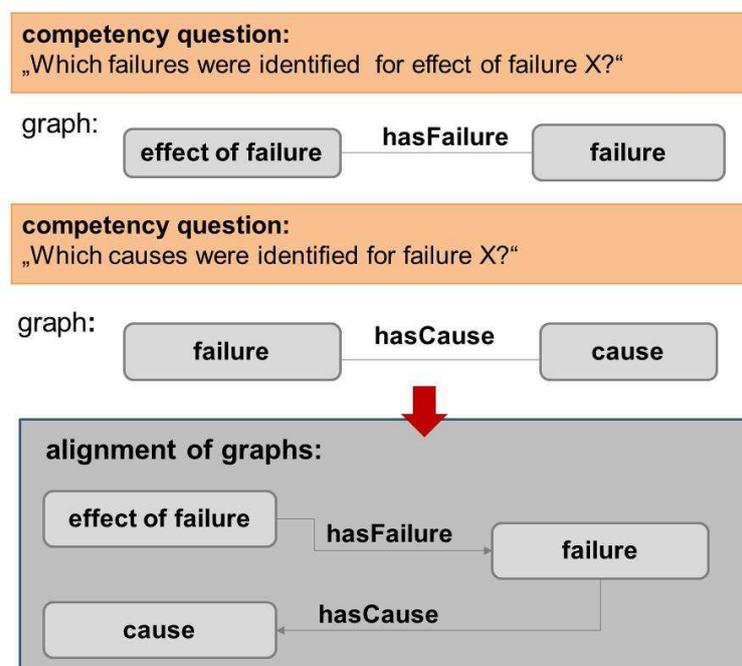


Figure 12: Establishment of the first basic network as basis for formalization

Finally, the concepts of the first basic network were clustered into the six categories FMECA, auxiliary methods and processes, legal persons, organization, risk management input and risk management

output, as illustrated in Fig. 13. This was done to increase the structure of the first basic network for the next development step of the risk management ontology - the formalization.

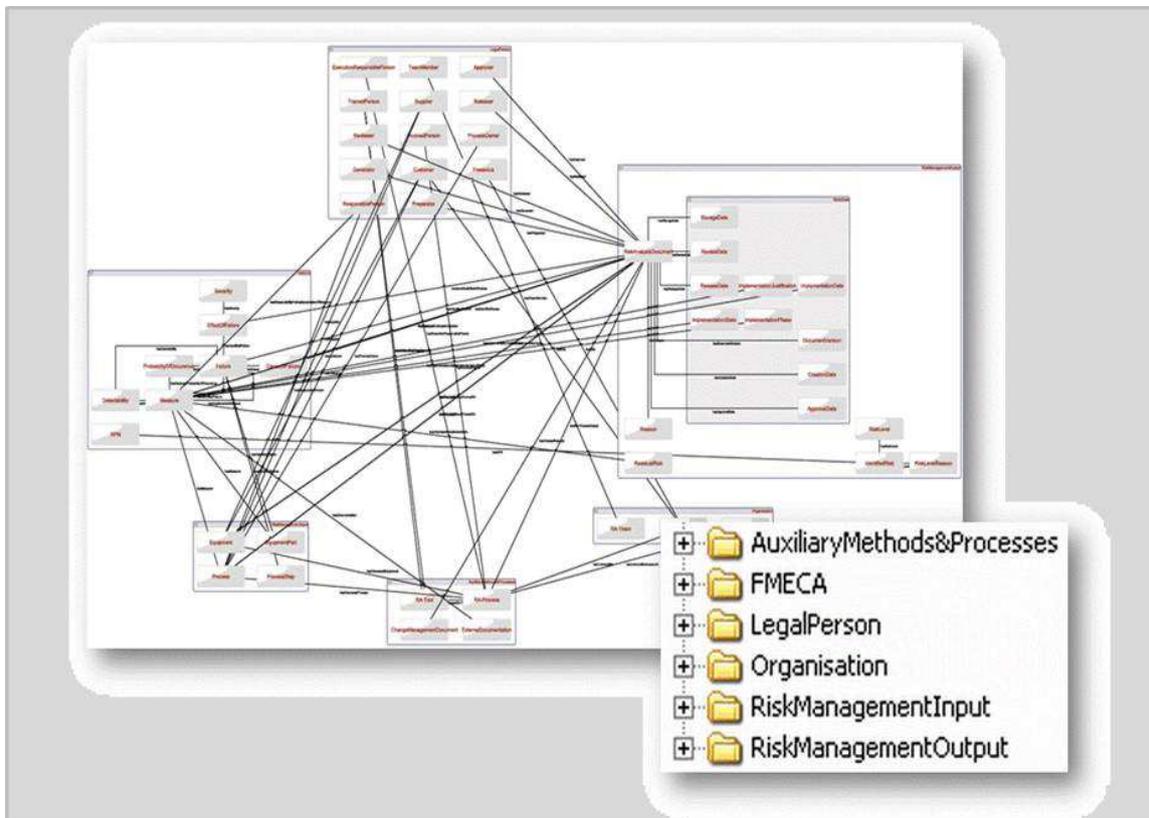


Figure 13: Basic network (clustered by categories) – conceptualization step

Moreover, the 6 categories were added to the controlled vocabulary scheme (Fig. 10).

### 6.5.3 Ontology formalization

According to the “GAMP-OntoV” model, the third development phase of an ontology is formalization. During this phase, all main structural components and their constraints must be explicitly described in order to make the ontology formal. The goal of this phase is to create a neutral ontology formulation, independent of implementation languages that can be used during the subsequent implementation step.

As an appropriate formalism to represent ontologies, the object-oriented modelling language can be used. In industry, object-oriented technologies are already broadly utilized for software programming and standards and tools. It is beyond the scope of this paper to discuss object-oriented modelling languages in detail. However, an overview of the formalization step using an object-oriented modelling language during the novel risk management ontology development is presented below. To develop a formal concept, we use the Unified Modelling Language (UML), as suggested by Cranefield and Purvis (1999).

Object-oriented technologies (e.g., UML) use graphical representations to express data and ontology models. For this purpose, various types of diagrams, such as class diagrams or an object diagrams, are used. These graphical representations require similar building blocks that are used for the

development of ontologies: classes, relationships and instances of classes. This is a major advantage compared to other representation formalism, such as description logics that applies a linear syntax. To formalize the risk management ontology, a UML class diagram was developed that illustrates all concepts and their relationships. In a UML class diagram, classes generally have attributes (member variables) and operations (member functions) and are represented by boxes divided into three parts (Fig. 14). For the risk management ontology, the operations' definition was omitted since they are not reflected in the ontology.

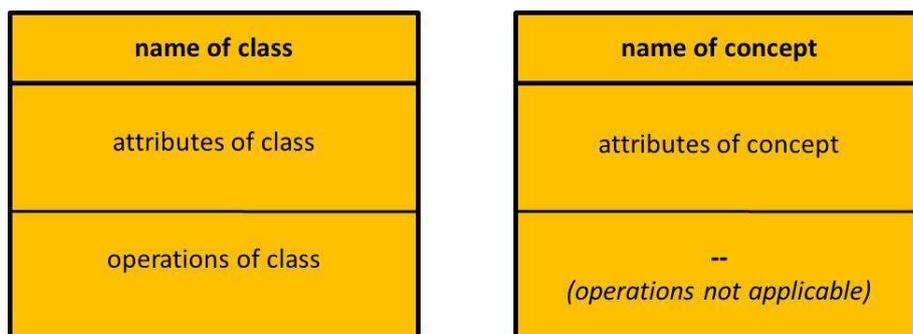


Figure 14: UML class diagram (left) vs. class diagram for risk management – ontology (right)

As a basis for the risk management ontology formalization, the basic network developed in the conceptualization phase (Fig. 13) was used. As a first step the network was tested against the process flow charts of the ontology requirement specification document (ORS) concerning completeness and logical relations of concepts.

Thereafter, all relevant classes, relations and metadata of classes were defined by combining terms using aggregation / composition (i.e., by using a “has a” relation) and inheritance relationships (i.e., by using a “is a” relation). The relations' types are graphically represented as follows:

- The “is a” relation (inheritance) is depicted by lines with an unfilled triangular spearhead pointing from the subclass to the superior class.
- The “has a” relation (aggregation) is depicted by lines with unfilled diamonds at the aggregated end.
- The “is consequence of” relation is depicted by lines with two unfilled diamonds at both ends.

The resulting UML class diagram for the risk management ontology (formal concept) is illustrated in Fig. 15.

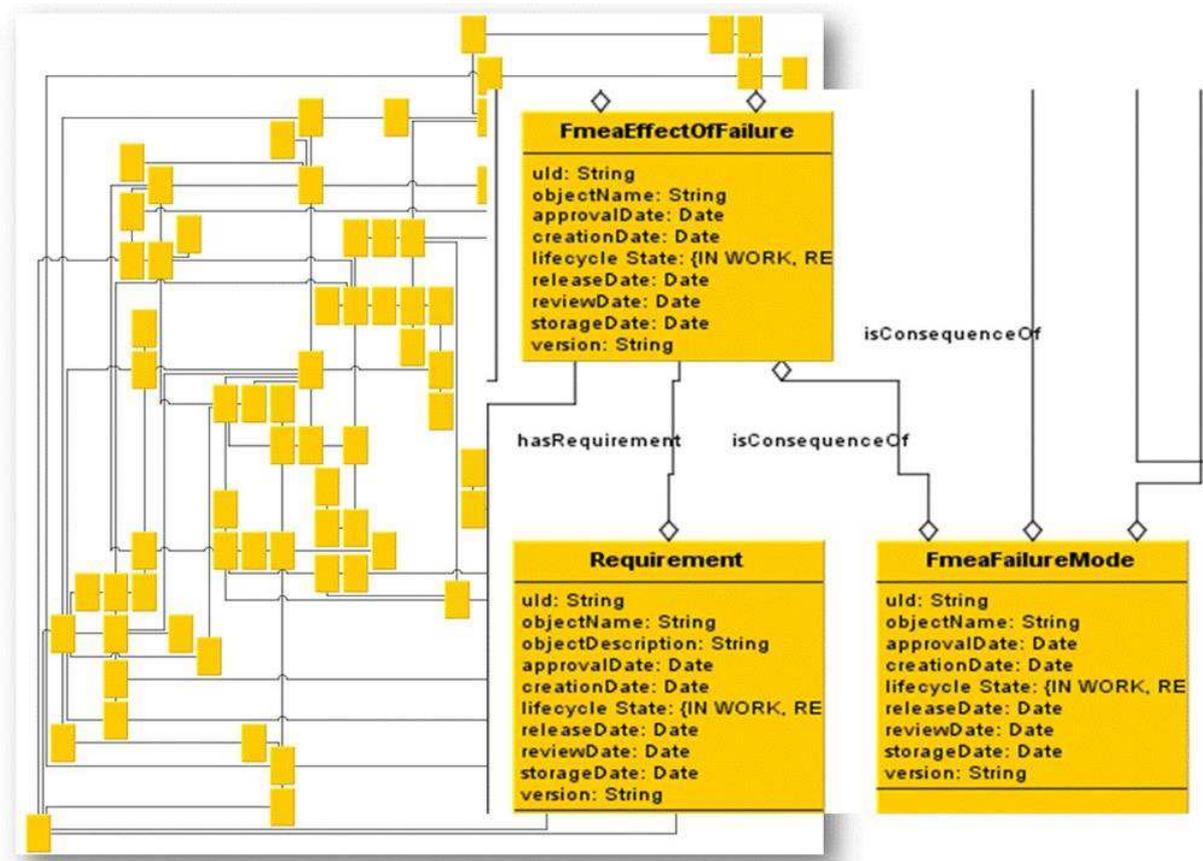


Figure 15: Formal concept of the risk management ontology (UML class diagram)

The UML class diagram for the risk management ontology and the table representing the controlled vocabulary of the risk management ontology, as partly shown in Fig. 10, are the input specifications for the implementation step that follows.

#### 6.5.4 Ontology implementation

In our “GAMP-OntoV” model, the next phase of the ontology development approach is implementation. Typically, ontologies are encoded by using implementation editors (e.g., Protégé, OntoEdit). In this work, for implementation we used Protégé as the ontology editor, OWL DL (web ontology language description logic) as the ontology markup language and SPARQL as the ontology query language (SPARQL Protocol and RDF query language). Further technical information on OWL and SPARQL can be found in W3C The World Wide Web Consortium.

#### 6.5.5 Verification and validation of ontologies

As described above, according to GAMP 5.0, ontologies are seen as high-risk software tools (category 5 Software) and, therefore, have to be thoroughly specified. For pharmaceutical applications, the testing phase – also known as software validation for computers – has to fulfill regulatory requirements, e.g., Title 21 of the US-Code of Federal Regulations - Part 11 (21CFR11) 8 (FDA, US Food and Drug Administration, 2010). In addition, guidelines such as GAMP 5.0 (ISPE, 2008) must be considered.

Computer validation has to be planned in detail. Therefore, a master plan and phase-specific validation/verification plans must be developed. The validation execution, respectively verification, has to be documented in validation reports. Risk analysis has to be performed to evaluate the developed software and to assess and characterize the critical parameters to be tested during computer validation. This will be a part of our future work.

## 6.6 Conclusion

A novel development approach for a risk management ontology to be used in pharmaceutical development and manufacturing has been presented. By using a V-model as process model for specification, implementation and testing of an ontology, the software development requirements defined by good manufacturing practice regulations and GAMP5.0 were implemented. Furthermore, the required ontology engineering steps comprising of (1) specification, (2) conceptualization and (3) formalization were consistently integrated in the novel development model.

Employing the Ishikawa diagram as a risk analysis tool to define the informal competency questions is a comprehensive method for specifying the ontology requirements. As a suitable method of conceptualization, we used the applied systematic approach, i.e., (1) defining the controlled vocabulary and the entities of the risk management ontology by screening the ORS and rephrase the competency questions, (2) illustrating the competency questions as graphs, (3) representing a first ontology concept by alignment of all graphs, and (4) clustering of the first ontology concept. An object-oriented approach to formalize the risk management ontology was shown to be appropriate considering the graphical similarity of an ontology representation with a class diagram representation. In our future work we will focus on a detailed investigation of the ontology implementation/encoding step, as well as on the verification and validation of the risk management ontology.

## 6.7 References

- Adam, S., Suzzi, D., Radeke, C., & Khinast, J. G. (2011). An integrated Quality by Design (QbD) approach towards design space definition of a blending unit operation by discrete element method (DEM) simulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(1–2), 106–115.
- Cranefield, S., & Purvis, M. (1999). UML as an ontology modelling language. In *The information science discussion paper series*. Dunedin: University of Otago, Department of Information Science.
- Dittmann, L. U. (2007). *OntoFMEA: Ontologiebasierte Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse*. Wiesbaden: Deutscher Universitäts-Verlag.
- Ebrahimipour, V., Rezaie, K., & Shokravi, S. (2010). An ontology approach to support FMEA studies. *Expert Systems with Applications*, 37(1), 671–677.
- FDA, US Food and Drug Administration (2010). Code of Federal Regulations Title 21, Volume1, Part 11 – Electronic Records; Electronic Signatures, 21CFR11. Available at: [http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_10/21cfr11\\_10.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_10/21cfr11_10.html). Accessed 29.03.11.
- Gómez-Pérez, A., Fernández-López, M., & Corcho, O. (2004). *Ontological engineering: With examples from the areas of knowledge management, e-commerce and the semantic web*. London: Springer Verlag.
- Gruber, T. R. (1993). A translation approach to portable ontology specifications. *Knowledge Acquisition*, 5(2), 199–220.
- Grueninger, M., & Fox, M. S. (1995). Methodology for the design and evaluation of ontologies. In *Proceedings of IJCAI'95, workshop on basic ontological issues in knowledge sharing*, Montreal.

- Guizzardi, G. (2007). On ontology, ontologies, conceptualizations, modelling languages, and (meta)models. In O. Vasilecas, J. Edler, & A. Caplinskis (Eds.). *Frontiers in artificial intelligence and applications; databases and information systems IV* (Vol. 155, pp. 18–39). Amsterdam: IOS Press.
- Holm, J., Olla, P., Moura, D., & Warhaut, M. (2006). Creating architectural approaches to knowledge management: An example from the space industry. *Journal of Knowledge Management*, 10(2), 36–51.
- ICH, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2005). ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Quality risk management Q9, step 4 version. Available at: <[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf)> Accessed 29.03.11.
- ICH, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2008). ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Pharmaceutical Quality System Q10, step 4 version. Available at: <[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf)> Accessed 29.03.11.
- ICH, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2009). ICH Harmonised Tripartite Guidelines – Pharmaceutical Development Q8(R2), step 4 version. Available at: <[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf)> Accessed 29.03.11.
- IEC International Electrotechnical Commission (2006). Analysis techniques for system reliability – Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA). International Standard IEC 60812:2006.
- ISO, International Organisation for Standardization (2007). Medical devices – Application of risk management to medical devices. International Standard EN ISO 14971:2007.
- ISPE, International Society for Pharmaceutical Engineering (2008). GAMP 5: A risk- based approach to compliant GxP computerized systems.
- Lin, Y., & Sakamoto, N. (2009). Ontology driven modeling for the knowledge of genetic susceptibility to disease. *Kobe Journal of Medical Science*, 55(3), E53–E66.
- NASA (2004). Ames Research Center. Mission Operations Risk Management. Available at: [http://human-factors.arc.nasa.gov/factsheets/IH\\_OnePager\\_Orasanu\\_1.pdf](http://human-factors.arc.nasa.gov/factsheets/IH_OnePager_Orasanu_1.pdf). Accessed 29.03.11.
- Neches, R., Fikes, R. E., Finin, T., Gruber, T. R., Senator, T., & Swartout, W. R. (1991). Enabling technology for knowledge sharing. *AI Magazine*, 12(3), 36–56.
- North, K. (2002). *Wissensorientierte Unternehmensführung: Wertschöpfung durch Wissen*. Wiesbaden: Betriebswirtschaftlicher Verlag Dr. Th. Gabler GmbH.
- Noy, N. F., & McGuinness, D. L. (2001). *Ontology development 101: A guide to creating your first ontology*. Stanford Knowledge Systems Laboratory Technical Report KSL-01-05 and Stanford Medical Informatics Technical Report SMI-2001-0880, Stanford University, Stanford.
- Sesen, V., Suresh, P., Bañares-Alcántara, R., & Venkatasubramanian, M. B. (2009). Development of a computer support system for the management of regulatory compliance of pharmaceutical processes. *Computer Aided Chemical Engineering*, 27(C), 2013–2018.
- Studer, R., Benjamins, V. R., & Fensel, D. (1998). Knowledge engineering: Principles and methods. *IEEE Transactions on Data and Knowledge Engineering*, 25(1–2), 161–197.
- Sure, Y., Staab, S., & Angele, J. (2002). *OntoEdit: Guiding ontology development by methodology and inferencing*. In R. Meersman, & Z. Tari, (Eds.), *Proceedings of the international conference on ontologies, databases and applications of semantics ODBASE*. LNCS (Vol. 2519). Irvine, USA: University of California.
- Swartout, B., Rames, P., Knight, K., & Russ, T. (1997). Toward distributed use of large- scale ontologies. In A. Farquhar, M. Gruninger, A. Gómez-Pérez, M. Uschold, & P. van der Vet (Eds.), *Proceedings of AAAI symposium on ontological engineering* (pp. 138–148). California: Stanford University.

- Uschold, M., & Jasper, R. A. (1999). Framework for understanding and classifying ontology applications. In V. R. Benjamins (Eds.), Proceedings of the IJCAI-99 workshop on ontology and problem solving methods: Lessons learned and future trends, Stockholm. Available at: <<http://sunsite.informatik.rwth-aachen.de/Publications/CEUR-WS//Vol-18/11-uschold.pdf>> Accessed 29.03.11.
- Uschold, M., & King, M. (1995). Towards a methodology for building ontologies. AIAI Technical Report 183, University of Edinburgh, AI Applications Institute, Edinburgh. Available at: <[http://staff.um.edu.mt/cabe2/lectures/webscience/docs/uschold\\_king\\_95.pdf](http://staff.um.edu.mt/cabe2/lectures/webscience/docs/uschold_king_95.pdf)> Accessed 29.03.11.
- W3C The World Wide Web Consortium. Technical information on OWL and SPARQL. Available at: <[http://www.w3.org/2001/sw/wiki/Main\\_Page](http://www.w3.org/2001/sw/wiki/Main_Page)> Accessed 29.03.11.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Implementierung eines effizienten, lebenszyklus-orientierten Risikomanagement-Prozesses kann dabei helfen, die Kernprozesse in einem Unternehmen effizient zu verknüpfen, Arbeitsprozesse zwischen den Abteilungen wirkungsvoll zu verbessern, die Einhaltung regulatorischer und rechtlicher Rahmenbedingungen zu stützen sowie um Risiken von Fehleinschätzungen zu minimieren. Daher wird ein wissenschaftlicher Qualitäts-Risikomanagement-Prozess über den gesamten Produktlebenszyklus von Arzneimitteln und Medizinprodukten als einer der Schlüsselfaktoren für einen pharmazeutischen Entwicklungs-Prozess gemäß Quality by Design angesehen.

Derzeit sind jedoch nur wenige geeignete Methoden für Risikobetrachtungen zur Umsetzung des QbD-Konzeptes - vor allem in der Anlagenentwicklung - definiert.

Im Kapitel 2 dieser Arbeit wurden daher Vorgehensweisen für Risikobeurteilungen entwickelt und diskutiert die eine risikobasierte Qualifizierung von Produktionsanlagen basierend auf den QbD-Konzepten ermöglichen.

Für den ersten Schritt der Qualifizierung, - die risikobasierte Bestimmung des Qualifizierungsumfanges, - wurde eine Risikobeurteilung in Form eines Fragenkatalogs entwickelt. Dadurch kann zukünftig der Qualifizierungsumfang basierend auf den kritischen Qualitätsattributen (cQA) des Produkts ermittelt werden. Ebenso wurde für den zweiten Schritt der Qualifizierung, - die risikobasierte Bestimmung der Qualifizierungstiefe, - eine neuartige Vorgehensweise beschrieben, bei der im ersten Schritt - basierend auf den kritischen Qualitätsattributen (cQA) des Produkts - die Prozessparameter bestimmt werden, die Einfluss auf die cQAs haben. Für diese Prozessparameter (PP) werden nachfolgend - zum Beispiel mittels FMEA und Ishikawa-Diagrammen - alle Einflussgrößen (Risiken) identifiziert und nachfolgend bewertet. Dadurch können einerseits die kritischen Prozessparameter (cPP) ermittelt und andererseits die Maßnahmen zur Reduktion der Risiken - also der Qualifizierungsumfang - risikobasiert und gemäß QbD-Konzept definiert werden.

Mit den neuentwickelten Vorgehensweisen für die beiden Risikobeurteilungen der Qualifizierung wurden somit Risikobetrachtungen zur Umsetzung des QbD-Konzeptes für die Anlagen-Qualifizierung entwickelt, die auch die Schnittstelle zur Produktentwicklung umfassend abdecken.

Derzeit sind für die Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten keine praxisnahen und zugleich GxP-konformen Referenzmodelle beschrieben, die die Zusammenhänge des pharmazeutischen Qualitäts-Risikomanagements mit den bestehenden GMP-, QbD- und QS-Prozessen über den gesamten Produktlebenszyklus beschreiben. Nicht zuletzt deshalb besteht ein Ungleichgewicht zwischen den aktuellen Anforderungen an das Risikomanagement und der praktischen Umsetzung.

Mit dem in Kapitel 4 dieser Arbeit entwickelten Modell des objekt-orientierten Risikomanagements konnte erstmalig ein Vorgehensmodell beschrieben werden, in dem der pharmazeutische Qualitäts-Risikomanagement-Prozess mit den im Pharma- und Medizinproduktebereich rechtlich geforderten GMP-, QbD- und QS-Prozessen verknüpft werden konnte.

In dieser Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass sich ein Qualitäts-Risikomanagement-Prozess über die Objekte der Risikobetrachtungen - die herzustellenden Produkte und die dazu verwendeten Herstellungsprozesse und Anlagen - mit der Entwicklung und Herstellung dieser Objekte verknüpfen

lässt und damit in die pharmazeutischen Entwicklung nach Quality by Design und die GMP-konforme Herstellung über den gesamten Lebenszyklus einfach einbinden lässt.

Unter Verwendung von etablierten QM-Prozessen (PDCA-Zyklus, V-Modellen) konnten die Risikobetrachtungen mit den Entwicklungs- und Herstellungsprozessen umfassend verknüpft werden und so der Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen in einem neuartigen Spiralmodell dargestellt werden. Dieses Spiral-Modell wurde einerseits dafür entwickelt, um die Objekte durchgängig im Objekt-Lebenszyklus darstellen zu können und andererseits um auch die zeitlichen Abhängigkeiten der Objekte untereinander sowie zu den Produkt-Lebenszyklusphasen korrekt abbilden zu können.

Um auch übergeordnete pharmazeutische QS-Prozesse im Modell abbilden zu können, wurde der Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen zum Modell des objektorientierten Risikomanagements weiterentwickelt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Prozesse des Änderungs- und Abweichungsmanagements im Risikomanagement-Prozess eine zentrale Rolle einnehmen und die Schnittstelle zwischen den Risikobetrachtungen im Lebenszyklus und den Risikobetrachtungen im QM-Prozess darstellen.

Mit dem Modell des objekt-orientierten Risikomanagements können also zukünftig die Schnittstellen der Risikobetrachtungen zu den umgebenden Prozessen definiert werden und dadurch die Risikokommunikation verbessert werden, die als primärer Erfolgsfaktor für einen funktionierenden Risikomanagement-Prozess gesehen wird.

Im Kapitel 5 dieser Arbeit wurde die Umsetzung der Ergebnisse aus Kapitel 3 und 4 in die Praxis diskutiert. Im beschriebenen Praxisbeispiel wurde dabei ein projektumfassender lebenszyklusorientierter Qualitätsrisikomanagementprozess implementiert, der sowohl das QbD-Konzept als auch die gesetzlichen Anforderungen des Anhang 15 zum EU GMP-Leitfadens bzw. der ICH Q9 berücksichtigt. Dabei wurde gezeigt, dass (1) die in Kapitel 3 entwickelten Risikobeurteilungen für eine Qualifizierung nach QbD in die Praxis umgesetzt werden können und (2) eine Life-Cycle-Risikobetrachtung gemäß den gesetzlichen Anforderungen objektorientiert gemäß Kapitel 4 für die Entwicklung und Implementierung von Herstellenanlagen durchgeführt werden kann.

Weiters wurde in dieser Arbeit erstmalig ein Konzept beschrieben, mit dem es möglich ist auf Basis von Maßnahmenlisten und der Implementierung einer Life-Cycle-Risikoanalyse die Gewährleistung der Traceability zwischen der Risikoanalyse und der Umsetzung der dort definierten Maßnahmen in der Qualifizierung sicherzustellen.

Kapitel 5 zeigt weiter auf, dass eine datenbankgestützte Durchführung von Risikobetrachtungen zum Beispiel Vorteile bezüglich (1) Zeitgewinn im Zuge der Projektumsetzung und (2) Vollständigkeit in der Risikokontrolle bringt. Im in Kapitel 5 beschriebenen Praxis-Beispiel wurde dazu von VTU eine Risikomanagement-Software eingesetzt, die - basierend auf den Ergebnissen des Kapitels 6 - von VTU entwickelt und auf den Markt gebracht wurde.

Um im Unternehmen vorhandenes Risikowissen austauschen zu können - also um Risikokommunikation als einen der Schlüsselfaktoren des Risikomanagements effizient umsetzen zu können - braucht es im Unternehmen gemäß Kapitel 5 also entsprechende Werkzeuge.

Derzeit wird die Risikokommunikation im Arzneimittel und Medizinproduktebereich auch dadurch erschwert, dass Risikobetrachtungen vorwiegend mit MS- Word und Excel erstellt werden. Diese „Werkzeuge“ sind aus Wissensmanagement-Sicht jedoch implizit – d.h. Wissen kann mit diesen Software-Tools nur schwer geteilt und wiederverwendet werden.

Um Risikowissen zukünftig besser austauschen zu können, und damit Wissensmanagement im Risikomanagement besser möglich zu machen wurde in Kapitel 6 diese Arbeit ein neuartiger Entwicklungsansatz für eine Risikomanagement-Ontologie erarbeitet und diskutiert und ein GMP-konformes Wissensnetzwerk für Risikomanagement erarbeitet, mit dem Ziel zukünftig Wissensmanagement-Strukturen im Qualitäts-Risikomanagement etablieren zu können.

Dabei wurden auch die rechtlichen Anforderungen an ein GMP-konformes Softwaresystem (gemäß GAMP 5.0) berücksichtigt.

Zu Beginn wurde für die Ontologie-Entwicklung ein neuartiges Prozessmodell nach dem V-Modell erarbeitet und diskutiert. In dieses Prozessmodell wurden nachfolgenden die bereits etablierten Ontologie-Entwicklungs-Schritte (1) Spezifikation, (2) Konzeptualisierung und (3) Formalisierung konsequent integriert.

Im Zuge der Erarbeitung der Wissensstrukturen als Basis für eine GMP-konforme Risikomanagement-Ontologie wurden im ersten Schritt - der Spezifikationsphase - die Anforderungen mittels „competency questions“ definiert. Dabei erwies sich der Einsatz von Ishikawa-Diagrammen zur Definition der „competency questions“ als zielführende Methode.

Im Zuge der Konzeptualisierung der Wissensstrukturen wurden die Hauptkomponenten für eine neue Ontologie (Klassen, Instanzen und Relationen) aus den zuvor definierten „competency questions“ (ORS Anforderungen) abgeleitet und die „competency questions“ als einfache Graphen anschaulich dargestellt. Um die Wissensstruktur umfassend graphisch abzubilden, wurden die Graphen der „competency questions“ in weiterer Folge miteinander verknüpft und die Klassen und Instanzen des so erhaltenen Wissensnetzwerks zu sinnvollen Einheiten des Risikomanagement-Prozesses (z.B. FMEA, Organisation, Personen) geclustert.

Für die Formalisierung der Risikomanagement-Ontologie wurde weiterführend - aufgrund der graphischen Ähnlichkeit - UML (Unified Modeling Language) als geeignet angesehen und im Zuge der Formalisierung angewendet.

Das so entwickelte Wissensnetzwerk für Risikomanagement kann in weitere Folge als Basis für eine weitere Software-Implementierung dienen.

## **7.1 Ausblick**

Durch die regulatorischen Forderungen, den kompletten Produktlebenszyklus im Risikomanagement zu berücksichtigen, wird die Komplexität des Risikomanagements zukünftig weiter zunehmen und der Anspruch an die Risikokommunikations-Prozesse steigen. Weiters wird es für Organisationen im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich eine stete Herausforderung sein, einen adäquaten Life-Cycle-Risikomanagementprozess einzuführen und zu leben.

Das im Kapitel 4 dieser Arbeit entwickelte Modell des objekt-orientierten Risikomanagements kann Unternehmen zukünftig dabei unterstützen (1) den Überblick über die notwendigen Risikoanalysen und deren Zusammenhänge im Unternehmen zu verbessern, (2) die Stärken und Schwächen in einem bestehenden Risikomanagementprozessen objektiv zu analysieren, (3) fehlende Strukturen und Kommunikationswege zu definieren und umzusetzen und (4) einen effizienten Risikomanagementprozess über den Produktlebenszyklus zu etablieren.

Durch eine objektive Strukturanalyse auf Basis des Modells können die Strukturen und Schnittstellen in bestehenden Risikomanagement-Prozessen dargestellt und der Bedarf zur Optimierung ermittelt werden. Fasst man zukünftig wie beschrieben die Anlagen, Produkte und Prozesse unter dem Begriff „Objekte“ zusammen und verbindet deren Risikobetrachtungen über die zentralen Prozessese des Änderungs- und Abweichungsmanagements noch mit den übergreifenden Qualitätssystemprozessen, so lässt sich unter Zuhilfenahme des beschriebenen Modells ein Risikomanagement-Prozess etablieren, der auch eine unternehmensweite Risikokommunikation ermöglicht und die Überwachung von Risiken (Risk Review) möglich macht.

Auch die neuen Anforderungen des Annex 15 des EU-GMP Leitfadens an ein Life-Cycle-Risikomanagement können zukünftig unter Zuhilfenahme der in Kapitel 3 und 5 beschriebenen Vorgehensweisen implementiert werden.

Um einen vollumfänglichen Risikomanagementprozess zu gewährleisten, müssen für die „Risiko-Kommunikation“ und den „Risiko Review“ in Zukunft auch geeignete Werkzeuge verwendet werden. Speziell für die Risiko-Kommunikation sind in vielen Unternehmen des Arzneimittel- und Medizinproduktebereichs noch keine adäquaten Werkzeuge etabliert. Daher ist der zeitliche Aufwand zur Durchführung von Risikoanalysen oft sehr groß.

Das in Kapitel 6 entwickelte Wissensnetzwerk für Risikomanagement wurde von VTU-Engineering bereits als Basis für die Entwicklung der Risikomanagement-Software REXS herangezogen. REXS wird bereits im pharmazeutischen Bereich von einigen Unternehmen (wie im Kapitel 5 beschrieben) für die Erstellung von Risikobetrachtungen und Life-Cycle Risikomanagement eingesetzt.

## 8 Publikationen

### Peer Reviewed Fachzeitschriften und Bücher

- Gübitz, B., Klinger, U., Khinast, J. G., (2014). Risikomanagement. In: Harer, J. Anforderungen an Medizinprodukte: Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer. Zweite Aufl. München: Carl Hanser Verlag, 15 -44.
- Gübitz, B., Harer, J. (2014). GEP/GMP-konforme Produktion. In: Harer, J. Anforderungen an Medizinprodukte: Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer. Zweite Aufl. München: Carl Hanser Verlag, 134 -157, 179-180.
- Guebitz, B., Schüpferling, N., & Khinast, J. G. Lifecycle Risikomanagement. In: Pharm. Ind. 78, Nr. 5, 660-669, ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany), 2016.
- Guebitz, B., Feil, U. Lebenszyklus-Risikoanalyse in der Qualifizierung - Implementierung eines software-unterstützten Life-Cycle-Risikomanagement-Prozesses – Teil 1. In: TechnoPharm 7 Nr. 1, 24-30. ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany), 2017.
- Guebitz, B., Feil, U. Lebenszyklus-Risikoanalyse in der Qualifizierung - Implementierung eines software-unterstützten Life-Cycle-Risikomanagement-Prozesses – Teil 2. In: TechnoPharm 7 Nr. 2, in press. ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany), 2017.
- Guebitz, B., Schnedl, H., & Khinast, J. G. (2012). A risk management ontology for Quality-by-Design based on a new development approach according GAMP 5.0. Expert Systems with Applications, 39(8), 7291-7301.

### Konferenzbeiträge

- Guebitz, B., Fritz, J., Schnedl, H., Adam, S., Radl, S., Khinast, J. G. (2009). Implementing Risk- and Knowledge Management Tools into Product- and Process Development According to Quality by Design. In: AIChE 2009 Annual Meeting, Nashville (USA).

### Beitrag in Fachzeitschriften

- Guebitz, B., (2014). Risikokommunikation- der Schlüssel im modernen Risikomanagement. In: Smart Tech, Verfügbar unter: <https://www.smarttech-online.ch/artikel/risikokommunikation-der-schluesel-im-modernen-risikomanagement/>

### Vorträge

- Guebitz, B., Feil, U. (2017). Qualifizierung – Lebenszyklus – Risikomanagement: Quo Vadimus?. In: Lounges 2017, Stuttgart, (Deutschland).
- Guebitz, B., Schüpferling, N. (2016). Qualitätsrisikomanagement in der pharmazeutischen Industrie – Anforderungen und Herausforderungen. In: Lounges 2016, Stuttgart, (Deutschland).
- Guebitz, B. (2016). Modernes Risikomanagement - Anforderungen und Herausforderungen. In: Powtech 2016, Nürnberg, (Deutschland).
- Guebitz, B. (2015). Objektorientiertes und wissensbasiertes Risikomanagement. In: Lounges 2015, Stuttgart, (Deutschland).
- Guebitz, B. (2015). Object-Oriented and Knowledge-Based Risk Management. In: Achema 2015, Frankfurt, (Deutschland).
- Guebitz, B. (2014). Risikomanagement GMP-konform und effizient umgesetzt. In: Lounges 2014, Stuttgart, (Deutschland).

Guebitz, B. (2012). How to implement a risk management process facile and GMP conform. In: Achema 2012, Frankfurt, (Deutschland).

Guebitz, B. (2011). REXS- Risikomanagement einfach und GMP- Konform. In: TechnoPharm 2011, Nürnberg, (Deutschland).

Guebitz, B. (2011). Ontologie-basiertes Risikomanagement im GxP Bereich. In: Lounges 2011, Karlsruhe, (Deutschland).

## **Poster**

Guebitz, B., Khinast, J. G. (2011). Novel Development Approach According to GAMP 5.0 for A New Risk Management Ontology. In: 7th Minisymposium der Verfahrenstechnik, Technische Universität Graz, Austria.