

Lifecycle-Risikomanagement

Modell des objektorientierten Risikomanagements zur praxisgerechten Umsetzung des Qualitätsrisikomanagements über den Produktlebenszyklus von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Dipl.-Ing. Brigitte Gübitz^{1,3}, Dipl.-Ing. Normen Schüpferling², Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Johannes Khinast^{3,4}

¹VTU Engineering GmbH, Raaba-Grambach (Österreich)

²gempex GmbH, Mannheim

³Technische Universität Graz, Graz (Österreich)

⁴Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH, Graz (Österreich)

Im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich ist Qualitätsrisikomanagement über den gesamten Produktlebenszyklus – also von der Entwicklung bis hin zur Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten – gesetzlich gefordert. Nicht zuletzt durch die im Okt. 2015 veröffentlichte Revisionen des Anhangs 15 zum EU-GMP-Leitfaden gewinnt das Thema Lifecycle-Risikomanagement im Pharma- und Medizinproduktebereich immer mehr an Bedeutung.

Um ein lebenszyklusorientiertes Risikomanagement in einem Unternehmen erfolgreich etablieren zu können, müssen die Zusammenhänge der Qualitätsrisiken bzw. Risikobewertungen im Produktlebenszyklus sichtbar gemacht werden. Des Weiteren muss der Risikomanagementprozess in bereits bestehenden Prozessen des Qualitätssystems – wie z.B. Abweichungs- und Änderungsdienst – optimal eingegliedert werden.

In dieser Arbeit werden die möglichen Zusammenhänge von Qualitätsrisiken untereinander bzw. 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.

1. Einleitung

■ 1.1 Zielsetzung

Die Implementierung eines Qualitätsrisikomanagementprozesses ist für die Unternehmen des Pharma- und Medizinproduktebereichs über den gesamten Produktlebenszyklus gesetzlich gefordert.

Modelle für Risikomanagement, die die Zusammenhänge der Qualitätsrisiken bzw. Risikobewertungen im Produktlebenszyklus beschreiben und auch weitere geforderte Prozesse im qualitätsgesicherten Umfeld

der Pharma- und Medizinproduktebranche in Betracht ziehen, sind in der Literatur kaum beschrieben.

Um die erforderlichen Strukturen für einen Qualitätsrisikomanagementprozess zweckmäßig und übersichtlich abbilden zu können, wurde in dieser Arbeit das Modell des „Objektorientierten Risikomanagements“ entwickelt, in dem die Anforderungen des GxP-Bereichs (x steht in dieser Arbeit für: Development, Manufacturing, Automated Manufacturing, Distribution, Documentation, Engineering, Storage) 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. Weiterhin 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 essenziellen 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.

■ 1.2 Gesetzliche Grundlagen

Pharmazeutische Betriebe müssen basierend auf nationalen Gesetzen und Verordnungen – wie z.B. der Arzneimittel- und Wirkstoffherstell-

verordnung (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. Teil 3 des EU-GMP-Leitfadens „ICH guideline Q9 on quality risk management, Step 5“ [5] fordert die Umsetzung eines Risikomanagementprozesses 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 Okt. 2015 ein Lifecycle-Ansatz im Risikomanagement für Arzneimittel gefordert. Nicht zuletzt fordert die Guideline „Process Validation“ der FDA [7] einen Qualitätsrisikomanagementprozess 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 International Conference on Harmonisation (ICH) das folgende Modell definiert [5], [8].

Auch für Medizinprodukte ist die Implementierung eines Risikomanagementprozesses über die komplette Produktrealisierung bzw. 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 – An-

wendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ [10]. In Abb. 1 ist gezeigt, dass für die Umsetzung eines Risikomanagementprozesses geeignete Werkzeuge – z.B. 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 z.B. 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 regulativen Vorgaben, z.B. in Teil 3 des EU-GMP-Leitfadens „ICH guideline Q9 on quality risk management“ [5] oder der AMBO 2009

AUTOR



Dipl.-Ing. Brigitte Gübitz

war nach ihrem Studium der Technischen Chemie an der TU Graz 3 Jahre bei der Firma Pharmaplan Deutschland GmbH beschäftigt. Seit Jan. 2001 ist sie bei VTU Engineering tätig, wo sie Kunden bzgl. der Umsetzung der QM/GxP-Anforderungen im Pharma- und Medizinproduktebereich berät. Als Projektleiterin ist sie für die Planung, Durchführung und Organisation von Qualifizierungs-, Validierungs- und Computervalidierungsprojekten zuständig. Als VTU-Fachspezialist für Risikomanagement führt sie interne sowie externe Schulungen durch und ist maßgeblich an der Entwicklung des VTU-Risikomanagement-Expertensystems REXS beteiligt. Seit Mitte 2008 führt sie an der TU-Graz eine Dissertation zum Thema „Risikomanagement im Quality by Design“ durch.

AUTOR



Dipl.-Ing. Normen Schüpferling

Nach dem Studium der Biopharmazeutischen Technologie an der Fachhochschule Gießen-Friedberg war Dipl.-Ing. (FH) Normen Schüpferling ab 2004 als Validierungsingenieur in diversen Qualifizierungs- und Validierungsprojekten bei Kunden der gempex GmbH vor Ort tätig. Aktuell ist Herr Schüpferling bei gempex als Senior Consultant und Projektleiter schwerpunktmäßig im Bereich der Sterilproduktion tätig und beschäftigt sich u.a. mit der Validierung von aseptischen Prozessen sowie der Qualifizierung entsprechender Prozessumgebungen und Produktionsanlagen im pharmazeutischen und biotechnologischen Umfeld.

AUTOR



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

studierte Verfahrenstechnik an der Technischen Universität Graz. Von 1998 bis 2005 war er Professor an der Rutgers University in New Jersey, USA. Seit 2006 ist er Leiter des Instituts für Prozess- und Partikeltechnik an der Technischen Universität Graz und seit 2008 wissenschaftlicher Leiter des Research Centers Pharmaceutical Engineering. Von 2005 bis 2008 bekam Johannes Khinast außerdem eine Marie-Curie-Chair-Professur der Europäischen Union und war an der TU Graz maßgeblich an der Entwicklung des neuen Masterstudiengangs „Chemical and Pharmaceutical Engineering“ beteiligt. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen. Seine Publikationen umfassen 160 wissenschaftliche Beiträge in referierten Zeitschriften, mehr als 100 Konferenzbeiträge, mehr als 50 eingeladene Vorträge und mehr als 150 Präsentationen und Vorträge.

[2], werden die Kommunikation von Risiken sowie die Überwachung von Risiken (Risk-Review) als weitere wichtige Bestandteile des Qualitätsrisikomanagements 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 bzw. von Änderungen durchzuführen sind, verstanden.

Eine signifikante Abweichung z. B. 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 (Abb. 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.

2. Material und Methoden

Risikoanalysen sind als Werkzeuge des Risikomanagements im GxP-Bereich weit verbreitet und gut etabliert. Für viele Risikoanalysen wird dabei die Fehler-Möglichkeiten- und Einflussanalyse (FMEA) 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, z. B. 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.

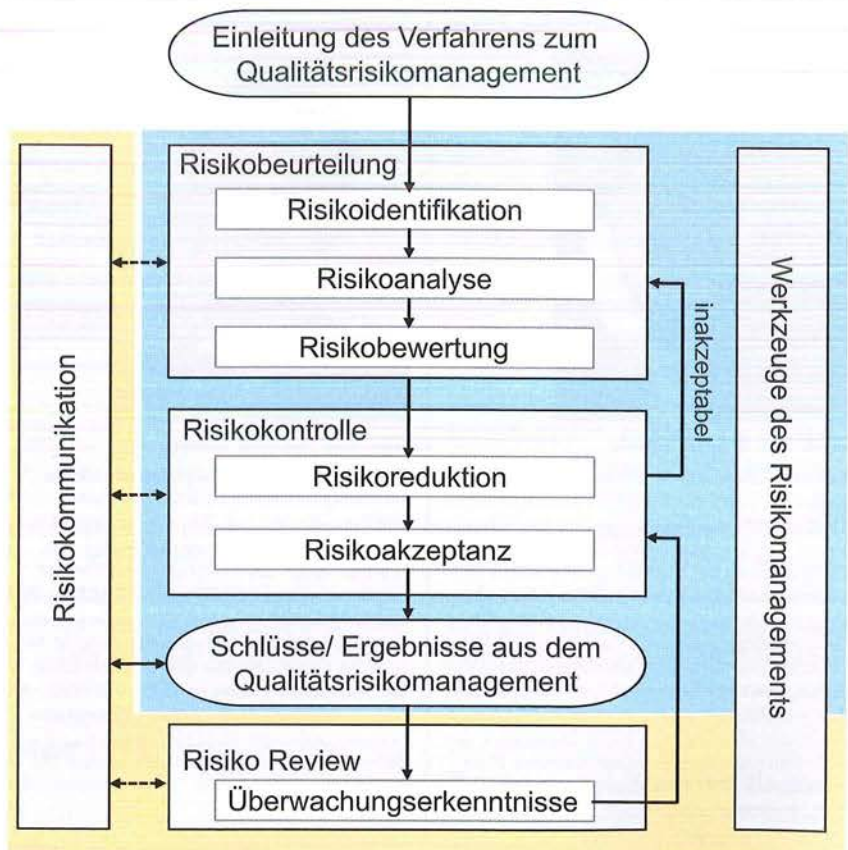
Um die notwendige Risikokommunikation – also den mit den Risiken verbundenen Wissensfluss und die Maßnahmen – über den Lifecycle darstellen zu können, wurden in dieser Arbeit relevante Risikobetrachtungen im Produktlebenszyklus definiert und ihre Schnittstellen untereinander sowie zu bestehenden Unternehmensstrukturen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

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

Um das Referenzmodell für Strukturanalysen von Risikomanagementprozessen tauglich zu machen, wurden die Abläufe in den einzelnen Lebenszyklusphasen 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 z. B. Än-

■ **Abbildung 1**



Modell für Qualitätsrisikomanagement nach ICHQ9 (Quelle aller Abbildungen: die Autoren/VTU Engineering GmbH/gempex GmbH).

derungs- und Abweichungsmanagement – erweitert, um ein Referenzmodell zu entwickeln, das alle Qualitätssystemprozesse berücksichtigt die einen Einfluss auf das Qualitätsrisikomanagement haben bzw. durch dieses beeinflusst werden.

3. Ergebnisse

3.1 Risikobetrachtungen im Produktlebenszyklus

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind einige der gemäß EU-GMP-Leitfaden [3] geforderten Risikobetrachtungen aufgelistet.

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 ggf. wiederum Einfluss auf alle zuvor durchgeführten Risikobetrachtungen, die schließlich überprüft und ggf. revidiert werden müssen (Abb. 2).

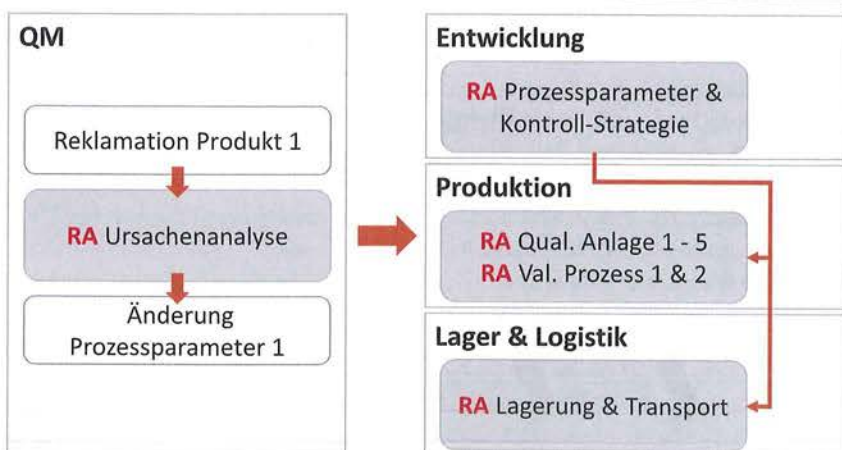
Risikobetrachtungen hängen also im Produktlebenszyklus zusammen und beeinflussen sich gegenseitig. Diese Zusammenhänge müssen für die Beschreibung eines geeigneten Risikomanagementprozesses bekannt sein. Die Identifizierung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Risikoanalysen stellt hierbei eine von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

■ **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
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 (z. B. bzgl. Toxikologie), Bewertung von ausgelagerte Aktivitäten/Festlegung von Audit (-Intervallen), Bewertung von Abweichungen
Annex 17 (Draft-Version) ICHQ10	Risikobetrachtung zur Erkennung der kritischen Qualitätsattribute und Prozessparameter (für real time release), Beurteilung qualitätsrelevanter Änderungen, Festlegung der Kontrollstrategie des Herstellprozesses

■ **Abbildung 2**



Zusammenhänge von Risikoanalysen.

bei der Definition des Risikomanagementprozesses dar.

3.2 Objektorientierte Risikobetrachtungen

Für alle Risikobetrachtungen in einem Unternehmen gilt: Risiken werden immer für Anlagen, Produkte oder Prozesse sowie für deren Kombinationen durchgeführt (Abb. 3).

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

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

Als Anlagen sind Ausrüstungsgegenstände zur Produktherstellung

und -verarbeitung sowie z.B. Geräte für die Qualitätskontrolle und IT-Systeme zu verstehen.

In den Risikobetrachtungen werden also immer die Risiken analysiert, die mit einem oder mehreren Objekten in Zusammenhang stehen. So werden z.B. in einer Risikobetrachtung zur Definition des Qualifizierungsumfanga 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 Arzneimitteln und Medizinprodukten entwickelt, getestet und implementiert.

Risikobetrachtungen können also über ihre Objekte mit dem Produktlebenszyklus in Zusammenhang ge-

bracht und dadurch in diesen integriert werden.

3.3 Lebenszyklus objektorientierter Risikobetrachtungen

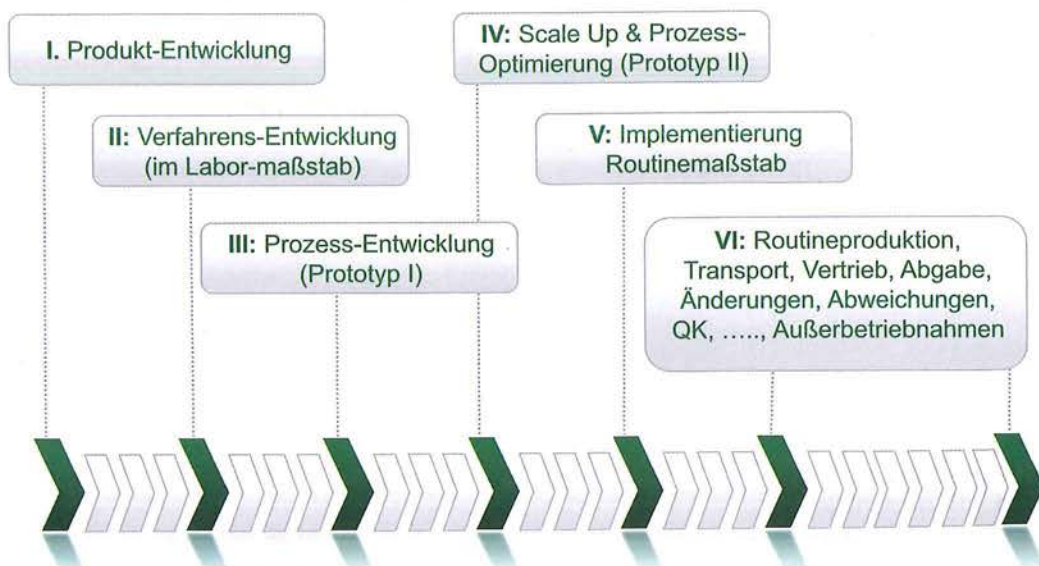
Der Produktlebenszyklus im GxP-Bereich beginnt mit der Entwicklung der Produkte, gefolgt von der Entwicklung der Verfahren und Prozesse im Labormaßstab. Nach erfolgtem Scale-up und der Prozessoptimierung findet der Design-Transfer – also der Transfer der Anlagen und Prozesse von der Entwicklung in die 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 Analysenmethoden 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

Abbildung 3



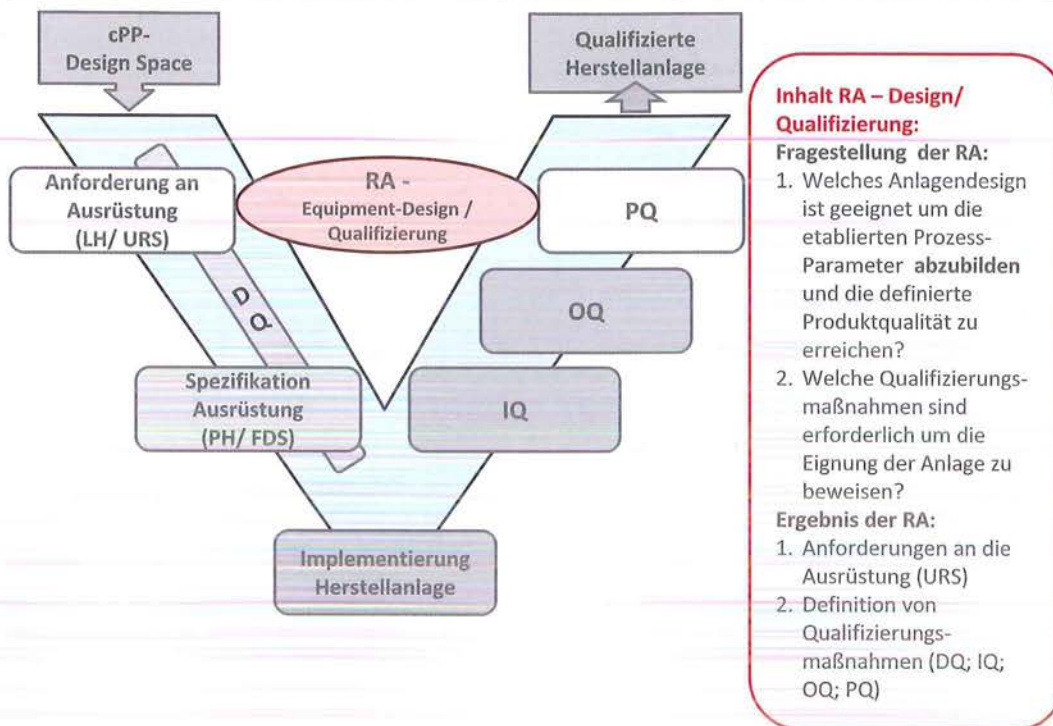
Symbole für die Objekte der Risikobetrachtungen.

Abbildung 4



Phasen im Produktlebenszyklus von Arzneimitteln.

■ **Abbildung 5**



V-Modell für die Implementierung einer Herstellungsanlage (Phase V).

Außerbetriebnahme der Produkte, Prozesse und Anlagen. Abbildung 4 zeigt den zeitlichen Ablauf der 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 Abb. 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 Objekts „Herstellungsanlage“, welche in der Produktlebenszyklusphase „Implementierung in den Routinemaßstab“ stattfinden.

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

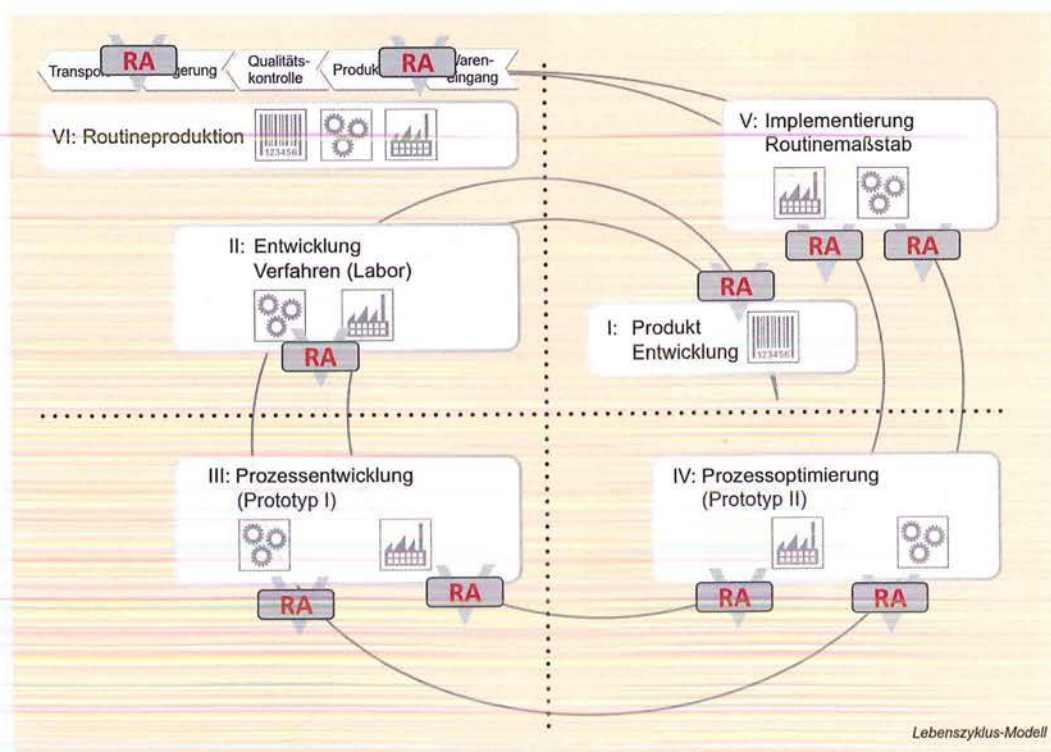
Links oberhalb der Spezifikationsphase sind die Eingangskriterien abgebildet – hier die kritischen Prozessparameter aus der Prozessent-

wicklung. An der Spitze des V-Modells ist die Implementierung des Objekts (Implementierung Herstellungsanlage) dargestellt. Die rechte Seite des V-Modells zeigt die notwendigen Qualifizierungsphasen zur Überprüfung der korrekten Implementierung der Spezifikationen (Check-Phase). Rechts oben ist die qualifizierte Herstellungsanlage – 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 (Abb. 6).

■ Abbildung 6



Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen.

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

Um die Objekte durchgängig im Objektlebenszyklus darstellen zu können, und um auch die zeitlichen Abhängigkeiten der Objekte untereinander sowie zu den Produktlebenszyklusphasen korrekt darzustellen, wurde für die Darstellung des Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen ein Spiralmodell verwendet.

Hiermit lassen sich die einzelnen Phasen des Produktlebenszyklus mit den Phasen des Objektlebenszyklus 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.

■ 3.4 Modell des objektorientierten Risikomanagements

Wie oben beschrieben werden zahlreiche Risikobetrachtungen im Objektlebenszyklus durchgeführt. Im laufenden Betrieb kann es zu Abweichungen kommen, die Änderungen von Objekten zur Folge haben können. Diese Änderungen können prinzipiell in allen Produktlebenszyklusphasen auftreten. Sie haben zur Folge, dass für die bestehenden Risikobetrachtungen eine Neubewertung von Risiken – also ein Risk-Review – durchzuführen ist. Auch im Rahmen

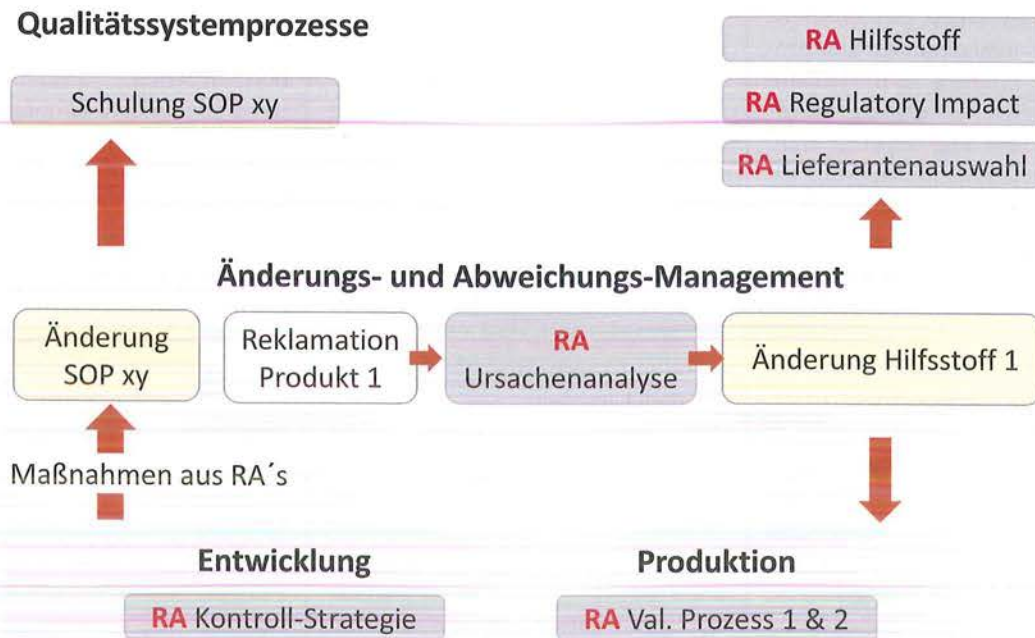
der Prozessoptimierung neu gewonnene Erkenntnisse können zu Risk-Reviews führen.

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

In Abb. 7 ist ein Beispiel zur Veranschaulichung des Einflusses von Änderungen auf die Risikobetrachtungen im Objektlebenszyklus sowie auf Risikobetrachtungen und Vorgänge in übergeordneten Qualitätssystemprozessen dargestellt.

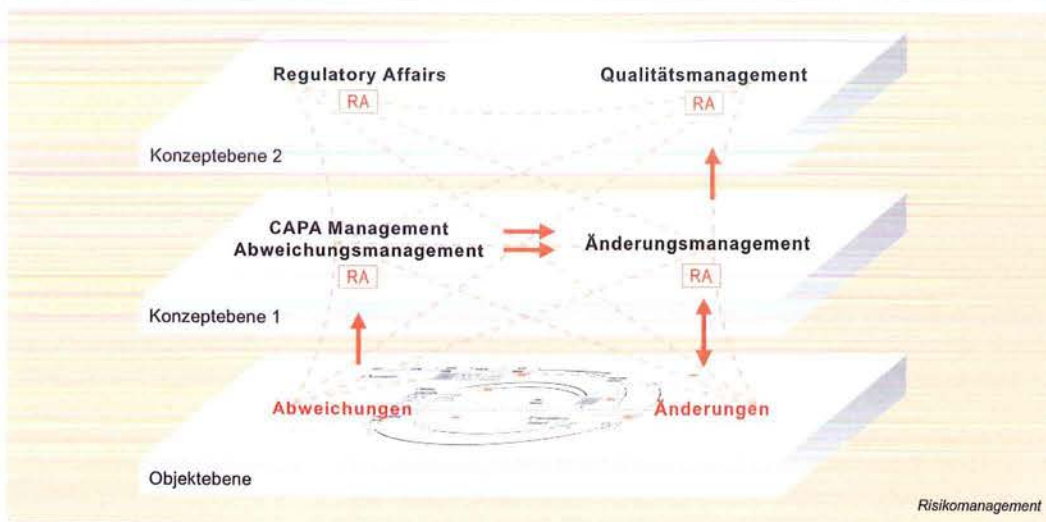
Die Prozesse im Änderungs- und Abweichungsmanagement nehmen also im Risikomanagementprozess eine zentrale Rolle ein.

■ **Abbildung 7**



Zusammenhänge im Risikomanagement.

■ **Abbildung 8**



Modell des objektorientierten Risikomanagements.

Um den Einfluss von Änderungen und Abweichungen auf die Risikobetrachtungen im Objekt-Lebenszyklus und auf essenzielle Qualitätssystemprozesse abbilden zu können, wurde das Spiralmodell des Lebenszyklus der objektorientierten Risikobetrachtungen um den zentralen Prozess des Abweichungs- und Änderungsmanagements (Abb. 8 – Kon-

zeptebene 1) sowie um die übergeordneten Qualitätssystemprozesse (Abb. 8 – Konzeptebene 2) erweitert. Dabei wurde das Änderungs- und Abweichungsmanagement zwischen dem Objekt-Lebenszyklus und den übergeordneten Qualitätssystemprozessen abgebildet. Dies ermöglicht die Darstellung der Schnittstellen dieser zentralen Prozesse in die Ob-

jekt- und die übergeordnete Qualitätssystemprozessebene.

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.

4. Diskussion

Die Implementierung lebenszyklusorientierter Risikomanagementprozesse ist im Pharma- und Medizinproduktebereich gesetzlich gefordert. Praxisnahe und zugleich GxP-konforme Referenzmodelle sind für einen lebenszyklusorientierten Risikomanagementprozess 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 Risikomanagementprozess 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 unternehmensspezifischen 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 Risikomanagementprozesses kann – je nach Komplexität der Unternehmensstruktur – eine gewisse Herausforderung darstellen.

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

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 Risikomanagementprozessen dargestellt und der Bedarf zur Optimierung ermittelt werden.

Um einen vollumfänglichen Risikomanagementprozess zu gewährleisten, müssen für die „Risikokommunikation“ und den „Risk-Review“ aber in Zukunft auch geeignete Werkzeuge verwendet werden (Abb. 1). Speziell für die Risikokommunikation 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 Risikokommunikation 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, lebenszyklusorientierten Risikomanagementprozesses kann dabei helfen, die Kernprozesse im Unternehmen zu verknüpfen, Arbeitsprozesse zwischen den Abteilungen zu verbessern, die Einhaltung regulatorischer und rechtlicher Rahmenbedingungen zu stützen und Risiken von Fehleinschätzungen zu minimieren.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Herrn Dipl.-Ing. Robert Schwarz (Geschäftsführer der VTU Engineering GmbH) sowie bei Herrn Ralf Gengenbach (Geschäftsführer der gempex GmbH) für die Unterstützung zur Erstellung der vorliegenden Arbeit.

LITERATUR

- [1] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) vom 03.11.2006 (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. EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Hu-

man and Veterinary Use. Verfügbar unter: 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. Jan. 2013.
- [5] European Medicines Agency. ICH guideline Q9 on quality risk management, Step 5 (EMA/CHMP/ICH/24235/2006), Sept. 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, 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. Okt. 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, 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 an effects analysis (FMEA). 2006.

[13] Deutsches Institut für Normung e.V.: DIN EN ISO 9001:2015 Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen. Beuth, 2015.

Korrespondenz:

Dipl.-Ing. Brigitte Gübitz
VTU Engineering GmbH
Parkring 18
8047 Raaba-Grambach (Österreich)
e-mail: brigitte.guebitz@vtu.com

explicitat[®]pharma GmbH
Consulting and Development

CBA  **IBFE**

Engagement - kreative Lösungen

HIGHLIGHTS

RISK MANAGEMENT

EXCELLENT DEVELOPMENT

PROJECT MANAGEMENT

- **EU GMP Batchrelease**
- Zielgerichtetes Produktdesign und Präformulierungen
- Strukturaufklärung und Verifizierung
- **Rapid Microbiological Methods**
- Process Analytical Technology
- Identifizierung der kritischen Prozessparameter und Entwicklung sinnvoller Spezifikationen
- Analytical and Microbiological Method Development
- Physicochemical Candidate Characterisation
- Analytical and Process Trouble Shooting
- Komplettes technisches Projektmanagement: Drug Candidates, Supplies, Sterile Products ...

Explicitat Pharma GmbH
Entwicklung und Beratung
Georg-Knorr-Str. 4, 85662 Hohenbrunn
Tel +49 (0)8102 72785-0
Fax +49 (0)8102 72785-99
www.explicat.com
eMail: Infot@explicitat.com

CBA GmbH
Chemische Produktberatung und Analyse
Konrad-Zuse-Str. 10, 66459 Kirkel-Limbach
Tel. +49 (0)6841 890020,
Fax +49 (0)6841 890022
www.cba-analytik.de
eMail: info@CBA-analytik.de

IBFE GmbH
Institut für Biotechnische Forschung
und Entwicklung
Konrad-Zuse-Str. 10A, 66459 Kirkel-Limbach
Tel. +49 (0)6841 817918-1, Fax +49 (0)6841 817918-2
www.ibfe-biotech.de
Mail: info@ibfe-biotech.de