

Anlage 3 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV – vom 18. Juli 2008 (BAnz. S. 2798)

Anhang 20
zum
EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis¹

Qualitäts-Risikomanagement

Vorwort und Anwendungsbereich

Der neue Anhang 20 zum EG-GMP Leitfaden entspricht der ICH Q9-Leitlinie zum Qualitäts-Risikomanagement. Er bietet Anleitung über einen systematischen Zugang zum Qualitäts-Risikomanagement und erleichtert so die Einhaltung von Anforderungen der Guten Herstellungspraxis und anderen Qualitätsanforderungen. Er beinhaltet Grundsätze, die anzuwenden sind, und Verfahren, Methoden und Werkzeuge, die genutzt werden können, wenn ein formaler Qualitäts-Risikomanagement-Maßstab angelegt wird.

Aus Gründen der Stimmigkeit ist Kapitel 1 des Leitfadens Teil I über das Qualitätsmanagement überarbeitet worden, um die Aspekte des Qualitäts-Risikomanagements in das Qualitätssystem aufzunehmen. Eine ähnliche Überarbeitung ist auch für Teil II des Leitfadens geplant. Bei grundsätzlicher Überarbeitung anderer Abschnitte des Leitfadens werden diese gegebenenfalls ebenso an Aspekte des Qualitäts-Risikomanagements angeglichen werden.

Mit der Revision der Abschnitte zum Qualitäts-Risikomanagement in Teil I und II des Leitfadens wird Qualitäts-Risikomanagement in das Qualitätssystem des Herstellers fest integriert. Der Anhang 20 beabsichtigt jedoch nicht, neue regulatorische Erwartungen zu erzeugen; er stellt vielmehr dem Hersteller eine Anzahl international anerkannter Risikomanagement-Methoden und –werkzeuge nebst einer Liste möglicher Anwendungen zur Verfügung.

Nach allgemeinem Verständnis war die ICH Q9 Leitlinie in erster Linie für das Qualitäts-Risikomanagement bei Humanarzneimitteln entwickelt worden. Mit der Implementierung im Anhang 20 werden die Vorteile der Leitlinie, wie Verfahren, Methoden und Werkzeuge zum Qualitäts-Risikomanagement, auch dem Veterinärbereich zur Verfügung gestellt.

Obwohl der EG-GMP Leitfaden primär an Hersteller gerichtet ist, hat die ICH Q9 Leitlinie Relevanz für andere Qualitätsleitlinien und beinhaltet spezifische Abschnitte für Überwachungsbehörden. Jedoch ist aus Gründen des Zusammenhangs und der Vollständigkeit die ICH Q9 Leitlinie vollständig in Anhang 20 zum EG-GMP Leitfaden überführt worden.

Weitere Berücksichtigung in regulatorischer Hinsicht wird Schritt für Schritt erfolgen, z. B. bei der Revision der „Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information“ und einigen Leitlinien zur Qualität, die von der EMEA veröffentlicht werden.

1. Einführung

Die Grundsätze des *Risikomanagements* werden in vielen Bereichen von Wirtschaft und Behörden einschließlich Finanzwesen, Versicherungen, Arbeitsschutz, Gesundheitswesen und Pharmakovigilanz sowie von den für diese Industriezweige zuständigen Regulierungsbehörden effektiv eingesetzt. Es gibt zwar bereits einige Beispiele für den Einsatz des *Qualitäts-Risikomanagements* in der pharmazeutischen Industrie; diese Beispiele sind jedoch noch eingeschränkt und nutzen bei weitem nicht das gesamte Potenzial des Risikomanagements. Darüber hinaus wurde die Bedeutung von *Qualitätssystemen* in der pharmazeutischen Industrie erkannt, und es wird deutlich, dass das Qualitäts-Risikomanagement eine wertvolle Komponente für ein effektives Qualitätssystem darstellt.

Allgemein wird anerkannt, dass ein *Risiko* als die Kombination aus der Eintrittswahrscheinlichkeit eines *Schadens* und dem *Ausmaß* dieses Schadens definiert ist. Schwieriger ist es, unter allen interessierten *Parteien* ein gemeinsames Verständnis über die Anwendung des Risikomanagements zu erzielen, da die interessierten Parteien unterschiedliche *potenzielle Gefahren* sehen sowie die *Wahrscheinlichkeiten* des Auftretens und das *Schadensausmaß* jeder Gefahr unterschiedlich beurteilen. Wenn es in Verbindung mit Arzneimitteln auch viele verschiedene Interessensgruppen wie Patienten, Ärzte, Behörden und Industrie gibt, so sollte doch in Bezug auf das Management der Qualitätsrisiken immer dem Schutz des Patienten die oberste Priorität eingeräumt werden.

Die Herstellung und der Einsatz von Arzneimitteln einschließlich ihrer Einzelbestandteile birgt immer ein gewisses Maß an Risiken. Das Qualitätsrisiko ist dabei nur ein Teil des Gesamtrisikos. Es muss klar sein, dass die *Produktqualität* über den *Produkt-Lebenszyklus* hinweg erhalten werden muss, damit die für die Qualität bedeutsamen Merkmale des Arzneimittels mit den Merkmalen der in den klinischen Untersuchungen verwendeten Produkte übereinstimmen. Ein effektiver Ansatz zum Qualitäts-Risikomanagement kann außerdem die hohe Qualität von Arzneimitteln für den Patienten sicherstellen, weil er eine proaktive Methode zur Erkennung und Steuerung potenzieller Qualitätsprobleme bei der Entwicklung und Herstellung darstellt. Darüber hinaus kann beim Auftreten von Qualitätsproblemen durch Qualitäts-Risikomanagement die Entscheidungsfindung verbessert werden. Ein effektives Qualitäts-Risikomanagement kann bessere und fundiertere Entscheidungen erleichtern und bietet den Aufsichtsbehörden zuverlässigere Informationen darüber, wie gut ein Unternehmen potenzielle Risiken bewältigen kann. Es verbessert somit den Überblick über den Umfang und den Grad der direkten Überwachung.

Ziel dieses Dokuments ist es, einen systematischen Ansatz für ein Qualitäts-Risikomanagement anzubieten. Es dient als Basis oder Hilfsmittel und ist zwar unabhängig, unterstützt jedoch andere ICH Qualitätsdokumente und ergänzt vorhandene Verfahren, Anforderungen, Standards und Leitlinien zur Qualitätssicherung in der pharmazeutischen Industrie und im regulatorischen Umfeld. Es stellt insbesondere Anleitungen zu den Grundsätzen und einige Instrumente des Qualitäts-Risikomanagements zur Verfügung, die effektivere und konsistente risikobasierte Entscheidungen ermöglichen. Dies gilt sowohl für die Aufsichtsbehörden als auch für die Industrie und hinsichtlich der Qualität von Wirkstoffen und Arzneimitteln über deren Produkt-Lebenszyklus hinweg. Es ist nicht beabsichtigt, neue Erwartungen über die bestehenden regulatorischen Anforderungen hinaus aufzustellen.

Es ist nicht immer sinnvoll oder notwendig, anhand eines formalen Risikomanagement-Verfahrens vorzugehen (unter Nutzung anerkannter Methoden und/oder interner Vorgehensweisen, z. B. Standardarbeitsanweisungen). Auch formlose Risikomanagement-Verfahren (Nutzung empirischer Methoden und/oder interner Vorgehensweisen) können akzeptabel sein. Der angemessene Einsatz des Qualitäts-Risikomanagements erleichtert häufig die Einhaltung von behördlichen Vorschriften, er entbindet die Industrie jedoch nicht von der Verpflichtung zu deren Einhaltung und ersetzt nicht die angemessene Kommunikation zwischen Industrie und Behörde.

2. Geltungsbereich

Diese Leitlinie enthält Grundsätze und Beispiele für Instrumente des Qualitäts-Risikomanagements, die auf verschiedene Aspekte pharmazeutischer Qualität angewandt werden können. Dies schließt Entwicklung, Herstellung, Vertrieb sowie Inspektion und Einreichungs-/Änderungsverfahren über den Lebenszyklus von Wirkstoffen, Arzneimitteln sowie biologischen und biotechnologischen Produkten ein (einschließlich der Verwendung von Rohmaterialien, Lösungsmitteln, Hilfsstoffen, Packmitteln und Kennzeichnungsmaterialien für Arzneimittel sowie biologische und biotechnologische Produkten).

3. Grundsätze des Qualitäts-Risikomanagements

Zwei primäre Grundsätze des Qualitäts-Risikomanagements sind:

- Die Bewertung der Qualitätsrisiken sollte auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen und immer vor dem Hintergrund des Patientenschutzes gesehen werden und
- der Grad des Aufwands, der Formalitäten und der Dokumentation des Verfahrens zum Qualitäts-Risikomanagement sollte der Risikostufe angemessen sein.

4. Allgemeines zum Verfahren des Qualitäts-Risikomanagements

Qualitäts-Risikomanagement ist ein systematischer Prozess für die Beurteilung, Steuerung, Kommunikation und Überwachung von Qualitätsrisiken von Arzneimitteln über den Produkt-Lebenszyklus. Ein Modell für Qualitäts-Risikomanagement ist in Abbildung 1 dargestellt. Andere Modelle können aber ebenso angewendet werden. Die Gewichtung einzelner Komponenten der Rahmenlösung kann sich von Fall zu Fall unterscheiden; ein robuster Prozess umfasst jedoch Überlegungen zu allen Elementen mit einer Detailgenauigkeit, die dem spezifischen Risiko angemessen ist.

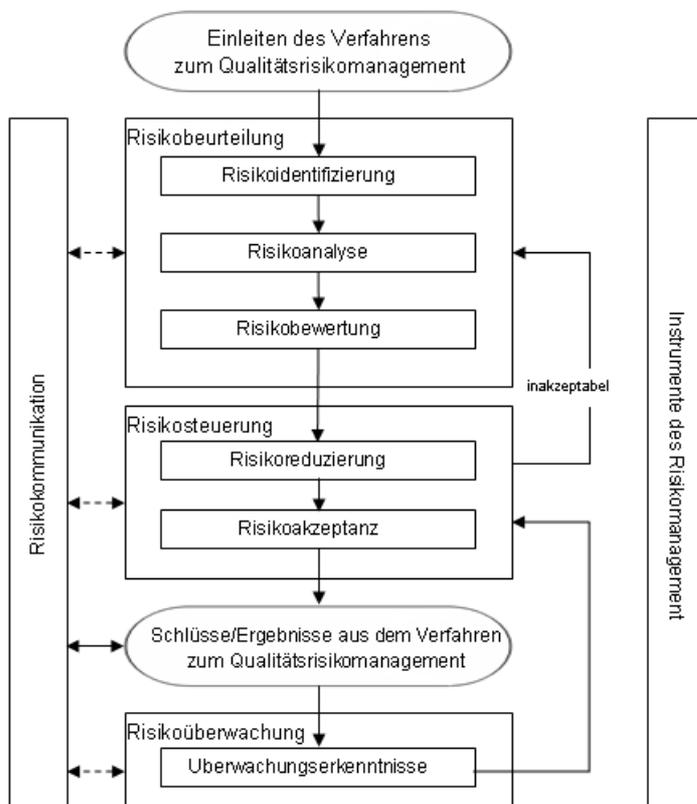


Abbildung 1: Überblick über ein typisches Verfahren zum Qualitäts-Risikomanagement

Entscheidungspunkte werden im obigen Schaubild nicht dargestellt, da Entscheidungen an jedem Punkt im Verfahren gefällt werden können. Diese Entscheidungen können zu einer Rückkehr zum vorigen Schritt und zum Suchen nach weiteren Informationen führen, zur Anpassung des Risikomodells oder sogar zur Beendigung des Risikomanagement-Verfahrens, je nach den Informationen, die eine solche Entscheidung unterstützen.

Hinweis: „Inakzeptabel“ im obigen Ablaufschema bezieht sich nicht alleine auf gesetzliche, regulatorische oder normative Anforderungen, sondern ebenso auf die Notwendigkeit, den Risikobeurteilungsprozess erneut zu betrachten.

4.1 Verantwortlichkeiten

Risikomanagementaktivitäten werden normalerweise, aber nicht immer, von interdisziplinären Teams durchgeführt. Wenn Teams gebildet werden, sollten zusätzlich zu Personen mit Kenntnissen über Verfahren des Qualitäts-Risikomanagements auch Experten aus anderen geeigneten Bereichen eingebunden werden (z. B. Qualitätseinheit, Geschäftsentwicklung, Ingenieurwesen, regulatorische Angelegenheiten, Produktion, Vertrieb & Marketing, Recht, Statistik und Klinik).

Die *Entscheidungssträger* müssen

- die Verantwortung für die Koordination des Qualitäts-Risikomanagements über verschiedene Funktionen und Abteilungen hinweg in ihrer Organisation übernehmen und
- sicherstellen, dass ein Verfahren zum Qualitäts-Risikomanagement definiert, angewendet und überprüft wird und dass angemessene Ressourcen vorhanden sind.

4.2 Einleiten eines Verfahrens zum Qualitäts-Risikomanagement

Das Qualitäts-Risikomanagement sollte systematische Verfahren zur Koordinierung, Erleichterung und Verbesserung einer wissenschaftlich fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Risiken umfassen. Mögliche Schritte zur Einleitung und Planung eines Verfahrens zum Qualitäts-Risikomanagement können folgende Punkte umfassen:

- Definition der Frage nach dem Problem bzw. Risiko einschließlich entsprechender Annahmen zum Risikopotenzial
- Zusammenstellung von Hintergrundinformationen und -daten zu potenziellen Gefahren, Schäden oder Gesundheitsrisiken, die für eine Risikobeurteilung von Bedeutung sind
- Benennung einer Führungsperson und der erforderlichen Ressourcen
- Festlegung eines Zeitrahmens für die durchzuführenden Arbeiten und einer angemessenen Entscheidungsfindung für das Risikomanagement-Verfahren

4.3 Risikobeurteilung

Die Risikobeurteilung umfasst das Erkennen von Gefahren sowie die Analyse und Bewertung von Risiken, die sich aus diesen Gefahren ergeben (siehe Definition unten). Die Beurteilung von Qualitätsrisiken beginnt mit einer klar definierten Problembeschreibung oder Fragestellung nach dem Risiko. Wenn das fragliche Risiko klar definiert ist, können geeignete Methoden zum Risikomanagement (siehe Beispiele in Abschnitt 5) und die Art der notwendigen Informationen für

den Umgang mit dem jeweiligen Risiko leichter erkannt werden. Als Hilfestellung bei der klaren Definition der Risiken für die Risikobeurteilung sind häufig drei grundsätzliche Fragen hilfreich:

1. Welcher Fehler kann auftreten?
2. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens?
3. Was sind die Folgen (Ausmaß)?

Risikoidentifizierung ist die systematische Nutzung von Informationen zur Identifikation von Gefahren mit Blick auf die Frage nach dem Risiko bzw. die Problembeschreibung. Die Informationen können historische Daten, theoretische Analysen, fundierte Meinungen oder die Befürchtungen der interessierten Parteien umfassen. Die Risikoidentifizierung bezieht sich auf die Frage „Welche Fehler können auftreten?“, einschließlich der Bestimmung der möglichen Konsequenzen. Dies bietet die Basis für weitere Schritte im Verfahren zum Qualitäts-Risikomanagement.

Risikoanalyse ist die Einschätzung des Risikos, das mit den erkannten Gefahren verbunden ist. Es ist der qualitative oder quantitative Prozess, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Risikos mit dem Ausmaß des möglichen Schadens zu verbinden. In einigen Methoden des Risikomanagements fließt die Möglichkeit, den Fehler zu entdecken, auch in die Risikoeinschätzung ein.

Risikobewertung vergleicht die erkannten und analysierten Risiken mit festgelegten Risikokriterien. Risikobewertungen berücksichtigen die Stärke der Hinweise bezogen auf die drei Ausgangsfragen.

Bei der Durchführung einer effektiven Risikobeurteilung ist die Zuverlässigkeit der Datensätze von großer Bedeutung, weil sie die Qualität des Ergebnisses entscheidend beeinflusst. Die Offenlegung von Vermutungen und erkennbaren Quellen der Unsicherheit verbessern die Zuverlässigkeit dieser Ausgabe und/ oder helfen, die Grenzen der Aussagefähigkeit zu erkennen. Unsicherheiten entstehen aus der Kombination von unvollständigem Prozesswissen und dessen erwarteten oder unerwarteten Variabilitäten. Typische Quellen der Unsicherheit sind Wissenslücken, Lücken im pharmazeutischen Wissen oder unzureichendes Prozessverständnis, Schadensquellen (z. B. Fehlerarten eines Prozesses, Ursachen für Variabilitäten) und die Wahrscheinlichkeit der Erkennung von Problemen.

Das Ergebnis einer Risikobeurteilung ist entweder die quantitative Schätzung eines Risikos oder die qualitative **Beschreibung** eines Risikobereichs. Beim quantitativen Ausdrücken eines Risikos wird eine numerische Wahrscheinlichkeit verwendet. Alternativ dazu kann ein Risiko auch anhand qualitativer Merkmale beschrieben werden, z. B. „hoch“, „mittel“ oder „niedrig“, die so detailliert wie möglich definiert sein sollten. Manchmal wird ein „Risikowert“ benutzt, um

Merkmale in der Risikoeinstufung näher zu definieren. Bei einer quantitativen Risikobeurteilung liefert eine Risikoschätzung die Wahrscheinlichkeit einer spezifischen Konsequenz bei einer bestimmten Kombination von Risikobedingungen. Eine quantitative Risikoschätzung ist daher für jeweils eine bestimmte Konsequenz sinnvoll. Alternativ dazu verwenden manche Methoden des Risikomanagements eine relative Risikomessung zur Kombination verschiedener Stufen des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit zu einer Gesamtschätzung des relativen Risikos. Die Zwischenschritte innerhalb eines Bewertungsprozesses können manchmal eine quantitative Risikoschätzung enthalten.

4.4 Risikosteuerung

Die *Risikosteuerung* umfasst die Entscheidung zur Reduktion bzw. Akzeptanz von Risiken. Der Zweck der Risikosteuerung ist das **Reduzieren** von Risiken auf ein akzeptables Niveau. Der Aufwand für die Risikosteuerung sollte im angemessenen Verhältnis zur Bedeutung des Risikos stehen. Entscheidungsträger können verschiedene Methoden, einschließlich Kosten-Nutzen-Rechnung, einsetzen, um das optimale Maß der Risikosteuerung zu ermitteln.

Die Risikosteuerung könnte sich auf die folgenden Fragen konzentrieren:

- Liegt das Risiko oberhalb eines akzeptablen Niveaus?
- Was kann getan werden, um Risiken zu reduzieren oder zu eliminieren?
- Wie sieht eine angemessene Abwägung zwischen Nutzen, Risiken und Ressourcen aus?
- Entstehen durch bereits identifizierte und gesteuerte Risiken neue Risiken?

Die **Risikoreduzierung** konzentriert sich auf die Prozesse zur Verringerung oder Vermeidung von Qualitätsrisiken, wenn diese ein festgelegtes (akzeptables) Niveau überschreiten (siehe Abbildung 1). Die Risikoreduzierung kann Maßnahmen zur Verringerung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit eines Schadens umfassen. Prozesse, die die Erkennbarkeit von Gefahren und Qualitätsrisiken verbessern, können auch im Rahmen einer Strategie zur Risikosteuerung eingesetzt werden. Die Implementierung von Maßnahmen zur Risikoreduzierung kann neue Risiken ins System einbringen oder die Bedeutung bestehender Risiken verstärken. Es kann daher sinnvoll sein, nach der Implementierung eines Prozesses zur Risikoreduzierung die Risikobeurteilung erneut zu überprüfen und mögliche Veränderungen bei den Risiken zu beurteilen.

Risikoakzeptanz ist die Entscheidung, ein Risiko zu akzeptieren. Die Risikoakzeptanz kann eine formale Entscheidung zur Annahme des Restrisikos sein oder eine passive Entscheidung, in der die Restrisiken nicht definiert sind. Bei einigen Schadensarten können auch die besten Verfahren zum Qualitäts-Risikomanagement das Risiko nicht vollständig eliminieren. In diesen Fällen kann vereinbart werden, dass eine geeignete Strategie zum Qualitäts-Risikomanagement angewandt wurde und die Qualitätsrisiken auf ein festgelegtes (akzeptab-

les) Niveau reduziert worden ist. Dieses (festgelegte) akzeptable Niveau hängt von einer Reihe von Parametern ab, so dass darüber von Fall zu Fall entschieden werden.

4.5 Risikokommunikation

Risikokommunikation ist die gemeinsame Nutzung von Informationen zu Risiken und dem Risikomanagement zwischen den Entscheidungsträgern und anderen Beteiligten. Die Beteiligten können in jeder Phase des Verfahrens zum Risikomanagement kommunizieren (siehe Abbildung 1: gestrichelte Pfeile). Die Schlussfolgerung bzw. das Ergebnis des Verfahrens zum Qualitäts-Risikomanagement sollte angemessen kommuniziert und dokumentiert werden (siehe durchgehende Pfeile in Abbildung 1).

Die Kommunikation beinhaltet diejenige zwischen interessierten Parteien, z. B. Aufsichtsbehörden und Industrie, Industrie und Patient, innerhalb eines Unternehmens, einer Branche oder einer Aufsichtsbehörde usw. Die enthaltenen Informationen können sich auf Existenz, Art, Form, Wahrscheinlichkeit, Ausmaß, Annehmbarkeit, Überwachung, Bewältigung, Erkennbarkeit und andere Aspekte zu Qualitätsrisiken beziehen. Kommunikation muss nicht für jede Risikoakzeptanz einzeln durchgeführt werden. Die Kommunikation zwischen der Industrie und den Überwachungsbehörden hinsichtlich Entscheidungen zum Qualitäts-Risikomanagement kann über bereits bestehende Kommunikationskanäle erfolgen, entsprechend der Definition in Vorschriften und Leitlinien.

4.6 Risikoüberwachung

Das Risikomanagement sollte ein kontinuierlicher Teil der Verfahren zum Qualitätsmanagement sein. Ein Mechanismus zur Überprüfung und Überwachung von Ereignissen sollte implementiert werden.

Die Schlussfolgerungen bzw. Ergebnisse des Verfahrens zum Risikomanagement müssen überprüft werden, um neue Erkenntnisse und Erfahrungen angemessen zu berücksichtigen. Nachdem ein Verfahren zum Qualitäts-Risikomanagement eingeleitet wurde, sollte dieser Prozess weiter bei Ereignissen angewandt werden, die sich auf eine ursprüngliche Bewertung zum Qualitäts-Risikomanagement auswirken können, unabhängig davon, ob diese Ereignisse geplant (z. B. als Ergebnisse der Produktüberwachung, Inspektionen, Audits, Änderungskontrolle) oder ungeplant sind (z. B. als Ursache aus Fehler-Untersuchungen, bei Rückrufen). Die Häufigkeit jeglicher Überprüfungen sollte entsprechend der jeweiligen Risikostufe festgelegt werden. Die Risikoüberwachung kann dazu führen, dass Entscheidungen zur Risikoakzeptanz neu überdacht werden müssen (Abschnitt 4.4).

5. Methodik des Risikomanagements

Das Qualitäts-Risikomanagement unterstützt einen wissenschaftlichen und praktischen Ansatz zur Entscheidungsfindung. Es stellt dokumentierte, transparente und reproduzierbare Verfahren zur Durchführung der einzelnen Schritte des Verfahrens zum Qualitäts-Risikomanagementprozesses bereit, aufbauend auf bestehendem Wissen über die Bewertung von Auftretenswahrscheinlichkeit, Auswirkung und manchmal Erkennbarkeit von Risiken.

Qualitätsrisiken wurden bisher durch vielfältige informelle Vorgehensweisen überprüft und gelenkt (empirische und/oder interne Vorgehensweisen), die z. B. auf der Zusammenstellung von Beobachtungen, Trends und anderen Informationen beruhten. Diese Ansätze liefern weiterhin hilfreiche Informationen, um Fragestellungen zu unterstützen wie die Handhabung von Beanstandungen, Qualitätsmängel, Abweichungen und Zuordnung von Ressourcen.

Zusätzlich können die pharmazeutische Industrie und Behörden die Risiken durch die Nutzung von anerkannten Risikomanagementmethoden und/oder interne Vorgehensweisen beurteilen und handhaben (z. B. Standardarbeitsanweisung). Im Folgenden findet man eine Liste solcher Instrumente, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt (mehr Details im Anhang 1 und Abschnitt 8):

- grundlegende Methoden zur Erleichterung des Risikomanagements (Fließdiagramme, Checklisten usw.)
- Fehlzustandsart- und -auswirkungsanalyse (Failure Mode Effects Analysis, FMEA)
- Ausfallbedeutungsanalyse (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis, FMECA)
- Fehlerbaumanalyse (Fault Tree Analysis, FTA)
- Gefahrenanalyse und kritische Steuerungspunkte (HACCP)
- Gefährdungs- und Betriebbarkeitsuntersuchung (HAZOP)
- vorläufige Gefahrenanalyse (PHA)
- Risikoeinstufung und Filterung
- unterstützende statistische Methoden

Unter Umständen empfiehlt es sich, diese Methoden für ihre Verwendung in spezifischen Bereichen mit Bezug zur Qualität von Wirkstoffen und Arzneimitteln anzupassen. Die Methoden des Qualitäts-Risikomanagements und die unterstützenden statistischen Methoden können kombiniert eingesetzt werden (z. B. Risikobeurteilung bezogen auf Auftretenswahrscheinlichkeiten). Die kombinierte Verwendung bietet eine hohe Flexibilität, die die Anwendung der Grundsätze des Qualitäts-Risikomanagements erleichtert.

Das Ausmaß an Strenge und Formalität von Qualitätsrisikomanagement sollte verfügbare Kenntnisse reflektieren und sollte der Komplexität und/oder Kritikalität des Sachverhalts angemessen sein.

6. Integration von Qualitäts-Risikomanagement in Abläufe von Industrie und Aufsichtsbehörden

Qualitäts-Risikomanagement ist ein Prozess, der in Qualitätssystemen wissenschaftlich fundierte und praktische Entscheidungen unterstützt (siehe Anhang II). Wie in der Einführung beschrieben, entbindet der angemessene Einsatz des Qualitäts-Risikomanagements die Industrie nicht von der Verpflichtung zur Einhaltung der behördlichen Auflagen. Ein effektives Qualitäts-Risikomanagement erleichtert jedoch bessere und fundiertere Entscheidungen und bietet den Aufsichtsbehörden zuverlässigere Informationen darüber, wie gut ein Unternehmen potenzielle Risiken bewältigen kann; dies kann Auswirkungen auf den Umfang der behördlichen Überwachung haben. Darüber hinaus erleichtert das Qualitäts-Risikomanagement eine bessere Nutzung der Ressourcen durch alle Beteiligten.

Die Schulung der Mitarbeiter in Industrie und Aufsichtsbehörden zu Verfahren des Qualitäts-Risikomanagements sorgt für ein besseres Verständnis der Entscheidungsprozesse und schafft Vertrauen in die Ergebnisse des Qualitäts-Risikomanagements.

Qualitäts-Risikomanagement sollte in die bestehenden Abläufe integriert und angemessen dokumentiert werden. Anhang II enthält einige Beispiele zu Situationen, in denen ein Verfahren zum Qualitäts-Risikomanagement Informationen liefern kann, die anschließend in einer Reihe von pharmazeutischen Prozessen genutzt werden können. Diese Beispiele dienen lediglich der Illustration und sind nicht als definitiv oder als vollständig anzusehen. Diese Beispiele sollen keine neuen Erwartungen über die bestehenden behördlichen Anforderungen hinaus aufstellen.

Beispiele für Abläufe in Industrie und Aufsichtsbehörden (siehe Anhang II):

- Qualitätsmanagement.

Beispiele für industrielle Abläufe und Aktivitäten (siehe Anhang II):

- Entwicklung
- Einrichtungen, Ausrüstung und Infrastruktur
- Materialwirtschaft
- Produktion
- Laborkontrolle und Stabilitätsstudien
- Verpackung und Kennzeichnung

Beispiele für behördliche Abläufe (siehe Anhang II):

- Inspektions- und Bewertungstätigkeiten

Obwohl die Entscheidungen bei Behörden weiterhin auf regionaler Ebene erfolgen, kann doch ein allgemeines Verständnis und die Anwendung der Grundsätze des Qualitäts-Risikomanagements gegenseitiges Vertrauen schaffen und zu konsistenteren Entscheidungen bei Behörden auf Basis gemeinsamer Informationen sorgen. Diese Zusammenarbeit kann bei der Entwicklung von Standards und Leitlinien von Bedeutung sein, die Methoden des Qualitäts-Risikomanagements umfassen und unterstützen.

7. Definitionen

Anforderungen - Die expliziten oder impliziten Bedürfnisse oder Erwartungen von Patienten oder ihren Vertretern (z. B. Heilberufler, Behörden oder Gesetzgeber). „Anforderungen“ in diesem Dokument verweisen nicht nur auf gesetzliche, behördliche oder normative Anforderungen, sondern auch auf einen solchen Bedarf und solche Erwartungen.

Ausmaß - Ein Maß für die möglichen Konsequenzen einer Gefahr.

Entscheidungsträger - Person(en) mit der Kompetenz und Autorität, um angemessen und rechtzeitig Entscheidungen zum Qualitäts-Risikomanagement zu treffen.

Erkennbarkeit - Die Fähigkeit, die Existenz, das Vorhandensein oder die Tatsache einer Gefahr zu erkennen oder festzustellen.

Gefahr - Die potenzielle Ursache eines Schadens (ISO/IEC Leitlinie 51).

Interessierte Partei/Beteiligte - Jede Person, Gruppe oder Organisation, die Einfluss auf ein Risiko hat oder – vermeintlich oder tatsächlich – durch ein Risiko betroffen ist. Entscheidungsträger können auch interessierte Parteien sein. Im Sinne dieses Leitfadens sind die primären interessierten Parteien Patienten, Heilberufler, Aufsichtsbehörden und die Industrie.

Produkt-Lebenszyklus - Alle Phasen im Lebenszyklus von der ersten Entwicklung über das Inverkehrbringen bis zur Einstellung des Produkts.

Qualität - Der Grad, mit dem die Eigenschaften eines Produkts, Systems oder Verfahrens die Anforderungen erfüllen (für „Qualität“ von Wirkstoffen und Arzneimitteln siehe spezifische Definition im ICH Q6A).

Qualitäts-Risikomanagement - Ein systematisches Verfahren für die Beurteilung, Steuerung, Kommunikation und Überwachung von Risiken hinsichtlich der Qualität des Arzneimittels über den Produkt-Lebenszyklus hinweg.

Qualitätssystem – Die Summe aller Aspekte eines Systems, das Qualitätsleitlinien implementiert und sicherstellt, dass Qualitätsziele erreicht werden.

Risiko - Die Kombination aus der Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schadens und dem Ausmaß dieses Schadens (ISO/ IEC Leitlinie 51).

Risikoakzeptanz - Die Entscheidung, Risiken zu akzeptieren (ISO Leitlinie 73).

Risikoanalyse - Die Einschätzung des Risikos mit Rücksicht auf die damit verbundenen Gefahren.

Risikobestimmung - Die systematische Anwendung von Informationen zur Erkennung potenzieller Schadensursachen (Gefahren) in Bezug auf die Frage nach dem Risiko bzw. auf die Problembeschreibung.

Risikobeurteilung - Ein systematischer Prozess der Organisation von Informationen zur Stützung einer zu treffenden Risikoentscheidung innerhalb eines Verfahrens zum Risikomanagement. Sie besteht aus der Erkennung von Gefahren und der Analyse und Bewertung von Risiken, die damit verbunden sind, den Gefahren ausgesetzt zu sein.

Risikobewertung - Der Vergleich des geschätzten Risikos mit festgelegten Risikokriterien anhand quantitativer oder qualitativer Skalen zur Bestimmung der Bedeutung des Risikos.

Risikokommunikation - Die gemeinsame Nutzung von Informationen zu Risiken und Risikomanagement zwischen dem Entscheidungsträger und anderen Beteiligten.

Risikomanagement - Systematische Anwendung der Leitlinien, Verfahren und Methoden des Qualitätsmanagements bei der Bewertung, Steuerung, Kommunikation und Überwachung von Risiken.

Risikoreduzierung - Aktionen zur Verringerung der Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schadens und des Ausmaßes dieses Schadens.

Risikosteuerung - Aktionen zur Implementierung von Entscheidungen aus dem Risikomanagement (ISO Leitlinie 73).

Risikoüberwachung - Überprüfung oder Überwachung von Schlussfolgerungen bzw. Ergebnissen des Verfahrens zum Risikomanagement, falls notwendig unter Beachtung neuer Erkenntnisse über das oder Erfahrungen mit dem Risiko.

Schaden - Gesundheitliche Schäden einschließlich des Schadens, der durch einen Verlust an Qualität oder Verfügbarkeit eines Produkts entstehen kann.

Trend Ein statistischer Begriff, der die Richtung oder den Grad einer Veränderung von (einer) Variablen darstellt.

8. Literaturhinweise

ICH Q8 Pharmaceutical Development

ISO/IEC Guide 73:2002 – Risiko-Management – Wörterbuch – Leitfaden für die Berücksichtigung von Termini zum Risiko-Management in Normen.

ISO/IEC Guide 51:1999 – Leitfaden für die Aufnahme von Sicherheitsaspekten in Normen.

Process Mapping vom American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.

IEC 61025 – Fehlerbaumanalyse (Fault Tree Analysis, FTA).

IEC 60812 Analysetechniken für die Funktionsfähigkeit von Systemen - Verfahren für die Fehlzustandsart- und Auswirkungsanalyse (FMEA).

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2. Ausgabe 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

WHO Technical Report Series Nr. 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 – Gefährdungs- und Betriebbarkeitsuntersuchung (HAZOP).

ISO 14971:2000 – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte.

ISO 7870:1993 – Control Charts (Qualitätsregelkarten).

ISO 7871:1997 – Cumulative Sum Charts (Cusumkarten - Anleitung zu Qualitätslenkung und Auswertung von Daten mit Cusumtechniken).

ISO 7966:1993 –Acceptance Control Charts (Annahme-Qualitätsregelkarten).

ISO 8258:1991 – Shewhart Control Charts (Shewhart-Qualitätsregelkarten).

What is Total Quality Control?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

Anhang I: Methoden und Instrumente des Risikomanagement

Dieser Anhang bietet einen allgemeinen Überblick und enthält Verweise auf einige der wichtigsten Methoden, die beim Qualitäts-Risikomanagement durch Industrie und Aufsichtsbehörde eingesetzt werden können. Die Verweise sind als Hilfe gedacht, um sich weitere Kenntnisse und Details zu bestimmten Methoden aneignen zu können. Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es ist wichtig anzumerken, dass es keine Instrumente oder keine Reihe von Instrumenten gibt, die auf jede Situation, in der ein Verfahren zum Qualitäts-Risikomanagement eingesetzt wird, angewendet werden können.

I.1 Grundlegende Verfahren zur Erleichterung eines Risikomanagements

Einige der üblicherweise benutzten, einfachen Techniken zur Strukturierung des Risikomanagements durch das Organisieren von Daten und die Erleichterung der Entscheidungsfindung sind:

- Ablaufdiagramme
- Prüfblätter
- Prozessübersicht
- Ursache-Wirkungs-Diagramm (auch Ishikawa-Diagramm oder Fischgrät- Diagramm)

I.2 Fehlzustandsart- und Auswirkungsanalyse (FMEA)

FMEA (siehe IEC 60812) ermöglicht die Auswertung potenzieller Fehlerarten für Prozesse und ihre voraussichtliche Auswirkung auf die Ergebnisse und/oder Produktleistung. Nach der Ermittlung der Fehlerarten können potenzielle Fehler über eine Risikoreduzierung eliminiert, eingegrenzt, reduziert oder kontrolliert werden. FMEA erfordert ein gutes Verständnis von Produkten und Prozessen. FMEA bricht die Analyse komplexer Prozesse methodisch in einfacher zu verwaltende Schritte herunter. Es ist eine leistungsstarke Methode für die Zusammenfassung wichtiger Fehlerarten sowie für Faktoren, die diese Fehler verursachen, und voraussichtlicher Auswirkungen dieser Fehler.

Mögliche Einsatzbereiche

FMEA kann zur Priorisierung von Risiken und zur Überwachung der Effektivität von Risikosteuerungsmaßnahmen verwendet werden.

FMEA lässt sich auf Ausrüstung und Einrichtungen anwenden und kann zur Analyse eines Herstellungsschritts und dessen Auswirkungen auf das Produkt oder den Prozess verwendet werden. Sie identifiziert Elemente bzw. Schritte im System, die dieses gefährden. Die Schlussfolgerungen bzw. Ergebnisse einer FMEA können als Grundlage für die Konzeption oder weitergehende Analyse dienen oder um den Ressourceneinsatz zu steuern.

I.3 Ausfallbedeutungsanalyse (FMECA)

FMEA kann erweitert werden, um zusätzlich das Ausmaß der Konsequenzen eines Fehlers, die jeweilige Wahrscheinlichkeit des Auftretens und seine Erkennbarkeit zu untersuchen. Durch diese Ergänzung wird die FMEA zu einer Ausfallbedeutungsanalyse (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis, FMECA, siehe IEC 60812). Zur Durchführung einer solchen Analyse sollten Produkt- oder Prozessspezifikationen festgelegt sein. FMECA kann Punkte ermitteln, an denen zusätzliche vorbeugende Maßnahmen zur Minimierung der Risiken erforderlich sein könnten.

Mögliche Einsatzbereiche

FMECA sollte in der pharmazeutischen Industrie hauptsächlich bei Fehlern und Risiken in Verbindung mit Herstellungsvorgängen liegen; die Anwendung ist hierauf jedoch nicht begrenzt. Das Ergebnis einer FMECA ist eine relative Risiko-„Punktzahl“ für jede Fehlerart, anhand derer die Fehlerarten nach einem relativen Risiko geordnet werden.

I.4 Fehlerbaumanalyse (FTA)

Das FTA-Verfahren (siehe IEC 61025) ist ein Ansatz, bei dem ein Fehler in der Funktionalität eines Produkts oder Prozesses angenommen wird. Dieses Instrument bewertet Fehler im System (oder Subsystem) einzeln nacheinander; es können jedoch auch mehrere Ursachen von Fehlern durch die Ermittlung von Kausalketten kombiniert werden. Die Ergebnisse werden grafisch als Fehlerbaum dargestellt. Auf jeder Stufe in dieser Baumstruktur sind Kombinationen von Fehlerarten mit logischen Operatoren (UND, ODER etc.) beschrieben. FTA stützt sich auf das Prozessverständnis von Experten, um Kausalzusammenhänge zu erkennen.

Mögliche Einsatzbereiche

FTA kann genutzt werden, um einen Fehler über seinen Weg bis zu seiner Ursache zurückzuverfolgen. FTA kann bei der Untersuchung von Reklamationen oder Abweichungen eingesetzt werden, um ihre eigentlichen Ursachen zu verstehen und sicherzustellen, dass die beabsichtigten Verbesserungen das Problem in Gänze lösen und nicht zu neuen Problemen führen. Die Fehlerbaumanalyse ist ein effektives Hilfsmittel für die Auswertung der Auswirkungen mehrerer Faktoren auf ein bestimmtes Problem. Das Ergebnis einer FTA beinhaltet eine visuelle Darstel-

lung der Fehlerarten. Sie eignet sich gleichermaßen zur Risikobeurteilung und zur Entwicklung von Überwachungsprogrammen.

I.5 Gefahrenanalyse und kritische Lenkungspunkte (HACCP)

HACCP ist ein systematisches, proaktives und präventives Verfahren zur Sicherstellung der Produktqualität, -zuverlässigkeit und -sicherheit (siehe WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7). Es handelt sich dabei um einen strukturierten Ansatz, bei dem technische und wissenschaftliche Grundsätze zur Analyse, Auswertung, Vermeidung und Steuerung von Risiken oder nachteiligen Auswirkungen von Gefahren angewendet werden, die bei der Konzeption, Entwicklung, Herstellung und Verwendung von Produkten auftreten.

HACCP umfasst die folgenden sieben Stufen:

- (1) Durchführung einer Gefahrenanalyse und Ermittlung präventiver Maßnahmen für alle Prozessschritte;
- (2) Festlegung der kritischen Lenkungspunkte;
- (3) Einrichtung kritischer Grenzwerte;
- (4) Einrichtung eines Systems zur Überwachung der kritischen Lenkungspunkte;
- (5) Einrichtung geeigneter Korrekturmaßnahmen, wenn die Überwachung zeigt, dass die kritischen Lenkungspunkte nicht unter Kontrolle sind;
- (6) Einrichtung eines Systems, das den effektiven Betrieb des HACCP-Systems nachweist;
- (7) Einrichtung eines Dokumentationssystems.

Mögliche Einsatzbereiche

HACCP kann zur Ermittlung und zum Management von Risiken durch physikalische, chemische und biologische Gefahren (einschließlich mikrobiologischer Verunreinigung) verwendet werden. HACCP ist besonders nützlich, wenn das Verständnis von Produkten und Prozessen ausreicht, um die Bestimmung der kritischen Lenkungspunkte zu unterstützen. Das Ergebnis einer HACCP-Analyse sind Informationen zum Risiko-Management, die die Überwachung der kritischen Lenkungspunkte nicht nur im Herstellungsprozess, sondern auch in anderen Phasen des Lebenszyklus erleichtern.

I.6 Gefährdungs- und Betreibbarkeitsuntersuchung (HAZOP)

HAZOP (siehe IEC 61882) basiert auf einer Theorie, die davon ausgeht, dass Risikoereignisse durch Abweichungen von der Konzeption oder der beabsichtigten Verwendung verursacht werden. Es handelt sich dabei um ein systematisches Brainstorming-Verfahren zur Ermittlung von Gefahren anhand so genannter „Leitwörter“. „Leitwörter“ (z. B. Kein, Mehr, Außer, Teil von usw.) werden auf relevante Parameter (wie Verunreinigung, Temperatur) angewandt, um po-

tenzielle Abweichungen gegenüber der üblichen oder beabsichtigten Verwendung ermitteln zu helfen. Häufig kommt hierbei ein Team von Personen mit Erfahrung zur Konzeption eines Verfahrens oder eines Produkts und seiner Anwendung zum Einsatz.

Mögliche Einsatzbereiche

HAZOP kann auf Herstellungsprozesse, inklusive Lohnherstellung und -formulierung ebenso wie auf vorgelagerte Lieferanten, Ausrüstung und Einrichtungen für Wirkstoffe und Arzneimittel angewandt werden. Es wurde auch bereits in der pharmazeutischen Industrie vorwiegend zur Bewertung der Betriebssicherheit eingesetzt. Wie im Falle der HACCP ist auch das Ergebnis der HAZOP-Analyse eine Liste kritischer Prozessschritte für das Risikomanagement. Dieses Ergebnis erleichtert eine regelmäßige Überwachung der kritischen Punkte im Herstellungsprozess.

I.7 Vorläufige Gefahrenanalyse (PHA)

PHA ist ein Analyseverfahren, bei dem frühere Erfahrungen und Kenntnisse über Gefahren oder Fehler zur Identifikation zukünftiger Gefahren, Gefahrensituationen und Ereignissen, die zu Schäden führen können, genutzt werden. Außerdem umfasst sie eine Einschätzung der Eintrittswahrscheinlichkeit bei bestimmten Arbeiten, Einrichtungen, Produkten oder Anlagen.

Das Verfahren umfasst:

- 1) Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit, dass das Risikoereignis eintritt,
- 2) die qualitative Auswertung des Ausmaßes eines damit verbundenen möglichen Verletzungs- oder Gesundheitsschadens,
- 3) eine relative Einstufung der Gefahren unter Berücksichtigung der Kombination der Schwere und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens und
- 4) die Ermittlung möglicher Gegenmaßnahmen.

Mögliche Einsatzbereiche

PHA kann bei der Analyse vorhandener Systeme und bei der Festlegung von Prioritäten für potenzielle Gefahren hilfreich sein, wenn die Umstände die Verwendung eines weiter gehenden Verfahrens verhindern. Das Verfahren kann für die Konzeption von Produkten, Prozessen und Einrichtungen verwendet werden, wie auch für die Auswertung der Gefahrenarten für den allgemeinen Produkttyp, die Produktklasse und letztlich des spezifischen Produkts. PHA wird hauptsächlich zu einem frühen Zeitpunkt in der Projektentwicklung eingesetzt, wenn nur wenige Informationen zu den Details der Konzeption und den Betriebsabläufen vorliegen. PHA bildet daher häufig den Vorläufer für weitere Untersuchungen. Normalerweise werden die im Rahmen von PHA ermittelten Gefahren mit anderen Methoden des Risikomanagements, wie den in diesem Abschnitt beschriebenen, detaillierter bewertet.

I.8 Risikoeinstufung und Filterung

Risikoeinstufung und Filterung ist eine Methode zum Vergleichen und Einordnen von Risiken. Die Risikoeinstufung komplexer Systeme erfordert normalerweise eine Auswertung mehrerer verschiedener quantitativer and qualitativer Faktoren zu jedem Risiko. Die Methode umfasst das Herunterbrechen einer grundlegenden Risikofrage in so viele Komponenten wie nötig sind, um alle Faktoren, die das Risiko ausmachen, erfassen zu können. Diese Faktoren werden zu einer einzigen relativen Risiko-Punktzahl kombiniert, mit der eine Risiko-Rangfolge erstellt werden kann. „Filter“ in Form von Gewichtungsfaktoren oder einer Kappung von Risiko-Punktzahlen können zur Skalierung bzw. Einpassung in die Vorgaben des Managements oder die strategischen Ziele verwendet werden.

Mögliche Einsatzbereiche

Mit der Risikoeinstufung und Filterung können von Aufsichtsbehörden oder Industrie Prioritäten für zu inspizierende bzw. auditierende Herstellungsstätten festgelegt werden. Die Verfahren zur Risikoeinstufung sind besonders hilfreich in den Fällen, in denen das Portfolio der Risiken und die damit verbundenen zu verwaltenden Konsequenzen sehr vielfältig und mit einer einzigen Methode nur schwer vergleichbar sind. Die Risikoeinstufung ist gut geeignet, wenn das Management quantitativ und qualitativ bewertete Risiken im gleichen organisatorischen Rahmen auswerten muss.

I.9 Unterstützende statistische Methoden

Statistische Methoden können das Qualitäts-Risikomanagement unterstützen und erleichtern. Sie ermöglichen eine effektive Datenbewertung, Unterstützung in der Bestimmung der Bedeutung von Datensätzen und erleichtern verlässlichere Entscheidungen. Einige der wichtigsten in der pharmazeutischen Industrie gängigen statistischen Methoden sind:

- (i) Regelkarten (Beispiele):
 - Annahme-Qualitätsregelkarten (siehe ISO 7966)
 - Qualitätsregelkarten für den arithmetischen Mittelwert mit Warngrenzen (siehe ISO 7873)
 - CUSUM-Regelkarten (ISO 7871)
 - Shewhart-Qualitätsregelkarten (siehe ISO 8258)
 - gewichteter gleitender Mittelwert
- (ii) Design of Experiments (DOE)
- (iii) Histogramme
- (iv) Pareto-Diagramme
- (v) Prozessfähigkeitsanalyse

Anhang II: Mögliche Anwendungen von Qualitäts-Risikomanagement

Dieser Anhang soll helfen, mögliche Einsatzbereiche der Prinzipien und Instrumente des Qualitäts-Risikomanagements in Industrie und Aufsichtsbehörden zu identifizieren. Die Auswahl der spezifischen Instrumente zum Risikomanagement hängt jedoch vollständig von spezifischen Faktoren und Umständen ab.

Diese Beispiele wurden zur Illustration bereitgestellt; sie stellen lediglich einen Vorschlag für den potenziellen Einsatz des Qualitäts-Risikomanagements dar. Es ist nicht beabsichtigt, mit diesem Anhang neue Erwartung über die bestehenden behördlichen Anforderungen hinaus aufzustellen.

II.1 Qualitäts-Risikomanagement im Rahmen des integrierten Qualitätsmanagements

Dokumentation

- Zur Überprüfung der aktuellen Interpretation und der Anwendung behördlichen Anforderungen
- Zur Bestimmung des Bedarfs für SOPs, Leitlinien etc. und/oder die Entwicklung für deren Inhalte

Schulung

- Zur Festlegung der Eignung von erstmaligen und/oder fortlaufenden Schulungsveranstaltungen entsprechend den Ausbildungen, Erfahrungen und Arbeitsgewohnheiten der Mitarbeiter sowie der regelmäßigen Bewertung früherer Schulungen (z. B. ihrer Effektivität)
- Zur Ermittlung des Schulungsstatus, der Erfahrung, Qualifikation und der physischen Fähigkeiten, die den Mitarbeitern eine zuverlässige Durchführung einer Tätigkeit ohne nachteilige Auswirkung auf die Qualität des Produkts ermöglichen

Qualitätsmängel

- Zur Bereitstellung der Grundlage für die Erkennung, Bewertung und Kommunikation der potenziellen Qualitätsauswirkungen von vermuteten Qualitätsdefekten, Reklamationen, Trends, Abweichungen, Untersuchungen, Ergebnissen außerhalb der Spezifikation etc.

- Zur Erleichterung der Risikokommunikation und Festlegung geeigneter Maßnahmen beim Umgang mit signifikanten Produktmängeln in Zusammenarbeit mit den Aufsichtsbehörden (z. B. Rückruf)

Audit/Inspektion

- Zur Festlegung der Häufigkeit und des Umfangs von internen und externen Audits unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B.:
 - bestehende gesetzliche Vorschriften
 - allgemeiner Status bei der Einhaltung von Vorschriften und Historie des Unternehmens bzw. der jeweiligen Einrichtung
 - Ergebnisse der Aktivitäten eines Unternehmens im Bereich Qualitäts-Risikomanagement
 - Komplexität des Standorts
 - Komplexität der Herstellungsprozesse
 - Komplexität des Produkts und seiner therapeutischen Bedeutung
 - Anzahl und Bedeutung der Qualitätsdefekte (z. B. Rückruf)
 - Ergebnisse früherer Audits/Inspektionen
 - wesentliche Änderungen bei Gebäuden, Ausrüstung, Verfahren oder Personal in Schlüsselfunktionen
 - Erfahrung mit der Herstellung eines Produkts (z. B. Häufigkeit, Umfang, Anzahl der Chargen)
 - Testergebnisse von offiziellen Kontrolllaboren.

Regelmäßige Überprüfung

- Zur Auswahl, Bewertung und Interpretation von Datentrends im Rahmen der Überprüfung der Produktqualität
- Zur Interpretation der Überwachungsdaten (z. B. Stützung einer Bewertung der Eignung der Revalidierung oder Änderungen bei der Probenahme)

Change-Management/Änderungskontrolle

- Zum Verwalten der Änderungen entsprechend dem Wissensstand und den während der pharmazeutischen Entwicklung und der Herstellung gesammelten Erkenntnissen
- Zur Bewertung der Bedeutung von Änderungen auf die Verfügbarkeit des Endprodukts
- Zur Bewertung der Auswirkungen von Änderungen bei Einrichtungen, Ausrüstung, Material, Herstellungsverfahren oder technischen Transfers auf die Produktqualität

- Zur Festlegung geeigneter Maßnahmen vor der Implementierung einer Änderung, d.h. zusätzliche Tests, (Re)qualifizierung, (Re)validierung oder Kommunikation mit Behörden

Kontinuierliche Verbesserung

- Zur Erleichterung kontinuierlicher Verbesserungen in Verfahren über den Produkt-Lebenszyklus.

II.2 Qualitäts-Risikomanagement im Rahmen behördlicher Abläufe

Maßnahmen und Beurteilungen bei Inspektionen

- Zur Hilfestellung bei der Zuordnung von Ressourcen, beispielsweise bei der Planung, Häufigkeit und Tiefe der Inspektion und Beurteilung (siehe Abschnitt „Audit/Inspektion“ in Anhang II.1)
- Zur Bewertung der Bedeutung von Qualitätsdefekten, potenziellen Rückrufen, Inspektionsergebnissen usw.
- Zur Festlegung der Eignung und Art der Anschlussmaßnahmen im Nachgang zu Inspektionen
- Zur Bewertung der von der Industrie eingereichten Informationen einschließlich Informationen zur pharmazeutischen Entwicklung
- Zur Bewertung der Auswirkung vorgeschlagener Variationen oder Änderungen
- Zur Benennung von Risiken, die zwischen Inspektoren und Assessoren kommuniziert werden sollten, um ein besseres Verständnis dafür zu entwickeln, wie Risiken gesteuert werden oder gesteuert werden können (z. B. parametrische Freigabe, Prozessanalytische Technologie (PAT))

II.3 Qualitäts-Risikomanagement im Rahmen der Entwicklung

- Zur Gestaltung eines Qualitätsprodukts und dessen Herstellungsverfahrens, um die angestrebten Produktleistungsmerkmale dauerhaft zu erreichen (siehe ICH Q8)

- Zur Erweiterung der Kenntnisse zum Produktverhalten über ein breites Spektrum von Materialeigenschaften (z. B. Partikelgrößenverteilung, Feuchtegehalt, Fließeigenschaften), Verarbeitungsoptionen und Prozessparameter
- Zur Bewertung der kritischen Eigenschaften von Rohmaterialien, Lösungen, Ausgangsstoffen für Wirkstoffe, Wirkstoffe, Hilfsstoffe oder Packmittel
- Zur Festlegung geeigneter Spezifikationen, Identifikation kritischer Prozessparameter und Festlegung von Prozesskontrollen (z. B. basierend auf Informationen aus pharmazeutischen Entwicklungsstudien zur klinischen Bedeutung der Qualitätsmerkmale und der Möglichkeit zur Kontrolle dieser Merkmale bei der Verarbeitung)
- Zur Verringerung der Variabilität der Qualitätsmerkmale:
 - Reduzierung von Produkt- und Materialdefekten
 - Reduzierung von Herstellungsfehlern
- Zur Bewertung des Bedarfs an zusätzlichen Untersuchungen (z. B. Bioäquivalenz, Stabilität) im Zusammenhang mit Änderungen der Chargengröße und Technologietransfer
- Zur Nutzung des Konzepts zum „design space“ (siehe ICH Q8)

II.4 Qualitäts-Risikomanagement für Einrichtungen, Ausrüstung und Versorgungseinrichtungen

Konzeption von Einrichtungen und Ausrüstung

- Zur Bestimmung geeigneter Zonen bei der Konzeption von Gebäuden, Einrichtungen etc.:
 - Material- und Personalfluss
 - Minimierung von Verunreinigungen
 - Maßnahmen zur Schädlingsbekämpfung
 - Verhindern von Untermischungen
 - offene gegenüber geschlossenen Systemen
 - Reinräume versus Isolatortechnologie
 - Einrichtungen bzw. Ausrüstungen, die speziellen Produkten zugeordnet oder von diesen getrennt sind
- Zur Bestimmung geeigneter Produkt-Kontaktmaterialien für Ausrüstung und Behälter (z. B. Auswahl der Edelstahlsorten, Dichtungen, Schmiermittel)

- Zur Bestimmung geeigneter Versorgungseinrichtungen (z. B. Dampf, Gase, Energiequelle, Pressluft, Heizung, Lüftung, Klima (HVAC), Wasser)
- Zur Bestimmung geeigneter Maßnahmen zur präventiven Wartung für die zugehörige Ausrüstung (z. B. Lagerhaltung von Ersatzteilen)

Hygieneaspekte in den Einrichtungen

- Zum Schutz des Produkts vor Umweltgefahren einschließlich chemischer, mikrobiologischer und physikalischer Gefahren (z. B. Festlegung geeigneter Bekleidung und Schutzbekleidung, Hygienebestimmungen)
- Zum Schutz der Umwelt (z. B. Personal, Risiko der Kreuzkontamination) gegen Gefahren durch das hergestellte Produkt

Qualifizierung der Einrichtungen/Ausrüstung/ Versorgungseinrichtungen

- Zur Bestimmung des Anwendungsbereichs und des Umfangs der Qualifizierung von Einrichtungen, Gebäuden und Ausrüstung für die Herstellung und/oder Laborgeräte (einschließlich geeigneter Kalibrierverfahren)

Reinigung von Geräten und Umweltkontrolle

- Zur Differenzierung der Maßnahmen und Entscheidungen entsprechend der geplanten Nutzung (z. B. Mehrzweckanlagen vs. fest zugeordnete Anlagen, Chargenproduktion vs. kontinuierliche Herstellung)
- Zur Festlegung akzeptabler Grenzwerte für die Reinigungsvalidierung

Kalibrierung/vorbeugende Wartung

- Zur Festlegung angemessener Kalibrierungs- und Wartungspläne

Computersysteme und computergesteuerte Systeme

- Zur Auswahl der Konzeption von Computerhardware und -software (z. B. modular, strukturiert, Fehlertoleranz)
- Zur Bestimmung des Umfangs der Validierung, z. B.:
 - Ermittlung kritischer Leistungsparameter
 - Auswahl der Anforderungen und Konzeptionen
 - Überprüfung der Codes
 - Umfang der Tests und Testverfahren

- Zuverlässigkeit der elektronischen Aufzeichnungen und Unterschriften

II.5 Qualitäts-Risikomanagement im Rahmen der Materialwirtschaft

Bewertung und Beurteilung der Lieferanten und Lohnhersteller

- Zur Bereitstellung umfassender Auswertungen zu Lieferanten und Lohnherstellern (z. B. Auditing, Qualitätsvereinbarungen mit Lieferanten)

Ausgangsmaterial

- Zur Bewertung von Unterschieden und potenziellen Qualitätsrisiken durch die Variabilität beim Ausgangsmaterial (z. B. Alter, Synthesepfad)

Verwendung des Materials

- Zur Bestimmung, ob die Verwendung unter Quarantäne stehenden Materials angemessen ist (z. B. für die weitere interne Verarbeitung)
- Zur Bestimmung der Zulässigkeit von Um- oder Aufarbeitungen oder der Verwendung zurückgeschickter Materialien

Lagerungs-, Logistik- und Vertriebsbedingungen

- Zur Bewertung der Eignung der Anordnungen, um die Aufrechterhaltung geeigneter Lager- und Transportbedingungen sicherzustellen (z. B. Temperatur, Feuchtigkeit, Behälterdesign)
- Zur Festlegung der Auswirkungen unterschiedlicher Lagerungs- und Transportbedingungen (z. B. Kühlkettenmanagement) auf die Produktionsqualität, auch in Verbindung mit anderen ICH Leitlinien
- Zur Aufrechterhaltung der Infrastruktur (z. B. Kapazität zur Sicherstellung geeigneter Versandbedingungen, Zwischenlagerung, Umgang mit gefährlichen Materialien und kontrollierten Substanzen, Zollabwicklung)
- Zur Bereitstellung von Informationen um die Verfügbarkeit von Arzneimitteln sicherzustellen (z. B. Risikoeinstufung der Lieferkette)

II.6 Qualitäts-Risikomanagement als Teil der Herstellung

Validierung

- Zur Ermittlung des Anwendungsbereichs und des Umfangs der Aktivitäten zu Verifizierung, Qualifizierung und Validierung (z. B. Analyseverfahren, Prozesse, Ausrüstung und Reinigungsverfahren)
- Zur Bestimmung des Umfangs der Aktivitäten zur Nachverfolgung (z. B. Probenahme, Überwachung, Revalidierung)
- Zur Unterscheidung zwischen kritischen und nichtkritischen Prozessschritten zur Erleichterung der Gestaltung von Validierungsstudien

In-Prozess-Probenahme und –Untersuchung

- Zur Abschätzung der Häufigkeit und des Umfangs von Prüfungen bei In-Prozess-Kontrollen (z. B. zur Rechtfertigung reduzierter Prüfungen unter nachgewiesenen kontrollierten Bedingungen)
- Zur Bewertung und Rechtfertigung der Verwendung von prozessanalytischen Technologien (PAT) in Verbindung mit parametrischer und Echtzeit-Freigabe

Produktionsplanung

- Zur Festlegung einer geeigneten Produktionsplanung (z. B. Abfolge von Herstellungsverfahren, z.B. fest zugeordnet, Kampagnenherstellung und Parallelfertigung)

II.7 Qualitäts-Risikomanagement im Rahmen der Laborkontrolle und der Stabilitätsstudien

Ergebnisse außerhalb der Spezifikation

- Zur Identifizierung möglicher Ursachen und Korrekturmaßnahmen bei der Untersuchung von Ergebnissen außerhalb der Spezifikation

Zeitraum zwischen Wiederholungstests/ Ablaufdatum

- Zur Abschätzung der angemessenen Lagerung und Prüfung von Zwischenprodukten, Hilfs- und Ausgangsstoffen

II.8 Qualitäts-Risikomanagement als Teil von Verpackung und Kennzeichnung

Konzeption der Verpackung

- Zur Konzeption der Sekundärverpackung zum Schutz des primärverpackten Produkts (z. B. zur Sicherstellung der Produktauthentizität und der Lesbarkeit der Beschriftung)

Auswahl des Behälter-Verschlussystems

- Zur Bestimmung der kritischen Parameter des Behälter-Verschlussystems

Kontrolle der Kennzeichnung

- Zur Konzeption der Kontrollverfahren für die Kennzeichnung unter Berücksichtigung möglicher Untermischungen verschiedener Produktetiketten, einschließlich unterschiedlicher Versionen des gleichen Etiketts