

Risikomanagement als zentrales GMP-System

Dr.-Ing. Karin Ammon

kammon@plato-ag.de

- **PLATO AG**
- **Zusammenspiel**
GMP ↔ Risikomanagement ↔ Risikoanalyse
- **Risikomanagement am Praxisbeispiel**
- **Resumee**
- **Kunden sagen was sie denken**

Wer oder was ist die PLATO AG?

Prozesserfahrung und IT-Professionalität sind Grundlage unserer **Software-** und **Beratungskompetenz** für die zwei Einsatzbereiche

- **Engineering:**

Anforderungsmanagement, Risikomanagement

- **Compliance:**

Maßnahmenmanagement, Dokumentenmanagement, Auditmanagement

Wo stehen wir heute?

- Unternehmensgründung 1992
- 15 Jahre Markterfahrung, u.a. in den Branchen Automotive, Medizintechnik Pharma und Chemie.
- Mehr als 50.000 verkaufte Softwarelizenzen an über 500 Kunden.
- Bereits circa 7.000 Anwender ausgebildet.
- Den höchsten Qualitätsstandards verpflichtet (FDA, ISO, GMP, etc.)
- 50 Mitarbeiter

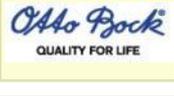


Referenzen (Auszug)

Automotive

Pharma/Chemie
Medizintechnik

Diverse

....Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Produktion von

- Arzneimitteln
- Wirkstoffen
- Medizinprodukten
- Lebens- und Futtermitteln

Ein **GMP-gerechtes Qualitätsmanagementsystem** dient der Gewährleistung der Produktqualität und der Erfüllung der für die Vermarktung verbindlichen Anforderungen der Gesundheitsbehörden.

Good Manufacturing Process (GMP)

GMP-Gesetze / Leitfäden werden aufgestellt

- durch die *europäische Kommission* (EG-GMP-Leitfaden)
- durch die *US-amerikanische FDA* (21 CFR)
- auf globaler Ebene durch die *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (nur für Wirkstoffe ICH*Q7A)

GMP-Forderungen.....

- geben das Ziel der „**nachvollziehbaren, dokumentierten Erfüllung der ursprünglichen produktspezifischen Anforderungen**“ sehr genau vor
- sind aber wenig konkret formuliert und beschreiben den Weg dahin selten

Risikomanagement ist ein geeignetes System um GMP-Anforderungen zu erfüllen:

- **Produktanforderungen erfüllen**
- **tatsächliche Risiken frühzeitig erkennen und beheben**
- **nachvollziehbare Begründung und Dokumentation jeder GMP-Entscheidung**
- **Aufbau eines Wissenspool, um gleiche Fehler/Doppelarbeit zu vermeiden**

RM ist ein System von...

- Risikoanalyse
- Risikobewertung
- Risikominderung
- Dokumentation der Risikodaten/-entscheidungen in einer RM-Akte

....über den gesamten Life-Cycle eines Produktes!

RM wird gefordert von

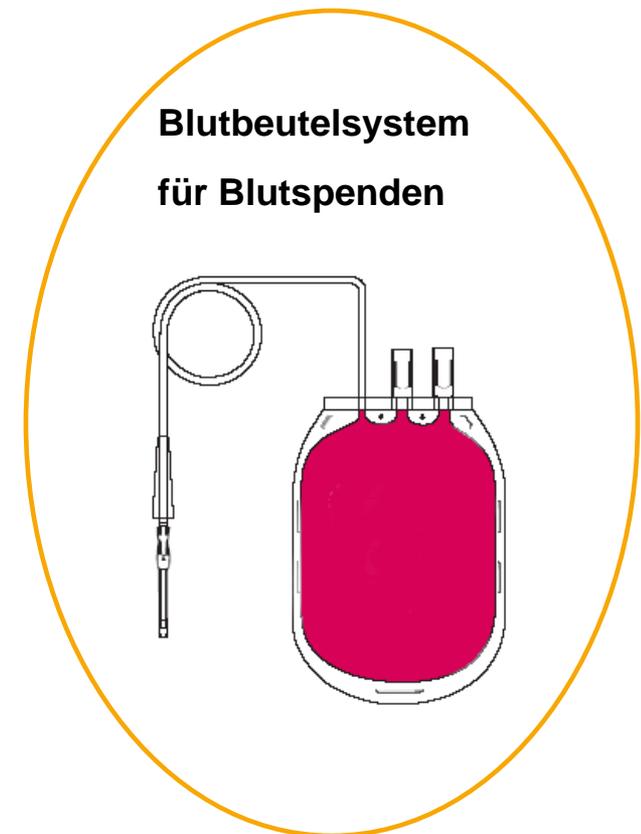
- Managementsystemen wie ISO 9000ff, ISO 14000ff, Arbeitssicherheit.....
- Pharmaceutical Inspection Convention (PIC)
- Arzneimittelgesetz (AMG), Medizinalgesetz
- ICH-Guideline Q9 Step 4 „Quality Risk Management“
- FDA (21 CFR)
-

- Schritt 1: Anforderungsanalyse vom Produkt, zum Herstellprozess, zur Maschine/Anlage

- Schritt 2: Risikoanalyse zum Produkt
- Schritt 3: Risikobewertung zum Produkt
- Schritt 4: Risikominderung zum Produkt

- Schritt 5: Risikoanalyse zum Prozess
- Schritt 6: Risikobewertung zum Prozess
- Schritt 7: Risikominderung zum Prozess

- Schritt 8: Maßnahmen managen
- Schritt 9: Risikomanagementakte pflegen
(Dokumentenmanagement)



Schritt 1: Anforderungsanalyse

Risiken können nur identifiziert und bewertet werden, wenn die **Anforderungen an das Produkt / den Prozess / die Maschine** bekannt sind!

1. Kundenforderungen ermitteln

2. Bestimmungsgemäßer Gebrauch

Funktionale Beschreibung

Blutbeutelsystem MA, BD	Keimfreiheit gewährleisten	Kühlschranklagerung ermöglichen	Stabilisierung von Blut unterstützen	Füllvolumen ermöglichen	Identifizierung bereitstellen	Physiologische Unbedenklichkeit
Kunststoffbeutel für Blutspenden - FMEA	X	X	X	X	X	X
Verschlussstopfen - XERI	X	X				X
Venenkanüle	X	X				X
Schlauch	X	X				X

3. Messbare Qualitätsziele

Spezifikationen / Pflichtenheft

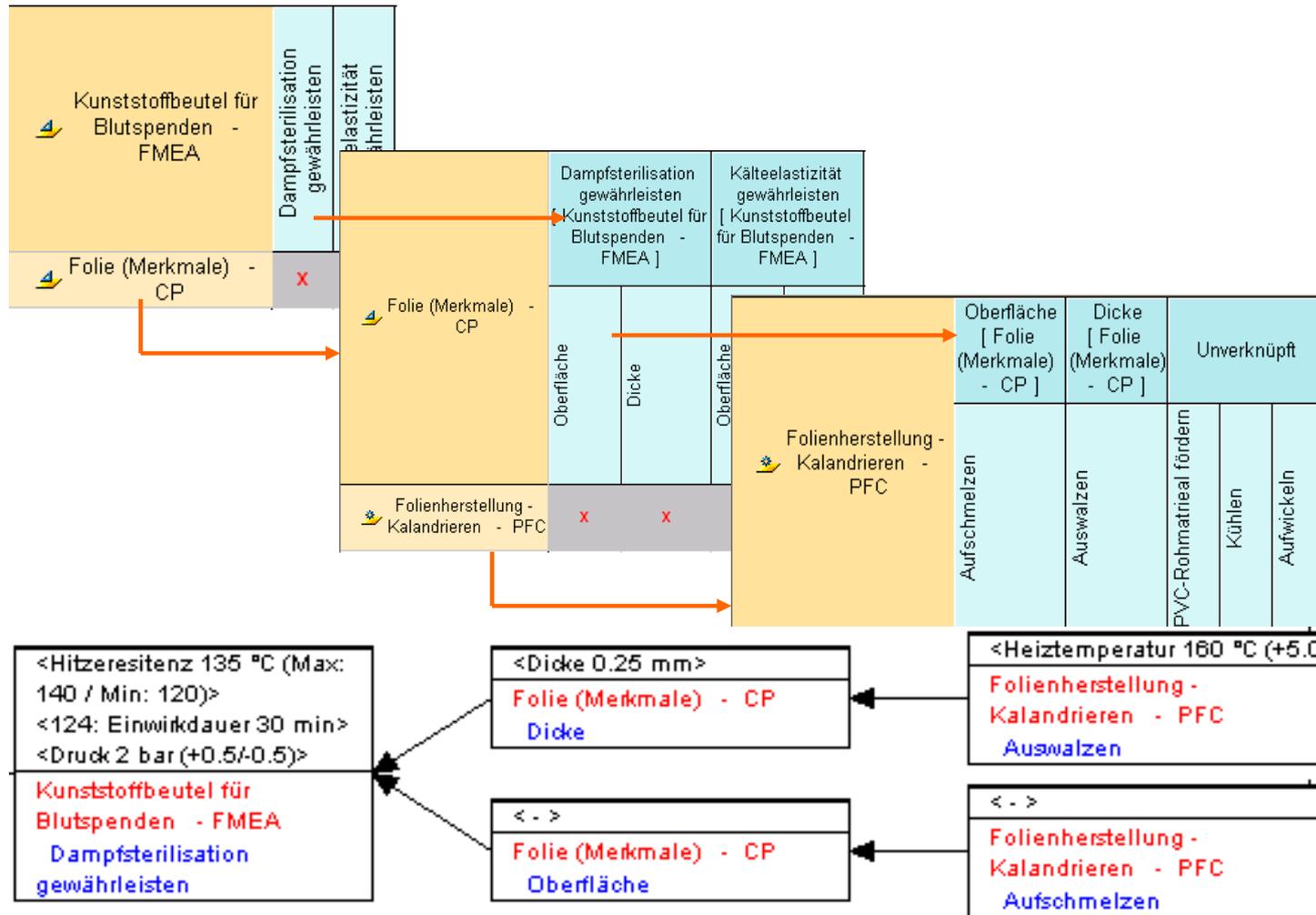
Kunststoffbeutel für Blutspenden - FMEA	Dampfsterilisation gewährleisten	Kälteelastizität gewährleisten	Antikoagulanz bereitstellen	Volumenaufnahme gewährleisten

Dampfsterilisation gewährleisten
 <Hitzeresistenz 135 °C (Max: 140 / Min: 120)>
 <Einwirkdauer 30 min>
 <Druck 2 bar (+0.5/-0.5)>



Schritt 1: Anforderungsanalyse

Anforderungen an das Produkt müssen in den Herstellprozess „**übersetzt**“ werden!



Schritt 2: Risikoanalyse (Produkt)

Die Risikoanalyse zum Produkt wird durchgeführt, wenn....

- ein neues Produkt entwickelt wird
- ein Produkt weiterentwickelt wird, d.h.
 - das Produkt einen neuen Einsatzbereich bekommt=> neue Spezifikationen
 - neue Rohstoffe/Materialien verwendet werden
 - die gesetzliche Bestimmungen sich verändert haben

Die Risikoanalyse zum Produkt liefert

- eine Dokumentation über (fast alle) möglichen Risiken
- eine Risikobewertung über „Auftreten“ und „Schwere des Schadens“ => $A \times B$
- Maßnahmen zur Minimierung der relevanten Risiken



Schritt 2: Risikoanalyse (Produkt)

Kunststoffbeutel für Blutspenden - FMEA															
Nr.	Gebrauch / Funktion	Gefährdung	Schaden	B 1	Ursache	A 1	Vermeidungs-Maßnahme	Risiko 1	empf. Maßnahme	Verantwortl.	Termin	getr. Maßnahme	A 2	Risiko 2	Stand
	Dampfsterilisation gewährleisten Spezifikationen: - Hitzeresistenz 135 °C (Max: 140 / Min: 120) - 124: Einwirkdauer 30 min - Druck 2 bar (+0.5/-0.5)	Hitzeresistenz nicht gegeben Lokale Kommentare: Auswirkung auf Produkt	Sterilisation nicht möglich Lokale Bewertungen: 4 Blutbeutelverklebung löst sich Lokale Bewertungen: 1	4	PVC-Anteil zu gering	Stand: 18.02.2007		Inakzept.	Stand: 27.02.20				1	Akzept.	Abgeschl.
4															
		Hitzeresistenz nur bei verkürzter Einwirkdauer gegeben	Sterilisation nur verkürzt möglich Lokale Bewertungen: 3	3	Material nicht ausreichend homogen	Stand: 01.03.2007		ALARP	Stand: 26.02.20				1	Akzept.	60
4															

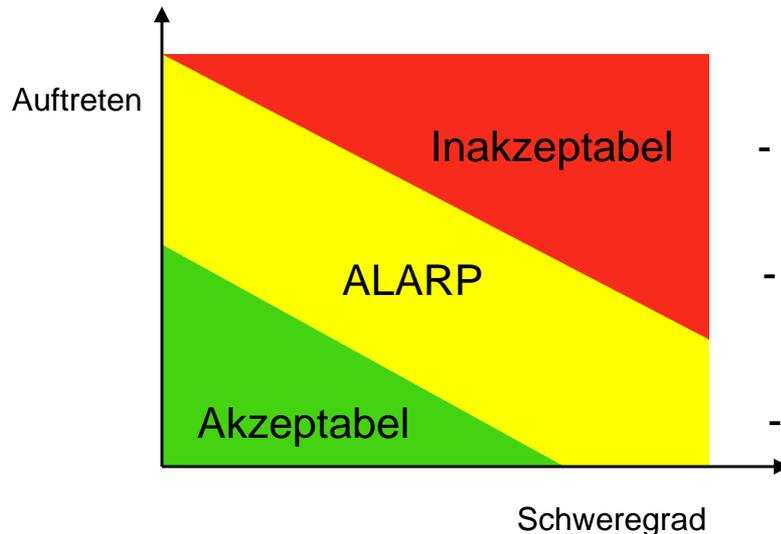
↑
Anforderungen und Spezifikationen müssen aus der Anforderungsanalyse kommen

- Risikobeurteilung über den Risikografen AxB: Akzeptabel, ALARP, Inakzeptabel
- es werden keine Prüfmaßnahmen verwendet



Wie werden Risiken bewertet?

- Bewertung von Schweregrad und Auftretenswahrscheinlichkeit
- Bewertungskataloge liefern vergleichbare Risikoeinstufungen
- Risikomatrix zeigt die Risiko-Bereiche an



- Maßnahmen müssen eingeleitet werden

- As Low AS Reasonably Practicable
Optimierungsbedarf muss geprüft werden

- Nutzen überwiegt das Risiko



Wie werden Risiken minimiert?

- Ampelfarben zeigen im Formblatt die Risikoeinschätzung an
- Maßnahmen festlegen
- Verantwortliche benennen
- Abschätzung des Verbesserungspotentials
- Ergebnis der Optimierung beurteilen

Vor der Optimierung

A (Auftreten)

Häufig	5				1
Gelegentlich	4				1
Vorstellbar	3			1	
Unwahrscheinlich	2			1	
Unvorstellbar	1				
A/B	1	2	3	4	
	Unwesentlich	Geringe Auswirkung	Kritische Auswirkung	Katastrophal	

B (Schweregrad)

Nach der Optimierung

A (Auftreten)

Häufig	5				
Gelegentlich	4				
Vorstellbar	3				
Unwahrscheinlich	2			1	
Unvorstellbar	1			1	2
A/B	1	2	3	4	
	Unwesentlich	Geringe Auswirkung	Kritische Auswirkung	Katastrophal	

B (Schweregrad)

Die **Risikoanalyse zum Prozess** wird durchgeführt, wenn....

- ein neuer Prozess geplant wird
- Prozessparameter/Prozessschritte verändert werden
- Maschinen und Anlagen ausgetauscht werden
- neue Rohstoffe eingesetzt werden

Die **Risikoanalyse zum Prozess** liefert

- eine Dokumentation über (fast alle) möglichen Risiken
- eine Risikobewertung über „Auftreten“, „Auswirkung“ und mögliche „Entdeckung“ des Fehlers/der Ursache => $A \times B \times E = RPZ$ (Risikoprioritätszahl)
- Maßnahmen zur Minimierung der relevanten Risiken



Schritt 5: Risikoanalyse (Prozess)

Nr.	Prozessschritt	pot. Fehler	pot. Folge	B	Ursache(n)	A	V-Maßnahme(n)	P-Maßnahme(n)	E	Kritizität (A1*B)	RPZ
	 Auswalzen Spezifikationen: - Heiztemperatur 160 °C (+5.0/-10)	Temperatur zu hoch	Folie defekt Lokale Bewertungen: 4	4	Temperaturfühler defekt	Stand: 06.10.2007 2	keine	Regelmäßige Wartung des Temperaturfühlers	1	ALARP	8
			Folie zu dünn Lokale Bewertungen: 3		Temperaturfühler falsch kalibriert	Stand: 06.10.2007 3	Kalibriervorschrift aushängen	keine	5	ALARP	60

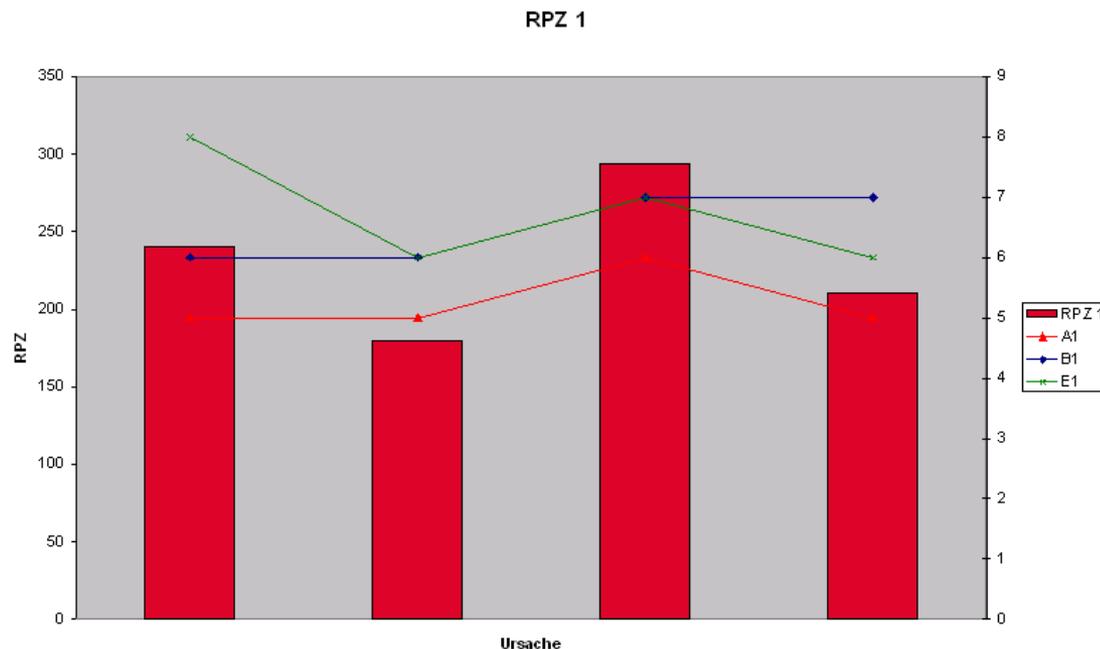
Anforderungen und Spezifikationen müssen aus der Anforderungsanalyse kommen

- Risikobeurteilung über die Risikoprioritätszahl
 $RPZ = A \times B \times E$
- es werden Prüfmaßnahmen verwendet



Wie werden Risiken bewertet?

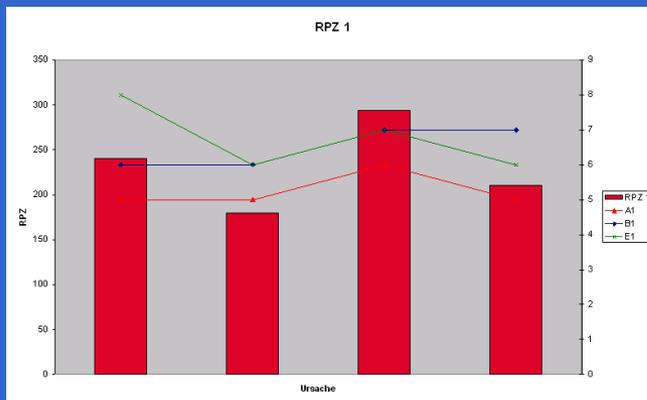
- Bewertung von Schweregrad und Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit
- Bewertungskataloge liefern vergleichbare Risikoeinstufungen
- RPZ-Analyse zeigt hohe Risiken an



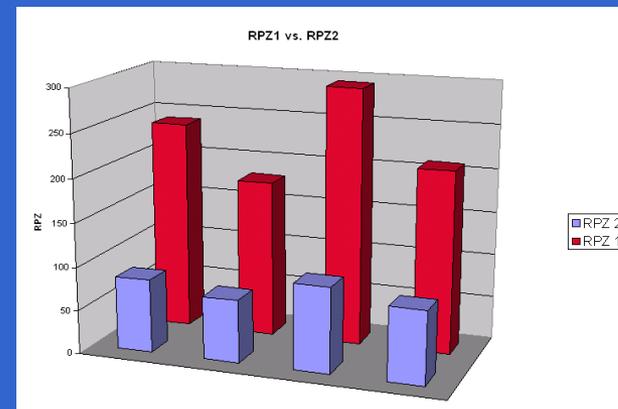
Wie werden Risiken minimiert?

- Ampelfarben zeigen im Formblatt die Risikoeinschätzung an
- Maßnahmen festlegen
- Verantwortliche benennen
- Abschätzung des Verbesserungspotentials
- Ergebnis der Optimierung beurteilen

Vor der Optimierung



Nach der Optimierung



Wie werden Optimierungsmaßnahmen verfolgt?

- Übersichten zeigen Maßnahmen: sortiert nach Produkt, Prozess, Termin, Mitarbeiter ...
- Benachrichtigung der Mitarbeiter per Email bei Bedarf möglich
- Schnittstelle zu einem **Maßnahmenmanagement** vorhanden

Systemelement	SE: Typ	Risiko 1	aktuelle Maßnahme	Risiko 2	Termin	Stand	getroffene Maßnahme	Benutzer
Blutbeutel	Design Med	80	P: Laborversuche	32	10.01.2007	10	V: Rezepturanpassung	Schneider A.
Blutbeutel	Design Med	64	P: Alterungstests	16	10.01.2007	40	V: Weichmacheranteil auf 5% erhöhen	Huber H.
Blutbeutel	Design Med	60	V: Sterilisationsverfahren optimieren	15	31.01.2007	70	V: Sterilisationszeit kürzen	Huber H.
Blutbeutel	Design Med	36	V: Folienrezeptur anpassen	12	14.03.2007	0	V: Füllstoffanteil erhöhen	Abel K.

Maßnahmenübersicht für ein Produkt



Schritt 9: Die Risikomanagementakte

Für ein Produkt oder Projekt muss eine vollständige Dokumentation erzeugt werden:

⇒ in einer **Excel-Dokumenten-Mappe**

⇒ Anbindung an ein **Dokumentenmanagementsystem** vorhanden (elektronische Unterschrift **FDA 21CFR Part 11**)

- ✓ Deckblatt, Herstellerinformation
- ✓ Inhaltsverzeichnis
- ✓ Zweckbestimmung und Klassifizierung
- ✓ Produktspezifikation
- ✓ Funktionsstrukturen, Systemaufbau
- ✓ Risikoanalyse
- ✓ Prozessspezifikation
- ✓ Kennzahlen, Auswertungen
- ✓ Grafische Analysen
- ✓ Bilder, Bewertungskataloge, mitgeltende Unterlagen

The screenshot displays the PLATO software interface with several overlapping document windows:

- A Deckblatt / Inhaltsverzeichnis**: A table of contents listing sections A through F.
- B Funktionsb...**: A functional structure diagram showing 'Blutbeutel' (blood bag) as a central component.
- D SCIO-Matrix**: A matrix for SCIO analysis, listing objectives (D.1 to D.14) and their corresponding functions.
- E SCIO-FMEA**: A Failure Mode and Effects Analysis table with columns for 'Index', 'Spezifikationsobjekt', 'Objekt', 'Objekt ID', 'Funktion', and 'Spezifikation'. It includes entries for 'Dampfstelle', 'Kälteelastri...', 'Antikoaguli...', and 'Volumenaufh...'. Technical specifications like 'Hitzestabilität 195 °C (Max 140Min 120)' and 'Druck 2 bar (4) 5(0-5)' are visible.
- F Analyse**: A risk analysis section with sub-sections F.1, F.1', and F.1''.
- Risikomatrix (A2x8)**: Two risk matrices (A and B) showing risk levels across different categories (Sicherheits-, Funktional-, Herstell-, etc.) and risk levels (Hoch, Mittel, Gering).

Risikomanagement ist das geeignete System
um GMP-Anforderungen zu erfüllen!

Risikomanagement unterstützt Sie, dass...

- ...Produktanforderungen erfüllt werden
- ...tatsächliche Risiken frühzeitig erkannt und behoben werden
- ...Wissen dokumentiert wird => gleiche Fehler/Doppelarbeit wird vermieden
- ...GMP-relevante Entscheidungen getroffen, begründet, dokumentiert werden

Risikomanagement ist das geeignete System
um GMP-Anforderungen zu erfüllen!

Risikomanagement sollte nicht bei der Erstellung
der Risikomanagementakte aufhören!

...GMP-relevante Maßnahmen nützen dem Unternehmen nur, wenn sie...

- ...eingeleitet, verfolgt, bewertet und dokumentiert werden

=> **Maßnahmenmanagement**

...GMP-relevante Dokumente nützen dem Unternehmen nur, wenn sie...

- ...sinnvoll verteilt werden
- ...immer aktuell zur Verfügung stehen
- ...Rückverfolgbarkeit (Audit-Traceability) gewährleisten

=> **Dokumentenmanagement**

Ende

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung oder besuchen Sie unserer Internetseite:

www.plato-ag.de

kammon@plato-ag.de

Wir bieten Ihnen **Software-** und **Beratungskompetenz** für die zwei Einsatzbereiche

■ **Engineering:**

Anforderungsmanagement, Risikomanagement

■ **Compliance:**

Maßnahmenmanagement, Dokumentenmanagement, Auditmanagement