

Der Risk-Based Approach der FDA – alte Konzeption oder neue Philosophie?

Autor: Ben Hoefler, gempex GmbH

Einleitung

Im Rahmen ihrer Initiative *cGMPs for the 21st Century* (09 / '04) hat die FDA den *Risk-Based Approach* zur neuen Leitlinie erhoben. Demnach muss jedes Qualitätssicherungs-System von einem konsequenten Risikomanagement geleitet werden. So klar diese Position ist, so unklar ist vielen Firmen, welche Konsequenzen sich daraus für die Praxis der Validierung ergeben. Denn die Risikoanalyse bildet seit Anbeginn einen zentralen Pfeiler jeder Validierung. Was also ändert sich, wenn fortan ein *Risk-Based Approach* ins Zentrum der Validierung gestellt wird? Handelt es sich dabei um mehr als ein neues Etikett für eine altbewährte Praxis?

Diese Frage ist wichtig. Denn im Sommer wird die ICH ihre *Guideline Q9* verabschieden, die das *Quality Risk Management* international standardisieren soll. Was also steckt hinter dem *Risk-Based Approach*?

Wie die FDA aus der Not eine Tugend macht

Dem Kern des *Risk-Based Approach* nähert man sich, sobald man die folgende Zwangslage der FDA berücksichtigt. Einerseits steigt in den letzten Jahren der Inspektions-Bedarf – soll heißen: Zunahme der

- zu inspizierenden Firmen
- pharmazeutischen Produkte
- Systeme und Verfahren in der GMP-relevanten Industrie.

Andererseits schwinden die Ressourcen, welche die FDA für Inspektionen bereitstellen kann. Nun hat die FDA nicht nur einen Ruf zu verlieren, sie kann im Extremfall sogar für Fehler und Versäumnisse haftbar gemacht werden. Wie also kann sie das obige Missverhältnis kompensieren? Die Lösung der FDA lautet: weg von der einheitlichen Vorgehensweise der aufwändigen Anlagen-Qualifizierung und Verfahrens-Validierung – hin zur Risikoanalyse, die dadurch eine Schlüsselstellung einnimmt, aber leichter zu inspizieren ist.

Diese Diagnose wird durch den *cGMP Report* der FDA bestätigt. Unter der Überschrift "FDA's Strategic Action Plan" findet sich das Eingeständnis:

"FDA has identified efficient risk management as the primary way to make the most effective use of Agency resources [...]" (p. 4)

Noch deutlicher heißt es später:

"[...] to enable the Agency to more effectively allocate its limited [!] regulatory resources, the FDA is implementing a risk-based approach to regulating pharmaceutical manufacturing. The approach will be applied to the review, compliance, and inspectional components of FDA regulation." (p. 7)

Es ist eben weniger aufwändig, das Risikomanagement einer Firma zu inspizieren, als komplette Inhalte der Anlagen-Qualifizierung und Verfahrens-Validierung. Zumal die FDA dabei ihren Inspektions-Aufwand nach der Höhe der betreffenden Risiken dosieren kann – anstatt pauschal jede Validierung mit der gleichen Ausgiebigkeit prüfen zu müssen.

Diese Abkehr von letzterer Vorgehensweise wird unterstützt durch die *PAT Guideline* der FDA (09 / '04). Hier steht zwar nicht das Risikomanagement im Vordergrund, denn die starke

Fokussierung auf den Herstellprozess rückt die Ausrüstungen in den Hintergrund: Diese Systeme sind nur austauschbare Mittel – entscheidend aber ist die Validität des Herstellprozesses. Womit die FDA ein weiteres Argument hätte, um ihre knappen Ressourcen nicht auf die Prüfung der Anlagen-Qualifizierung zu konzentrieren. "In a PAT framework, validation can be demonstrated through continuous quality assurance where a process [!] is continually monitored, evaluated, and adjusted using validated in-process measurements, tests, controls, and process end points." (p. 11)

Nutzen oder Nachteil für die Industrie?

Im Sommer wird nun die ICH ihre *Guideline Q9* verabschieden und damit einen internationalen Standard für das Risikomanagement festschreiben. Die FDA wird diese Guideline ratifizieren – drohen damit zusätzliche Aufwände für alle GMP-relevanten Branchen? Um hier gleich eine Befürchtung auszuräumen: Mit *Q9* wird kein ausuferndes Risikomanagement gefordert. In einem Draft heißt es:

"The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk." (§ 4, vgl. § 6)

Bei geringen Risiken ist also auch das Risikomanagement entsprechend gering.

Was aber leistet nun *Q9*? Ihr Zweck ist,

"to provide guidance on the principles and the tools of risk management that can enable more effective and consistent risk based decisions, both by regulators and industry, [...]"

Q9 ferner

"supports and compliments existing quality practices, requirements, standards, and guidelines." (Draft, § 1)

Die Schlüsselworte lauten hier "guidance", "principles" und "tools". Sie deuten an, dass die ICH ein festgelegtes Verfahren für die Erstellung von Risikoanalysen und die Festlegung von entsprechenden Maßnahmen definieren und etablieren will. Standardisierte Verfahren bieten hierbei den Vorteil, dass man sie systematisch abarbeiten kann.

Bisher waren die Risikoanalysen meist Unikate: War man einerseits gründlich, andererseits aber unsicher über die Ansprüche des Inspektors, so gelangte man schnell zu ausufernden Risikoanalysen, die auch noch die abwegigsten Fälle berücksichtigten. Das Ergebnis war also: viel Arbeit ohne Verbesserung der Produkt-Qualität.

Dies kann bei einem standardisierten Verfahren zur Risikoanalyse nicht mehr passieren, zumal die ICH hierfür sogar Tools und Methoden wie FMECA und HACCP definiert. Hat man sich die betreffenden Standards erst einmal angeeignet, kann man Analysen erstellen ohne Unsicherheit darüber, welche Risiken überhaupt berücksichtigt werden müssen und als wie kritisch sie jeweils zu bewerten sind. Auch ein Definieren geeigneter Maßnahmen dürfte nun leichter fallen.

Mit etwas Übertreibung lässt sich sagen: Aufgrund des standardisierten Verfahrens können Risikoanalysen fortan nach Schema F erstellt werden – was eben nicht heißt, dass sie oberflächlich oder lückenhaft sind, sondern vielmehr: Sie können nun mit weniger Aufwand erstellt werden, anforderungsgerecht und doch kostengünstig sein.

Die Tragweite dieser Erleichterung wird deutlich, sobald man berücksichtigt, dass die Risikoanalyse ja den Umfang und die Tiefe der Anlagen-Qualifizierung bzw. Verfahrens-Validierung festlegt – allgemeiner:

"A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation." (§ 1, Annex 15, *EU Guide to GMP*)

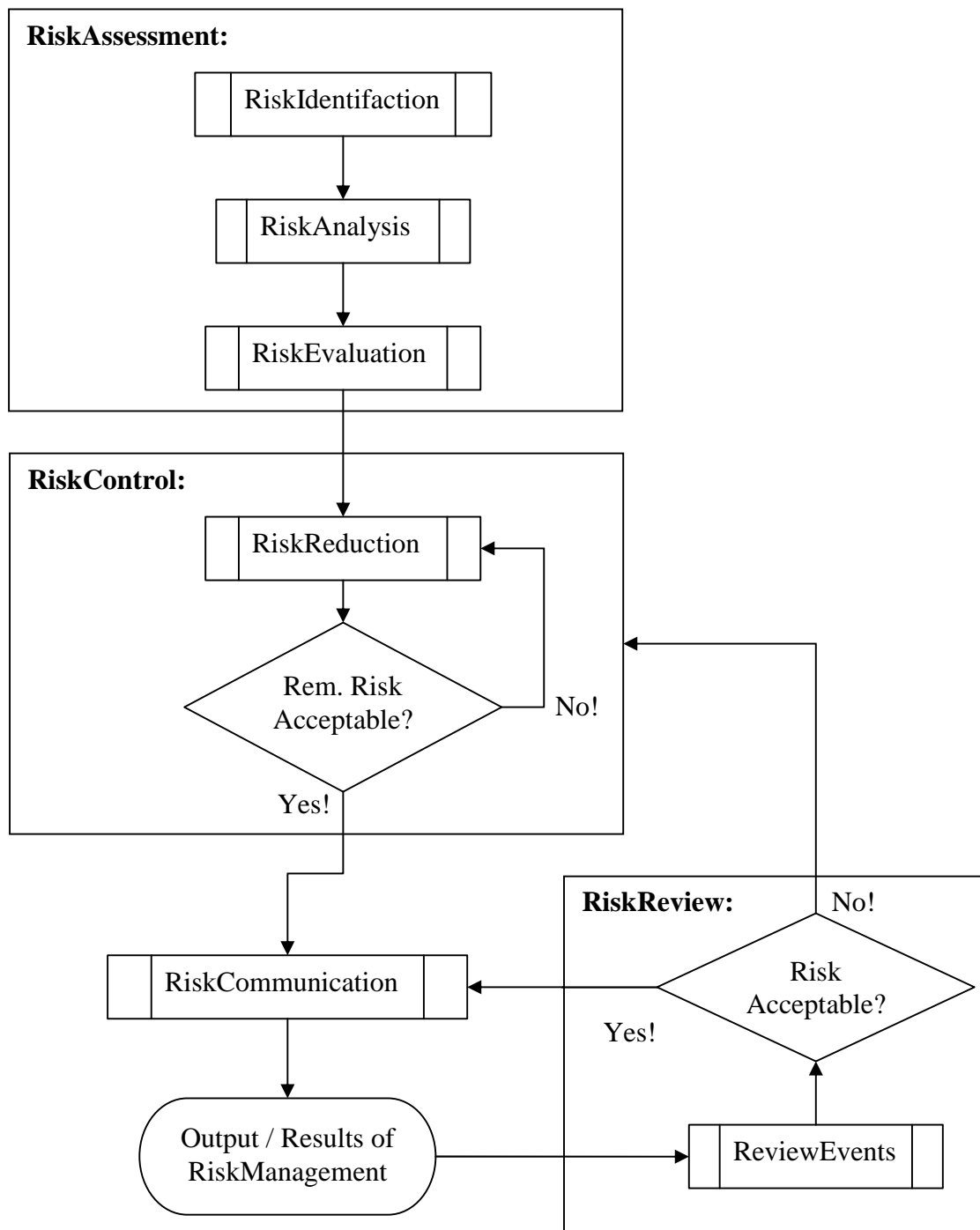
Wer also mit einer soliden Risikoanalyse denkbare, aber unerhebliche Risiken plausibel ausschließt, kann damit den Umfang der Validierungs-Aktivitäten auf das notwendige Maß beschränken.

Damit wäre skizziert, in welcher Weise sich die GMP-relevanten Branchen den *Risk-Based Approach* zunutze machen können: Aus der Not des Risikomanagements können sie die Tugend der schlanken und doch anforderungsgerechten Anlagen-Qualifizierung und Verfahrens-Validierung machen. Dass dies nicht immer gelingen wird, ist aufgrund der Komplexität des gesamten Themas wahrscheinlich: Manche Risiken lassen sich einfach nicht durch Argumentieren ausräumen und müssen entsprechend in der Validierung berücksichtigt werden. Doch der Versuch lohnt allemal, durch eine sorgfältige Risikoanalyse überflüssigen Validierungs-Aufwand einzusparen.

Zudem kann die Industrie Prognosen über die Schwerpunkte von FDA-Inspektionen ableiten: In der Regel werden sich diese Schwerpunkte an der Höhe der involvierten GMP-Risiken orientieren. Darauf sollte sich jede zu inspizierende Firma gezielt vorbereiten lassen.

Risikomanagement gemäß Q9

Kommen wir nun zur Praxis. Was ist beim Erstellen einer Risikoanalyse alles zu beachten? In Anlehnung an Q9 lässt sich das Risikomanagement folgendermaßen darstellen:



Bei der Risikoidentifikation werden Risiken zunächst ermittelt und benannt. Damit hierbei keine Punkte übersehen werden, muss eine Übersicht aller GMP-relevanten Verfahren und Ausrüstungsgegenstände vorliegen. Die Risikoanalyse untersucht die Ursachen und die Folgen der ermittelten Risiken genauer. Voraussetzung hierfür sind fundierte und umfassende Kenntnisse. Bei der Risikobewertung werden folgende Faktoren ausgewertet:

- Wie wahrscheinlich ist es, dass das betreffende Risiko eintritt?
- Falls der entsprechende Fehler / Unfall auftritt, – wie wahrscheinlich ist es, dass er entdeckt wird, bevor ein Schaden entsteht?

- Falls ein Schaden entsteht, – wie hoch ist er?

Hierbei werden Methoden wie FMECA oder Freie Risikoanalyse angewendet. Entsprechend den obigen Faktoren erfolgt die maximale **Risikoreduktion**. Mit Hilfe definierter Maßnahmen wird versucht,

- die Eintrittswahrscheinlichkeit des betreffenden Risikos zu verringern
- die Entdeckungswahrscheinlichkeit des entsprechenden Fehlers / Unfalls zu erhöhen
- das Ausmaß des entsprechenden Schadens zu verringern.

Am Ende dieser Phase steht die Entscheidung, ob das verbleibende Restrisiko noch tragbar ist – oder nicht. Wird das Restrisiko akzeptiert, sollte der, der diese Akzeptanz genehmigt, seine Entscheidung mit den anderen Verantwortungsträgern diskutieren, zumindest muss er sie ihnen mitteilen.

Risikomanagement soll iterativ verfahren. Denn im Laufe der GMP-kritischen Entwicklung oder Produktion ergeben sich neue Erfahrungen und Einsichten. Diese müssen in Bezug zu den ermittelten Risiken gesetzt werden, um zu prüfen, ob die getroffene Bewertung korrekt ist und die durchgeführten Maßnahmen ausreichend sind – oder ob nachgebessert werden muss.

Es ist wohl klar, dass die oben dargestellte Vorgehensweise aus *Q9* so universell ist, dass sie fast im gesamten GMP-kritischen Bereich eingesetzt werden kann. Egal, ob es sich um ein zu validierendes Verfahren, um eine Produktions- oder Laborausrüstung, um ein Prozessleitsystem oder ein komplexes ERP-System handelt – die obige Methode ist anwendbar. Dass dieses Vorgehen sowohl bei einfachen wie komplexen Verfahren und Systemen greift, unterstreicht den hohen Grad an Standardisierung im Risikomanagement à la *Q9*. Entsprechend routiniert und unaufwendig kann es von der Industrie umgesetzt werden.

Fazit

Der *Risk-Based Approach* verlangt von der Industrie keinen Neuanfang, sondern eine Akzent-Verlagerung. Mit etwas Geschick können die Firmen von der veränderten Inspektions-Strategie der FDA profitieren und eigene Ressourcen einsparen.

gempex GmbH

GMP-Consulting & Execution

Flosswörthstrasse 3-9

D-68199 Mannheim

Phone: +49 (0) 621 / 819119-0

Fax: +49 (0) 621 / 819119-40

Homepage: www.gempex.com

Mail: info@gempex.com

Kontakt Schweiz

Gempex / Hans Bättig

Holeeholzweg 52

CH-4102 Binningen

Phone: +41 (0) 61 / 42391-91

Fax: +41 (0) 61 / 42392-92

Mail: h-baettig@gempex.com