

GMP-Risikoanalyse

Die Sicht des Anlagenbetreibers

Andreas Wirth, Novartis Pharma AG, Switzerland

Country Manager Europe I, Global Quality Operations

Tel: ++41 61 324 30 27

Fax: ++ 41 61 324 20 55

Email: andreas.wirth@pharma.novartis.com

Inhalt:

- Regulatorisches Basis
- Gründe für eine GMP Risikoanalyse, Zeitpunkt und Zweck
- FMEA-Methode zur Durchführung von GMP Risikoanalysen
- Erfahrungen des Anlagenbetreibers

Regulatorische Basis (1)

- EU GMP Annex 15 (Qualification and Validation):
 - „a risk assessment approach should be used to determine the scope and the extent of validation”

Regulatorische Basis (2)

- FDA: Pharmaceutical cGMPs for the 21st century:
 - „Risk based approach”
 - ... „the most up-to-date concepts of **risk management** and quality systems approaches are incorporated while continuing to ensure product quality”
 - ... „develop and publish policies and procedures reflecting a **science-based, risk management approach”**

Regulatorische Basis (3)

- FDA: Guide to inspections of foreign medical device manufacturers:
 - E. Critical devices:
 - If any critical devices are being manufactured for export to the U.S., these should be given priority coverage. Determine whether the critical device sections of the GMP's have been applied to the critical device. In particular:
 - A. which components are **critical**, what mechanism (i.e. FMEA) was used to define **critical** components prior to acceptance.
 - B. which operations are considered **critical**, what mechanism (i.e. FMEA) was used to define **critical** operations, and how are **critical** operations documented.

Regulatorische Basis (4)

- ISO 14971 - 2002
 - Risk management:
 - Risk assessment
 - Risk evaluation (e.g. FMEA)
 - Risk control
 - Periodic review

Zweck und Zeitpunkt der Durchführung einer Risikoanalyse ? (1)

- Zum Zeitpunkt der URS Erstellung:
 - Ist Qualifizierung erforderlich ? Wenn nein, warum ?
- Nach erfolgtem Systemdesign (Basic design)
 - Zur Absicherung des Designs ?
- Nach erfolgtem Detail Design
 - Zur Festlegung des Qualifizierungsumfanges ?

Zweck und Zeitpunkt der Durchführung einer Risikoanalyse ? (2)

- Ideal: Ende Basic design
 - Pro:
 - Designänderungen können noch rechtzeitig einfließen
 - Kontra:
 - Dokumente des Lieferanten (v.a. funktionale Spezifikation) sind noch nicht detailliert genug.
 - Bezug zur Qualifizierungstiefe ist noch nicht ausreichend gegeben.

FMEA – Risikoanalyse Methode

- FMEA (Failure Mode and Effect Analysis):
 - FMEA ist eine systematische Methode um
 - Produkt- und Prozessprobleme zu identifizieren und **rechtzeitig zu erkennen**
 - Produkt- und Prozessprobleme **vor** deren Auftreten durch geeignete Massnahmen (Design, Qualifizierung etc.) zu **verhindern**
 - Die systematische Beurteilung erfolgt anhand der nachfolgenden Kriterien:
 - Auftretenswahrscheinlichkeit
 - Bedeutung
 - Entdeckungswahrscheinlichkeit

Risiko Management Policy (1)

- Beispiele eines integrierten Risiko Managements:
 - Identifikation kritischer Prozessparameter in der Produktentwicklung
 - Identifikation kritischer Produktparameter bei Prozessvalidierung
 - Identifikation des Qualifizierungsumfanges
 - Identifikation der Qualifizierungstiefe
 - Identifikation der Qualifizierungsaufwandes und des Einflusses auf die Registrierungsunterlagen nach einer technischen Änderung

Risiko Management Policy (2)

- Beispiele eines integrierten Risiko Managements:
 - Beurteilung des Einflusses auf die Produktqualität nach einer kritischen Abweichung in der Herstellung (z.B. retrospektiver Einfluss auf Marktware)
 - Beurteilung des Einflusses auf die Produktqualität nach einer kritischen Kundenreklamation
 - Einfluss einer signifikanten Projektänderung auf Projektkosten (Risk/Benefit).
 - HSE (Health, Safety and Environment) Risikoanalyse
 - Business Continuity Planning

Template zur Risikoanalyse (1)

POS	SOURCE DOCUMENT	FUNCTION	REVERSE FUNCTION	RISK ASSESSMENT			MEASURES
	Reference document and No./ Traceability e.g. URS, block diagramm, FS etc.	Name/ Description of Functionality (and relevant sensor/-s if applicable)		O*	S**	D***	Test-Requirement, further Measures / remarks
			potential failure	High ☐	High ☐	Low ☐	
			source of failure				
			Failure Consequence	Low ☐	Low ☐	High ☐	
O: Probability of <u>O</u> ccurrence							
S: <u>S</u> everity of Effect							
D: Probability of <u>D</u> etection							

Template zur Risikoanalyse (2)

POS	MEASURES	RISK ASSESSMENT for MEASURES			TEST DOCUMENTATION	ACTION	
	Test-Requirement, further Measures / remarks	O*	S**	D***	Reference/ Traceability Test	responsible	measure successful completed date/ initial
		High ☐ Low ☐	High ☐ Low ☐	Low ☐ High ☐			

Erfahrungen aus einem Grossprojekt [Sterilbau WST 303, Stein, Novartis Pharma AG] (1)

- Wichtigste Elemente der Anlagen-Qualifizierung:
 - **GMP Risiko Analyse** mit der FMEA Methode basierend auf Block Diagram und unter Vorgabe von Prozessbereichen und –parametern. Wichtiges Basisdokument: Funktionale Spezifikation.
 - **Analyse der Messstellen** mit der FMEA Methode. GMP Risikoanalyse verweist aufgrund der relevanten Messstellen zur Analyse der Messstellen (Vorgabe von Prozessparametern).
 - Grundsätzliches Testen gegen funktionale Spezifikation. GMP Risikoanalyse verweist auf detaillierte Funktionstest für besonders GMP kritische Funktionen (Validierung der Computersysteme).
- Durchführung von ca. 70 GMP Risikoanalysen (1999-2000)
 - Hohe Behördenakzeptanz (FDA, EMEA, Swissmedic)

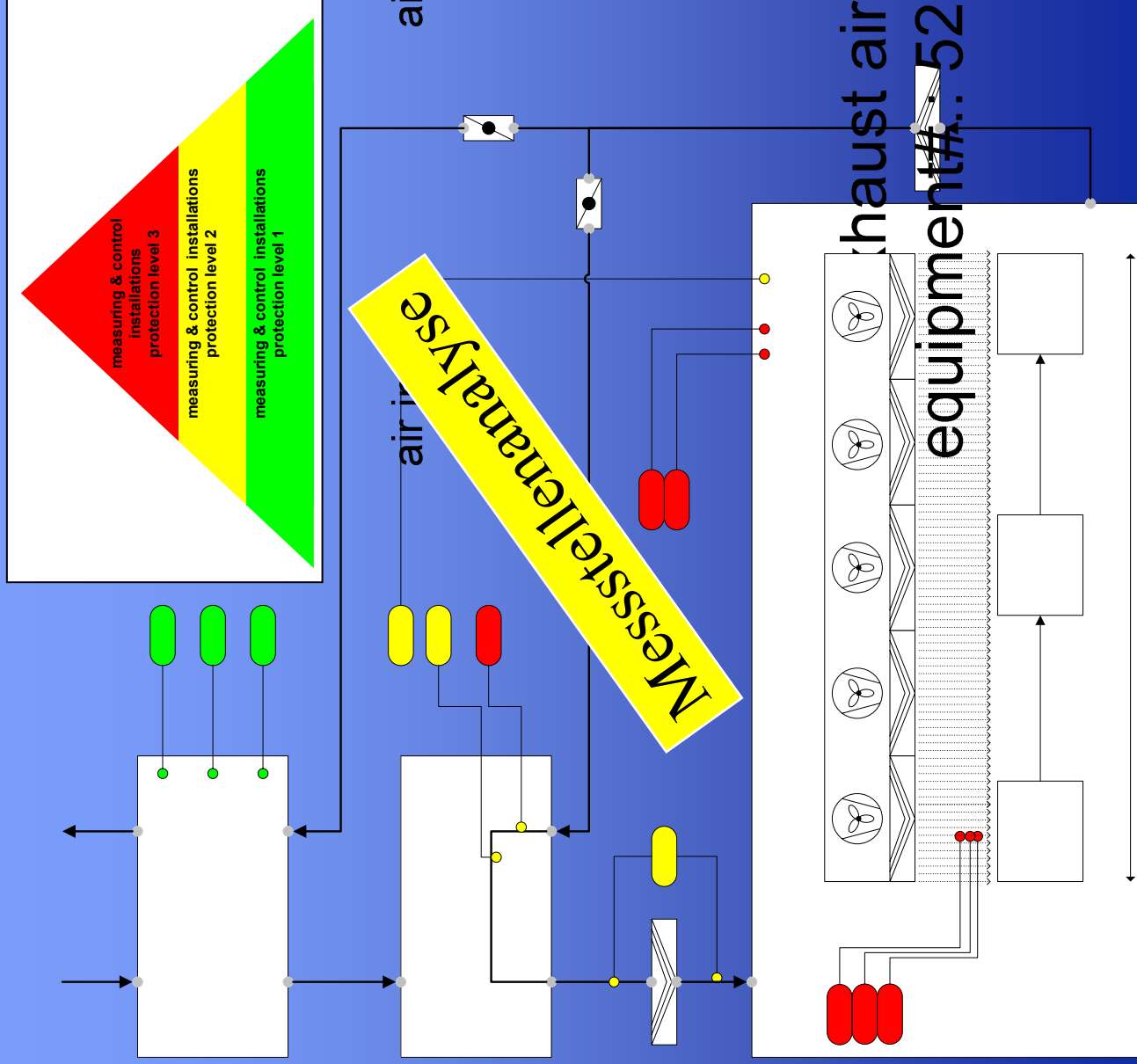
Erfahrungen aus einem Grossprojekt (2)

- Funktioneller Design unter besonderer Berücksichtigung von Ausfallkonzepten:
 - z.B. Lüftung:
 - Lüftungsausfallkonzepte für alle kritischen Bereiche (Zonen A/B) inkl. Isolatoren
 - bei Ausfall der Aussenluft/Fortluftanlage laufen die lokalen Umluftanlagen weiter um den Produktschutz zu gewährleisten.
- Nach Lüftungsausfall wird die Lüftungsanlage kaskadiert hochgefahren um stets einen Überdruck vom reineren zum unreineren Bereich zu gewährleisten

GMP Risikoanalyse

Description		Preservation Target			Evaluation			Preservation Measures			
No:	Equip. no:	Tag / Description:	Functionno:	(Reverse)Function / Identification:	probability of failure	severity of effect	probability of detection	OQ	PQ	SOPs	1) Remarks: 2) Actions:
002	0411	Vial washing machine	11	pre rinse (inside / outside) essential process conditions: pressure ≥ 2 bar temperature = 60 – 85°C Time = 0,5 – 2 sec	Pre rinse inside vials: insufficient cleaning. Temperature and pressure level beyond specified limits	☐	☐	☒	☒	☒	1) Non 2) Prepare SOP for the operation (define when, who and how) Evaluate relevant measuring & control installations: - TIRCA± -6014 - LCSA-6012 - TIRSA±-6022 - PISA_ -6021
					Potential Failure: ↑	High 3	High 3	Low 3	Qualification Test Category: 3.1 (established)		
					Measuring and control installations do not work correctly / are not calibrated. insufficient / incomplete evacuation of the circulation water (inside container)	☒	N/A	☐	Advanced Measures		
					Cause: ↑	2		2	Prepare SOP		
					insufficient cleaning effect (but final rinse with fresh WFI (80° C))	☐	☒	☐	Evaluate measuring & control installations (calibration)		
				Effect: ↑		Low 1	Low 1	High 1			

Comments: 002 final rinse with WFI, therefore severity of effect = low (1)



Protection Level PL:

PL 1: (Betriebseinrichtung)
used only for the normal operation of the equipment. Calibration activities are not necessary in general.

PL 2: (Überwachungseinrichtung)
used to indicate or control important operation functions. In general initial calibration activities are necessary.

PL 3: (Schutzeinrichtung)
used to indicate a quality relevant information. In general periodic calibration activities are necessary.

Zusammenarbeit mit beauftragten Firmen

- Kritische Faktoren/Erfahrungen: (1)
 - Datenkonflikte vermeiden (chronologischer Qualifizierungsablauf)
 - Konsequentes Management von Pendenzen und Abweichungen (Abschluss von GMP kritischen Punkten vor Abschluss einer Qualifizierungsphase)
 - Rückverfolgbarkeit gewährleistet (Traceability Matrix)

Zusammenarbeit mit beauftragten Firmen

- Kritische Faktoren/Erfahrungen: (2)
 - Fundierte Riskikonalanalyse basierend auf einem funktionsorientierten Design und mit einer einwandfreien technischen Begründung warum ein bestimmtes Risiko tragbar ist und damit ein negativer Einfluss auf die Produktqualität mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Zusammenarbeit mit beauftragten Firmen

- Kritische Faktoren/Erfahrungen: (3)
 - Funktionale Spezifikationen folgen viel zu spät im Projekt. Das bedeutet, dass die GMP Risikoanalysen oft relativ bedeutungslos sind.
 - Änderungswesen unzulänglich im Projektverlauf
 - Programmierung nicht modular
 - Prozesstoleranzen sind vom Betreiber nicht oder unzureichend definiert oder sind unvernünftig eng spezifiziert.

Zusammenarbeit mit beauftragten Firmen

- Kritische Faktoren/Erfahrungen: (4)
 - Keine wirklich aussagekräftigen Risikoanalysen, weil sie zu weit weg von den tatsächlichen Prozessproblemen sind !
 - Anlagenhersteller kennen ihre Software teilweise nicht ausreichend: Bestimmte SW Probleme treten erst nach Abschluss der ganzen Risikobeurteilung oder gar der Qualifizierung auf.

Schlussfolgerungen

- FMEA ist die Methode der Wahl für sehr viele Anwendungen.
- Kommerzielle Software verfügbar (z.B. Regine Gutjahr, Product Manager SCIO, Plato AG, rgutjahr@plato-ag.com)
- Beurteilung des Risikos mit einem errechneten Risikopotential ist nützlich zur gleichwertigen Beurteilung von ähnlichen Risiken in einem komplexen Projekt/Betrieb
- Risikoprofil (vor und nach [erfolgreicher] Durchführung/Implementierung der Massnahmen) ist sinnvoll aber nicht Bedingung.
- Wichtigste Frage: Ist ein potentielles Problem kritisch für die Produktqualität und wie kann das Risiko minimiert werden ?