



Qualitätssicherung von IT-Projekten in der Produktion am Beispiel der Pharmaindustrie

**Vortrag beim VDI/VDE Arbeitskreis Leitsysteme
für die Prozess- und Fertigungsindustrie**

07.05.2014
Technoseum Mannheim

Inhalt

- 1. Einführung und Begriffe**
- 2. Regulatorische Anforderungen an computergestützte Produktionssysteme**
- 3. Vorgehensmodell gemäß GAMP 5**
- 4. Risikomanagement**
- 5. Prozesse zur Erhaltung des validen Zustandes**

1. Einführung und Begriffe

1. Einführung u.
Begriffe

Meldung auf Focus Online vom 15.10.2012

Medikamentenskandal in den USA

Meningitis-Welle breitet sich immer weiter aus

Die Zahl der Meningitis-Erkrankungen in den USA wächst weiter: 15 Menschen sind bereits gestorben, 205 Menschen infiziert und die Zahlen könnten noch in die Zehntausende steigen. **Auslöser scheint ein pilzverseuchtes Schmerzmittel zu sein.**

1. Einführung u.
Begriffe

Meldung auf ORF Online vom 20.10.2012

**Pharma-Massenfertigung in
„Apotheken“**

Die Welle an Fällen von Gehirnhautentzündung in den USA ist bis zu ihrem Ursprung zurückverfolgt: Das New England Compounding Center (NECC) im US-Bundesstaat Massachusetts ist mit pilzverseuchten Schmerzspritzen damit für bisher 20 Tote und über 250 ernsthaft Erkrankte verantwortlich. Experten hatten seit geraumer Zeit vor einem Szenario dieser Art gewarnt.

1. Einführung u.
Begriffe

Weitere Risiken durch Arzneimittel

- Einsatz nicht spezifikationskonformer Eingangsstoffe (Wirkstoffe, Hilfsstoffe)
- Fehldosierungen
- Arzneimittelfälschung

è **Behördliche Überwachung der Arzneimittelhersteller (Verbraucherschutz)**

1. Einführung u.
Begriffe

BRD – Zuständige Einrichtungen

www.bfarm.de

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

www.bfarm.de

**Bundesinstitut für
Arzneimittel und
Medizinprodukte
(BfArM)**

Bundesoberbehörde

*Zulassung auf nationaler
und europäischer Ebene
Pharmacovigilance*

*Gesetze unter:
Service > Gesetze / VO*

www.pei.de

**Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera
und Impfstoffe
(PEI)**

Institut

*Zulassung bestimmter
Arzneimittelgruppen
Klinische Studien
Pharmacovigilance*

*Gesetze unter:
Service > Rechtliches*

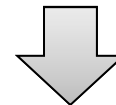
Regierungspräsidien

Untere Verwaltungsbehörden

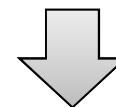
1. Einführung u.
Begriffe

BRD – Regulatorische Vorgaben

Arzneimittelgesetz AMG



Arzneimittel- und Wirkstoff-
herstellungsverordnung AMWHV



GMP-Regeln

1. Einführung u.
Begriffe

GMP = Give me More Paper



1. Einführung u. Begriffe

EU-GMP-Leitfaden,
Teil I Kapitel 1

AMG, §4 (15)

Definition: GMP (Good Manufacturing Practice)

„**Gute Herstellungspraxis** ist der Teil der Qualitätssicherung, der gewährleistet, dass die Produkte gleich bleibend nach den Qualitätsstandards hergestellt und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung und den Zulassungsunterlagen oder der Produktspezifikation entsprechen.“

„**Qualität** ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.“

è **Ein auf die Produktqualität ausgerichtetes verbindliches Qualitätssicherungssystem für den pharmazeutischen Hersteller**

1. Einführung u.
Begriffe

Hauptziel der GMP-Regeln

Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Produktes

- n **Vermeidung jeglicher Art von Kontamination,**
d.h., Vermeidung chemischer, physikalischer und mikrobieller Verunreinigungen, die verursacht werden könnten durch Umwelt, Mensch, Anlage und / oder Verfahren

- n **Reproduzierbarkeit des Prozesses,**
d.h., ausreichende Kenntnis über Anlage und Verfahren und deren Beherrschung

- n **Rückverfolgbarkeit,**
d.h., eine vollständige und aussagekräftige Dokumentation

1. Einführung u.
Begriffe

Die GMP-Grundregeln - Übersicht

| | | |
|---|---|---|
| WHO - GMP Stand des Wissens und der Technik / für spezielle Produkte und Länder ohne Regulierung | | |
| US FDA cGMP gesetzlich verbindlich | PIC/S - GMP Zwischenstaatliches Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung von Inspektionsergebnissen | China Korea Japan ... GMP gesetzlich verbindlich |
| | ICH – International Conference on Harmonisation USA – EU – Japan | |
| | EU - GMP Richtlinien zur Umsetzung in nationales Recht | |

1. Einführung u.
Begriffe

Inhalt der GMP-Regelwerke

- Personal
- Räumlichkeiten → **Qualifizierung**
- Ausrüstung → **Qualifizierung**
- Betriebshygiene → **Validierung Reinigung**
- Dokumentation
- Herstellung → **Validierung Prozesse**
- Qualitätskontrolle → **Validierung Analysemethoden**
- Etikettierung und Verpackung → **Validierung Prozesse**
- Lagerung und Vertrieb → **Qualifizierung Räume**
Validierung Transportprozesse
- Beanstandung und Produktrückruf
- Selbstinspektion

1. Einführung u. Begriffe

Validierung / Qualifizierung nach EU-GMP-Leitfaden

- **Validierung**

„Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen.“

- **Qualifizierung**

„Beweisführung, dass Ausrüstungsgegenstände einwandfrei arbeiten und tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Der Begriff *Validierung* wird manchmal um das Konzept der Qualifizierung erweitert.“

1. Einführung u.
Begriffe

Validierung / Qualifizierung nach EU-GMP-Leitfaden

- è „Qualifizierung“ bezieht sich ausschließlich auf Ausrüstungsgegenstände (Räume, Anlagen, Maschinen, Geräte)
- è Ausrüstung muss „qualifiziert“ sein um damit durchgeführte Prozesse zu „validieren“

1. Einführung u.
Begriffe

DQ, IQ, OQ, PQ – 4 Phasen der Qualifizierung

EU-GMP-Leitfaden Anhang 15 – Qualifizierung und Validierung

- **Designqualifizierung (DQ)**

Eine dokumentierte Verifizierung, dass das für Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung vorgesehene Design für den entsprechenden Verwendungszweck geeignet ist.

- **Installationsqualifizierung (IQ)**

Eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so wie sie installiert oder modifiziert wurden, mit dem genehmigten Design und den Empfehlungen des Herstellers übereinstimmen.

1. Einführung u.
Begriffe

DQ, IQ, OQ, PQ – 4 Phasen der Qualifizierung

- **Funktionsqualifizierung (engl. Operational Qualification à OQ)**

Eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so wie sie installiert oder modifiziert wurden, im Rahmen der vorgesehenen Betriebsbereiche den Erwartungen gemäß funktionieren.

- **Leistungsqualifizierung (engl. Performance Qualification à PQ)**

Eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so wie sie miteinander verbunden wurden, auf der Grundlage der genehmigten Prozessmethode und Produktspezifikation effektiv und reproduzierbar funktionieren.

1. Einführung u. Begriffe

Computergestütztes System

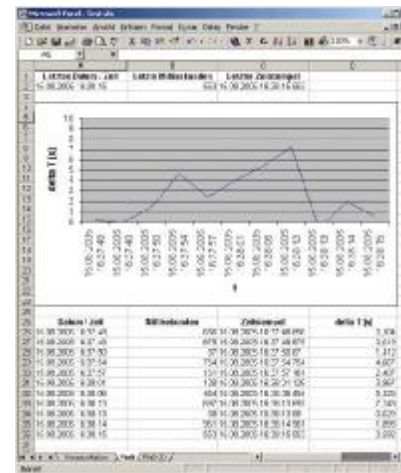
„Ein System zur Eingabe von Daten, elektronischen Verarbeitung und Ausgabe von Informationen, die entweder zur Dokumentation oder zur automatischen Steuerung verwendet werden.“ (EU-GMP-Leitfaden / Glossar)

- **EU-GMP-Leitfaden / Anhang 11 – Computergestützte Systeme**
 - „Die Anwendung sollte validiert, die IT Infrastruktur sollte qualifiziert werden.“
 - „**Anwendung:** Software, die auf einer definierten Plattform/Hardware installiert ist und spezifische Funktionen bietet.“
 - „**IT Infrastruktur:** Hardware und Software wie Netzwerksoftware und Betriebssysteme, die für die Funktionsfähigkeit der Anwendung erforderlich sind.“

Beispiele



LIMS u. comp. Laboranalysesys.
(Bild Merck KGaA)



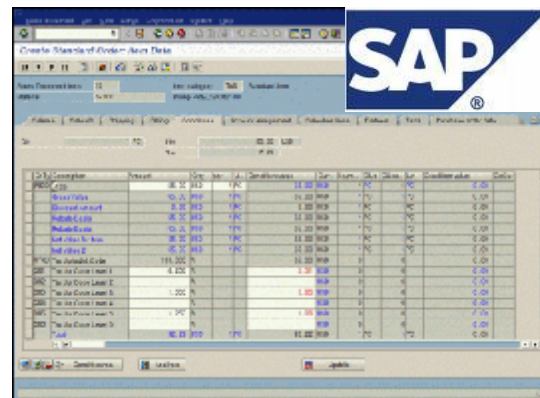
Excel (Bild Valdata)



Speicherprogrammierbare Steuerungen (SPS) (Bild Sensir AG)



Prozessleitsysteme (Bild Siemens AG)



ERP-Systeme



Rechenzentren / IT-Infrastruktur
(Bild Strato AG)

2. Regulatorische Anforderungen an computergestützte Produktionssysteme

2. Reg.
Anforderungen

EU

• **GMP-Leitfaden**

- Teil I Grundsätze für die Herstellung von Arzneimitteln
- Teil II Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe eingesetzt werden
- Teil III Dokumente, die regulatorische Erwartungen verdeutlichen
- Anhänge 1-19
 - Anhang 11 Computergestützte Systeme
 - Anhang 15 Qualifizierung und Validierung
 - u.a. Beschreibung von DQ/IQ/OQ/PQ

2. Reg.
Anforderungen

EU

- [Anhang 11 zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis – Computergestützte Systeme](#)

Wichtigste Forderungen:

- Risikomanagement über den gesamten Lebenszyklus mit Betrachtung Patientensicherheit, Datenintegrität und Produktqualität
- Personal (Qualifikation, Kooperation)
- Lieferanten und Dienstleister (formale Vereinbarungen; auch IT-Abteilungen; Bewertung/Audit risikobasiert)
- Systemanforderungen (Authentifizierung, Autorisierung, Eingabeprüfungen, Ausdruck, Audit Trail, Backup, etc.)
- Vorgaben für den Einsatz von elektronischen Signaturen
- Validierung

**2. Reg.
Anforderungen**

- **Anhang 11- Wichtigste Forderungen (Fortsetzung):**
 - Änderungs- und Konfigurationsmanagement
 - Periodische Evaluierung
 - IT-Sicherheitsmaßnahmen (abhängig von Kritikalität)
 - Vorfallmanagement
 - Chargenfreigabe nur für "Sachkundige Person"
 - Kontinuität des Geschäftsbetriebes (Vorkehrungen für Systemausfall)
 - Vorgaben für Datenarchivierung

2. Reg.
Anforderungen

USA

- 21 CFR 210/211 (US-GMP-Leitfaden, „Predicate Rules“)
- [21 CFR Part 211 Sec. 68 Automatic, mechanical, and electronic equipment](#)
- [21 CFR Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures \(1997\)](#)
- Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application (2003)

2. Reg.
Anforderungen

21 CFR Part 11

Kernforderungen:

- Ausreichende Qualifikation des Personals
- Dokumentenmanagementprozess
- Lieferantenbewertung
- Validierung
- Zugriffsschutz
- Datensicherheit
- Audit Trail
- Anforderungen zum Einsatz elektronischer Signaturen

2. Reg.
Anforderungen

International

- PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
 - Internationale Kooperation von Arzneimittel- und Medizinprodukteüberwachungsbehörden im Bereich GMP
 - Aktuell 41 Mitgliedsbehörden
- PIC/S PI 011-3 vom 25.9.2007
 - [“Good practices for computerised systems in regulated GxP-Environments”](#)
 - Interner Leitfaden für Inspektoren
 - Zahlreiche Verweise auf aktuelle Normen und Standards wie ISO, IEEE, GAMP

2. Reg.
Anforderungen

Wichtige Leitlinien/Empfehlungen

- ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten)
 - EFG 11 Computergestützte Systeme
 - Votum V11002 Anforderungen an die Aufbewahrung elektronischer Daten
 - Aide-mémoire 07121202 Überwachung computergestützter Systeme
- GAMP 5 – Ein risikobasierter Ansatz für konforme GxP-computergestützte Systeme, 2008
 - Hauptleidfaden und spezifische Good Practice Guides für PLS, Laborsysteme, IT-Infrastruktur etc.)
- FDA Guidances z.B.
 - General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff Document issued on: January 11, 2002

3. Vorgehensmodell gemäß GAMP 5

3. GAMP 5



GAMP 5 – Ein risikobasierter Ansatz für konforme GxP-computergestützte Systeme

- **Internationaler Quasi-Standard**
- **GAMP 1 - 1994**
- **Seit 2000 Technisches Sub-Komitee der International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)**
- **Deckt alle Systemtypen ab**
- **Für einzelne Systemtypen spezielle Good Practice Guides (z.B. Laborsysteme, PLS), hier jedoch dasselbe Grundkonzept**
- **Risikobasierte, skalierbare Validierungsansätze**

3. GAMP 5

GAMP D-A-CH Forum

The screenshot shows the VDI website interface. At the top, there is a navigation bar with the VDI logo and the text "Wir verbinden Kompetenz" and "Verein Deutscher Ingenieure". There are buttons for "Mein VDI", "Mitglied werden", and "VDI Blo". Below this is a menu with categories: "Technik", "Wirtschaft & Politik", "Netzwerk", "Karriere", "Studium", "Bildung", and "Über un". Under "Technik", there are sub-links for "Fachthemen", "Richtlinien", and "Veranstaltungen". The main content area shows the breadcrumb "Verein Deutscher Ingenieure > Technik > Fachthemen > Mess- und Automatisierungstechnik > Fachbereiche" and the heading "Fachbereich 6: Engineering und Betrieb automatisierter Anlagen". Below this is the "GAMP D-A-CH" section with a list of links: "English version", "Forum member pages", "SIG 'Open Source Software'", and "SC member pages". The "Ziel und Zweck" section describes the forum's goal to strengthen the GAMP-Leitfadens in the Lifescience industry across Germany, Austria, and Switzerland. The "Organisation" section states that GAMP D-A-CH is a sub-organization of ISPE D/A/CH and VDI/VDE-Gesellschaft Mess- und Automatisierungstechnik (GMA), led by a steering committee of seven members.

VDI Wir verbinden Kompetenz
Verein Deutscher Ingenieure

Mein VDI Mitglied werden VDI Blo

VDI-Richtlinien

Technik Wirtschaft & Politik Netzwerk Karriere Studium Bildung Über un

Fachthemen Richtlinien Veranstaltungen

Verein Deutscher Ingenieure > Technik > Fachthemen > Mess- und Automatisierungstechnik > Fachbereiche

Fachbereich 6: Engineering und Betrieb automatisierter Anlagen

GAMP D-A-CH

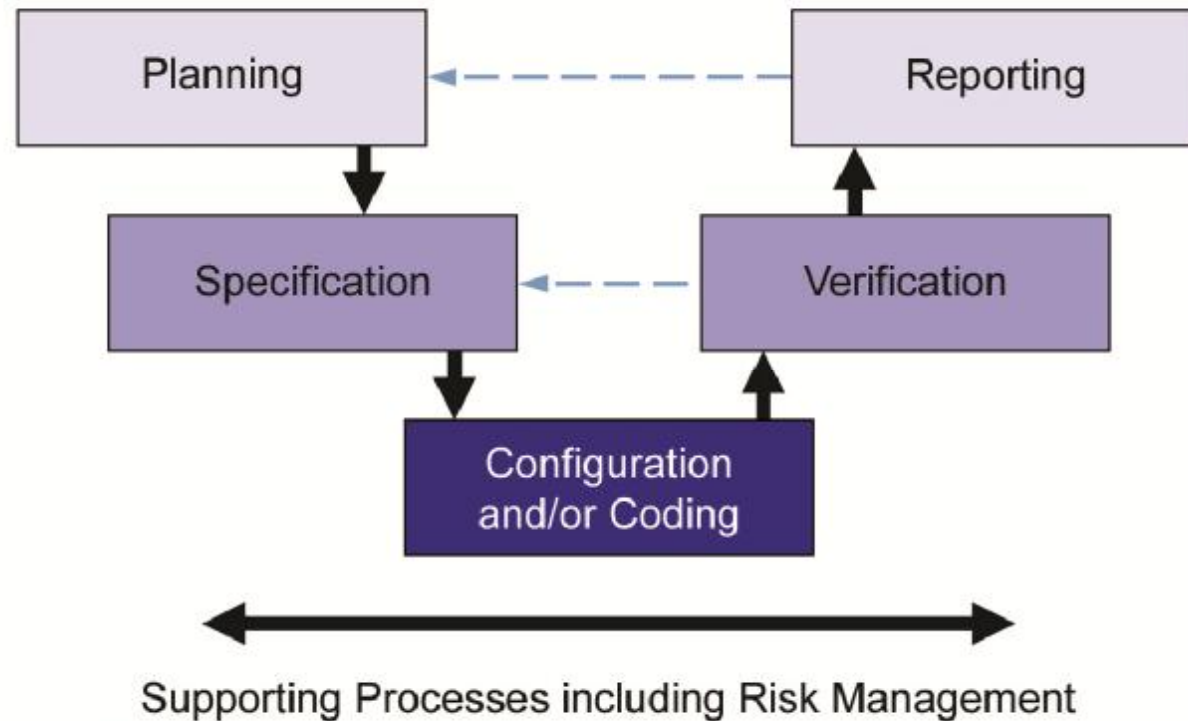
- English version
- Forum member pages
- SIG "Open Source Software"
- SC member pages

Ziel und Zweck
Ziel und Zweck von GAMP D-A-CH ist es, die Akzeptanz, die Bekanntheit und die Anwendung des aktuellen GAMP-Leitfadens im Bereich der Lifescience-Industrie, der Lieferanten und der Behörden in den deutschsprachigen Ländern Deutschland (D), Österreich (A) und Schweiz (CH) zu stärken, eine neutrale Plattform für den Informationsaustausch zu schaffen und zu Weiterentwicklungen und dem Erfolg des GAMP-Leitfadens beizutragen.

Organisation
GAMP D-A-CH ist eine Unterorganisation der ISPE D/A/CH und der VDI/VDE-Gesellschaft Mess- und Automatisierungstechnik (GMA). Es wird geleitet durch ein Lenkungscommittee mit sieben Mitgliedern, von denen mindestens drei aus den Lifescience-Unternehmen, eines aus den Behörden und die restlichen aus Lieferantenunternehmen, Beraterfirmen oder Universitäten kommen sollen.

3. GAMP 5

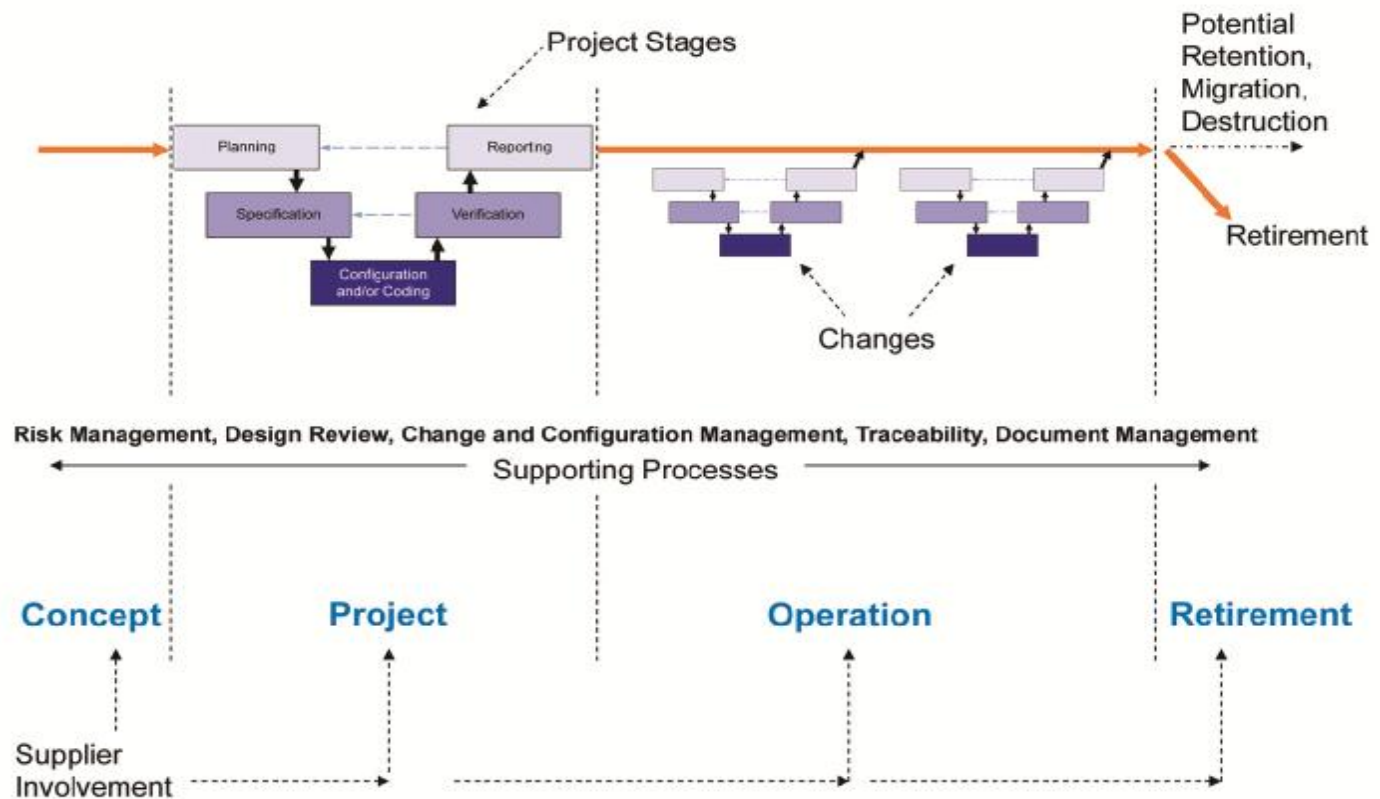
Allgemeines Vorgehensmodell



Source: Figure 3.3, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

3. GAMP 5

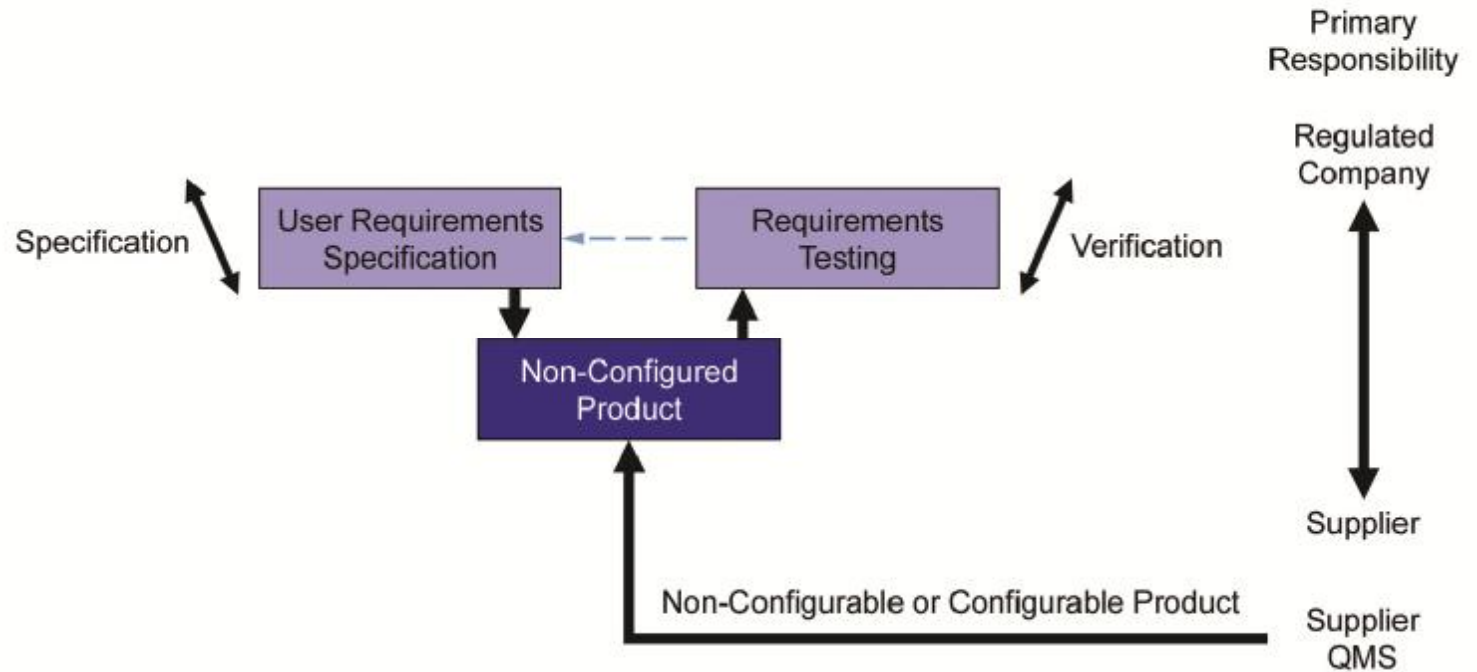
Projektphasen u. unterstützende Prozesse innerhalb des Lebenszyklusses



Source: Figure 4.1, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

3. GAMP 5

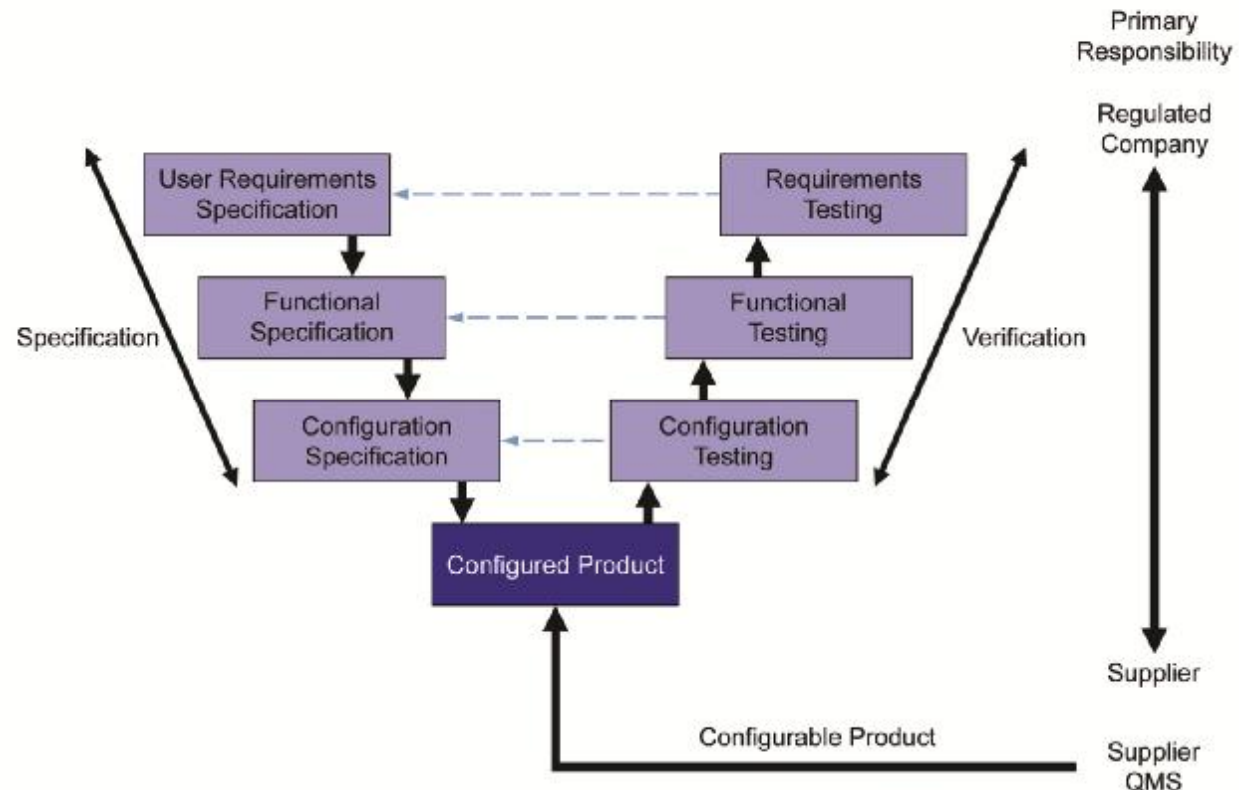
Validierungsansatz für nicht-konfigurierte Systeme



Source: Figure 4.2, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

3. GAMP 5

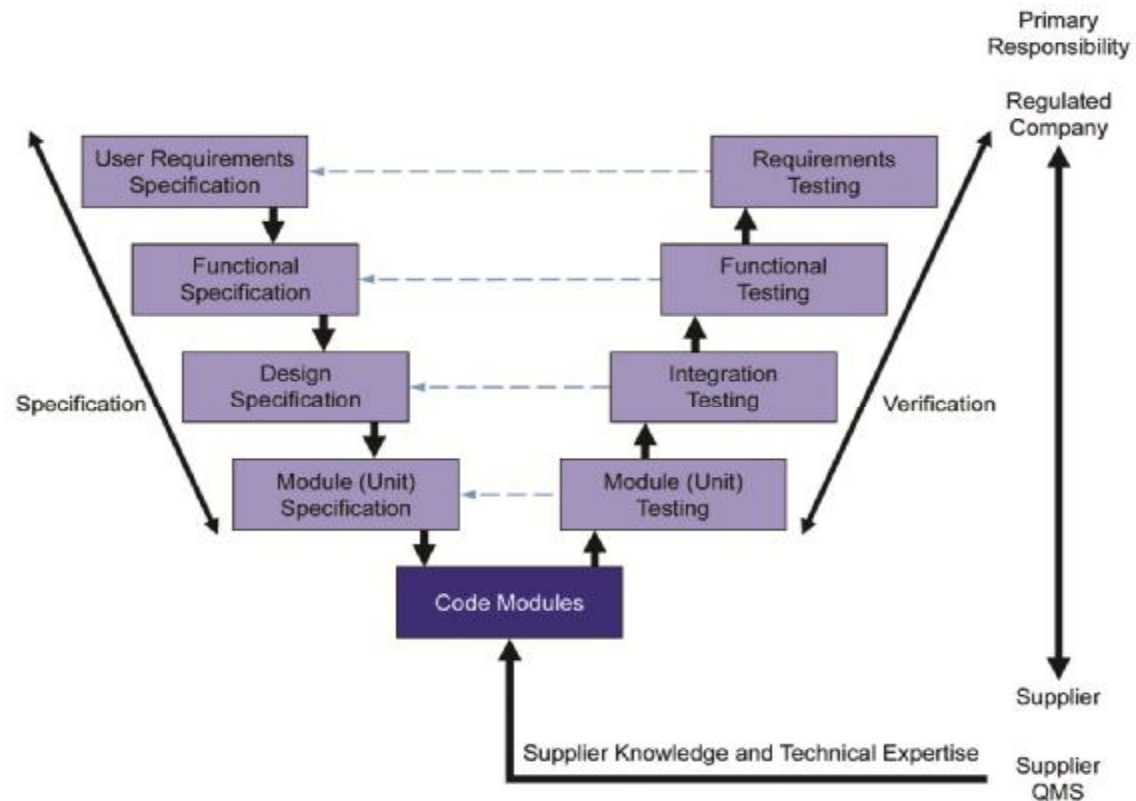
Validierungsansatz für konfigurierte Systeme



Source: Figure 4.3, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

3. GAMP 5

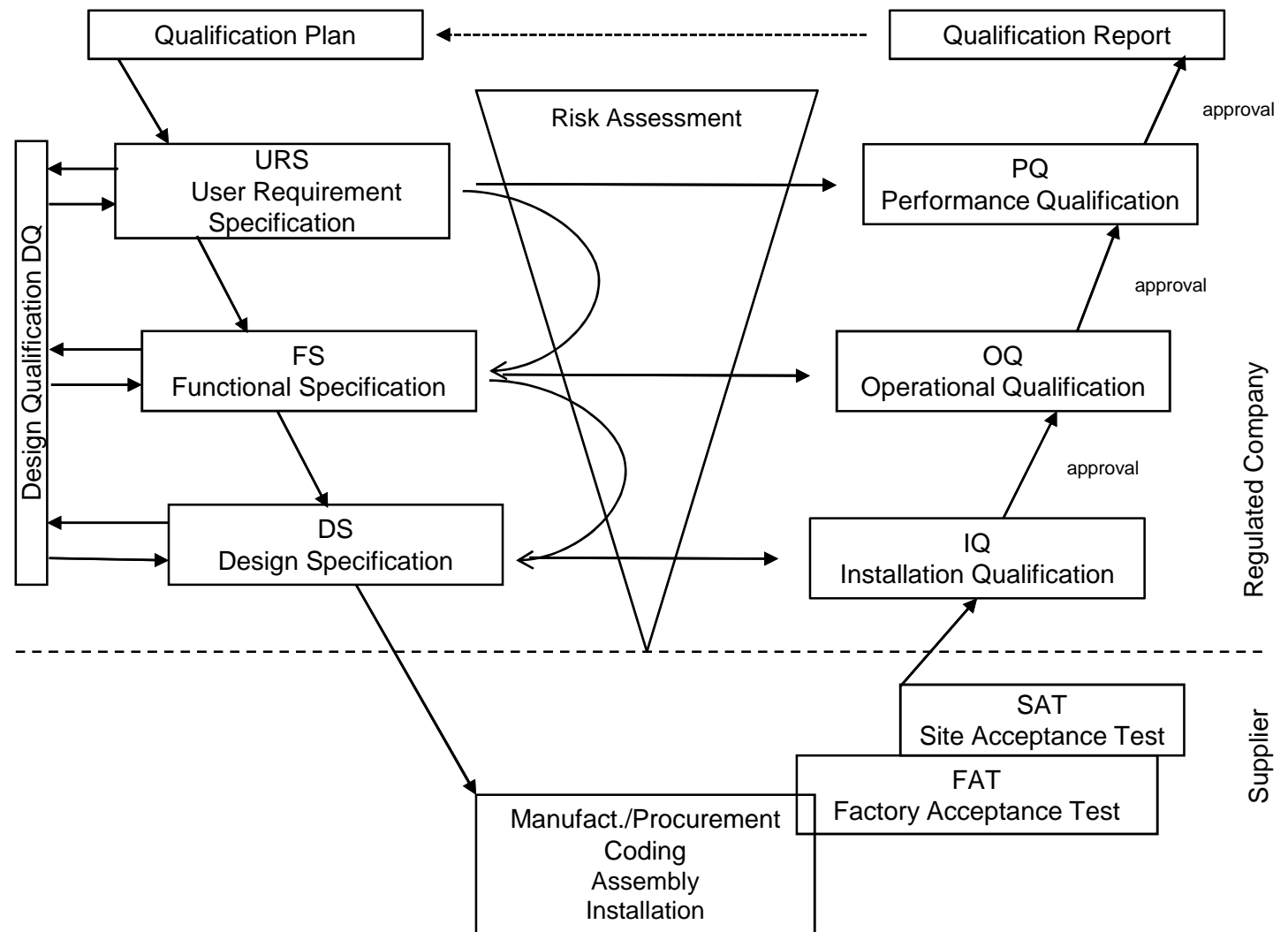
Validierungsansatz für benutzerspezifisch entwickelte Systeme



Source: Figure 4.4, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

3. GAMP 5

V-Modell mit Qualifizierungsphasen u. Risikoanalysen



4. Risikomanagement

4. Risiko- management

Grundsätzliche Aussagen

- **Systematischer Prozess für die Bewertung, die Kontrolle, die Kommunikation und die Prüfung von Risiken**
- **Iterativer Prozess über den gesamten Lebenszyklus eines computergestützten Systems**
- **“Dreh- und Angelpunkt” der Qualifizierung/Validierung**
- **DAS Werkzeug zur Fokussierung des Validierungsaufwandes auf das Wesentliche**
 - Systemübergreifend
 - Systemspezifisch

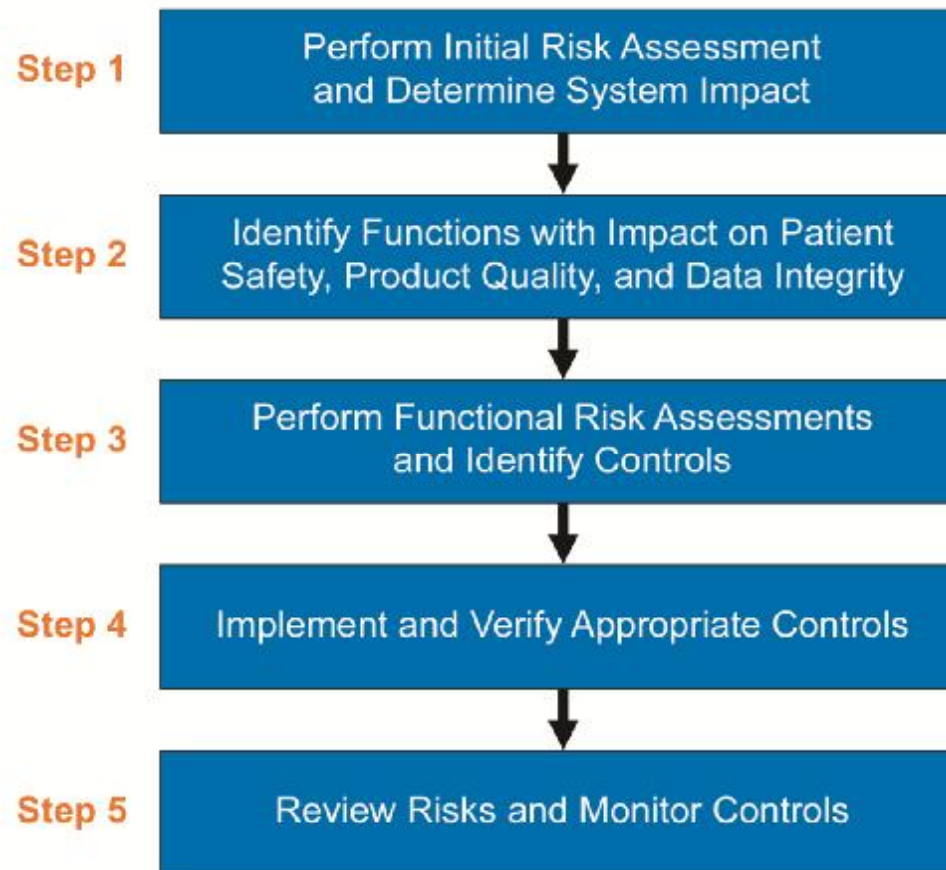
4. Risiko- management

Risikoanalyse-Methoden

- **Empfohlene Methode FMEA (Fehler-Möglichkeiten u. Effekt-Analyse)**
 - Quantitative Bewertung von Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit i.d.R schwierig
 - Nur sinnvoll, wenn von der Risikoprioritätszahl systematisch Maßnahmen abgeleitet werden können
- **Freie Risikoanalyse**
 - Im Vordergrund steht die Identifizierung von Risiken und die Festlegung geeigneter Maßnahmen
 - Ggf. Einführung einer 3-stufigen (hoch mittel, niedrig) Risikopriorität zur Priorisierung der Maßnahmenumsetzung

4. Risiko-
management

Risikomanagement nach GAMP 5



Source: Figure M3.1, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

5. Prozesse zur Erhaltung des validen Zustandes

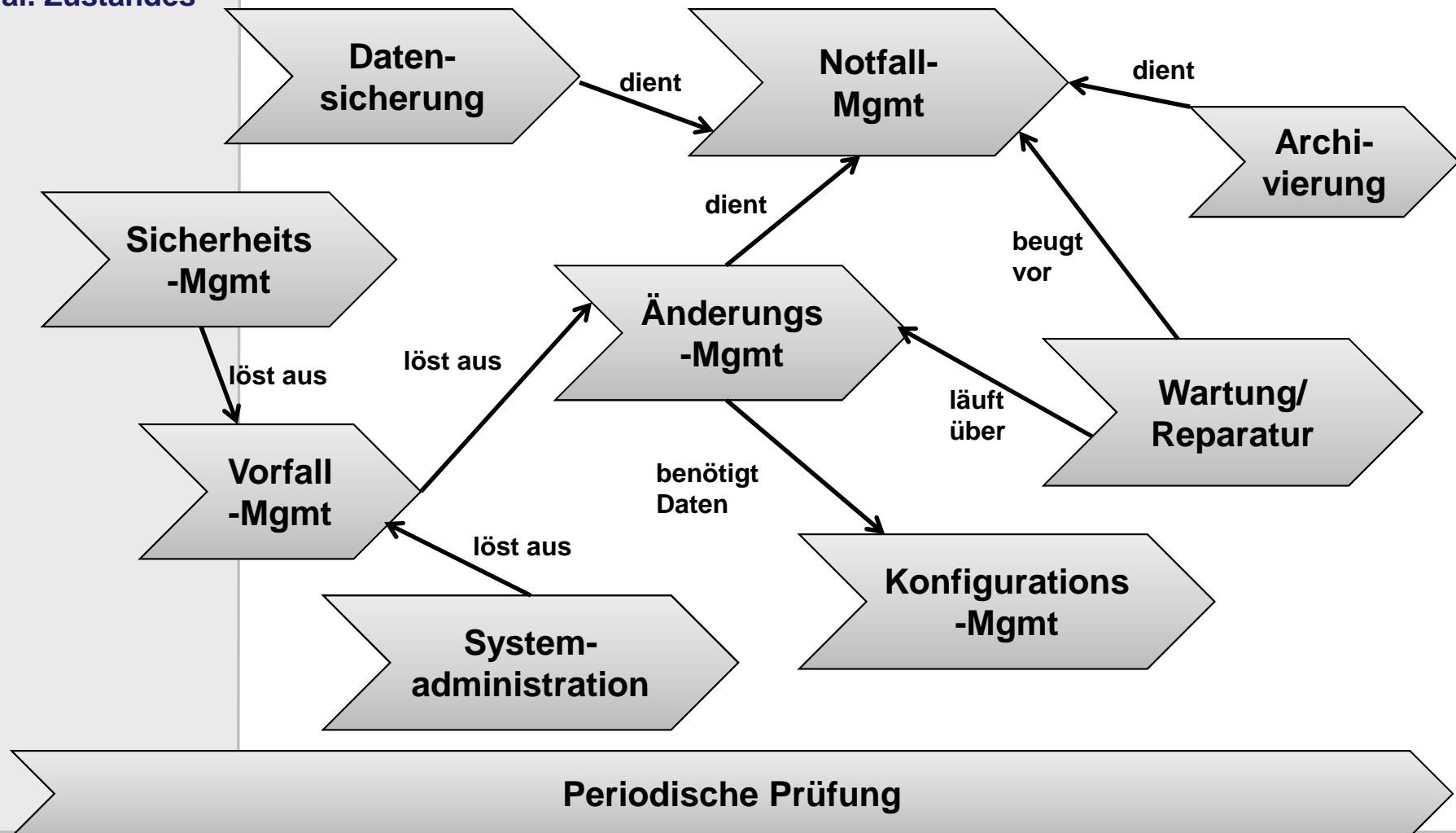
5. Erhaltung des
val. Zustandes

Die wichtigsten Prozesse ...

- **Konfigurationsmanagement**
- **Änderungsmanagement**
- **Vorfallmanagement**
- **Notfallmanagement**
- **Wartung/Reparatur**
- **Sicherheitsmanagement**
- **Systemadministration**
- **Datensicherung (u. Wiedereinspielung)**
- **Archivierung (u. Rückspielung)**
- **Periodische Prüfung**

5. Erhaltung des val. Zustandes

... und einige ihrer Beziehungen



Vielen Dank !



Beratung · Schulung · Gap Analysen · Validierung · Qualifizierung · Dokumentation · Audits