

Risikoanalyse

Systemvalidierung Schulung (Modul 4)

Version: V03

Ronald Speer

LIFE Leipzig

Inhalt

- ▶ Risikobasierter Ansatz
- ▶ Risikoanalyse
- ▶ Festlegung der Maßnahmen
- ▶ GCP-relevante Daten/Dokumente
- ▶ Risikofaktoren

- ▶ Die Risikoanalyse ist ein zentraler Bestandteil der Validierung von computergestützten Systemen.
- ▶ Sie trägt dazu bei, dass das System korrekt funktioniert und
- ▶ sie identifiziert GCP-relevante Prozesse, Funktionen und Daten

Risikobasierter Ansatz

Eine umfassende Risikoeinschätzung ist die einzige Regelungsgröße im Validierungsprozess

- ▶ Wir analysieren Systeme, Daten / Dokumente, und Anwender
- ▶ Überall, wo wir geringe Risiken identifizieren, dürfen wir den Validierungsaufwand reduzieren
- ▶ Die Risikobewertung regelt Testumfang und Testtiefe
- ▶ Voraussetzung: Die Risikobewertung ist nachvollziehbar und dokumentiert

US Food & Drug Administration (FDA):

- ▶ Incorporate the most up-to-date concepts of risk management and quality systems approach

Risikoanalyse - Ziel

- ▶ Ziel der Risikoanalyse ist es, alle mit dem Betrieb des Systems verbundenen Risiken hinsichtlich Beeinträchtigung
- ▶ der pharmazeutischen Sicherheit des Produkts,
- ▶ des Anwenders / Patienten,
- ▶ des Systems und
- ▶ der Datensicherheit

zu erkennen, zu bewerten und Maßnahmen zur Reduzierung des Risikos festzulegen.

Bedenke: In der Risikoanalyse werden stets die direkten Auswirkungen der Risikofälle betrachtet, also nicht: „wenn die Patientendaten unvollständig erfasst werden, dann könnte irgendwann ein Patient geschädigt werden“, sondern: „..., dann wird die Charge/das Prüfmuster mit falschen Daten deklariert und ausgeliefert“.

Für die Durchführung der Risikoanalyse gibt es verschiedene Methoden: FMEA, FBA, HACCP u.a.

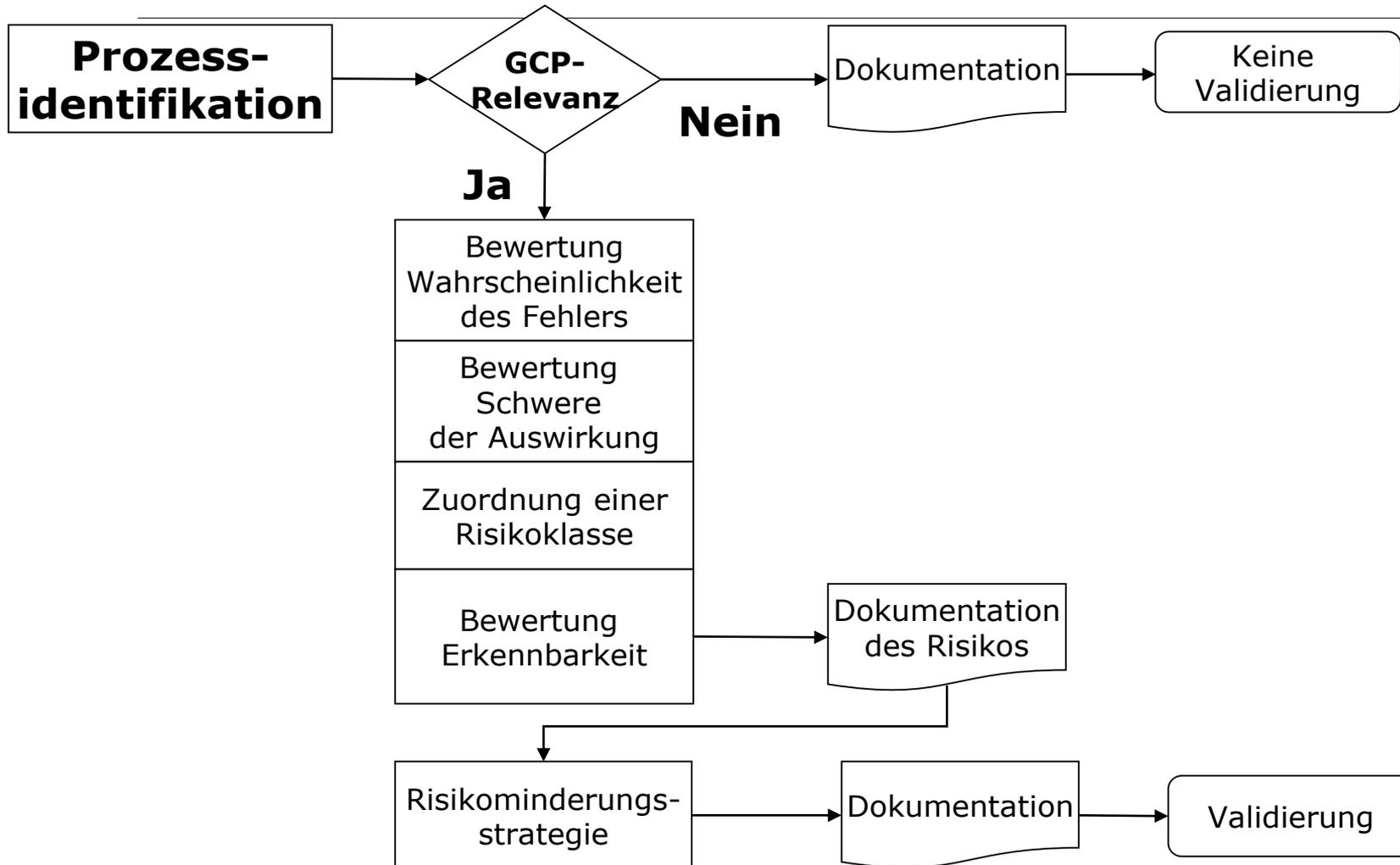
Die gängigste ist die FMEA (Failure Mode and Effekt Analysis): Fehlermöglichkeits- und Einfluss-Analyse. Die FMEA berücksichtigt 3 Komponenten:



Voraussetzung:

Alle Prozesse und Funktionen sind beschrieben

Ablauf



Risikoanalyse nach GAMP (Simple Risk Assessment)



GAMP beschreibt einen einfachen 2-Schritt-Ablauf

- ▶ Auswirkung gg. Wahrscheinlichkeit | **Risikoklasse**
- ▶ **Risikoklasse** gg. Erkennbarkeit | *Risiko-Priorität*

Wahrscheinlichkeit

		selten	gelegentlich	häufig	regelmäßig	
Auswirkung	kritisch	K2	K2	K1	K1	Klasse 1
	Eher kritisch	K2	K2	K2	K1	Klasse 2
	Eher unkritisch	K3	K2	K2	K2	
	unkritisch	K3	K3	K2	K2	Klasse 3

Erkennbarkeit

		regelmäßig	häufig	gelegentlich	selten	
Risikoklasse	K1	R2	R2	R1	R1	Risiko 1
	K2	R3	R2	R2	R1	Risiko 2
	K3	R3	R3	R2	R2	Risiko 3

Bewertungsschlüssel



Stufe	Auswirkung	Eintrittswahrscheinlichkeit	Erkennbarkeit
1	<u>Kritisch</u> Geringe Funktionsbeeinträchtigung; evtl. kleine manuelle Korrekturen an Daten erforderlich	<u>Selten</u> Eintreten der Risikofalls bei genannter Fehlerursache ist selten (< 1 von Hundert)	<u>regelmässig</u> Entdecken der aufgetretenen Fehler ist sicher oder sehr wahrscheinlich; Entdeckung unmittelbar in derselben Transaktion oder gleich nach Ausführung; begleitende Prüfungen sind sicher
2	<u>Eher Kritisch / Eher Unkritisch</u> Datenintegrität gestört, Verfügbarkeit von Daten / Dokumenten unterbrochen, Funktionseinschränkungen	<u>häufig / gelegentlich</u> Gelegentliches Auftreten der Fehlerursache (≥ 1 und < 5 von Hundert)	<u>häufig / gelegentlich</u> Entdecken des Fehlers ist wahrscheinlich, aber erst in nachfolgender Transaktion oder durch andere Mitarbeiter oder in anderem Bereich
3	<u>Unkritisch</u> Verlust kritischer Daten / Dokumente; Funktionstüchtigkeit stark eingeschränkt; Patientensicherheit gefährdet	<u>regelmässig</u> Fehlerursache tritt wiederholt auf (≥ 5 von Hundert)	<u>selten</u> Entdecken des Fehlers ist weniger wahrscheinlich; unsichere / unzuverlässige Prüfungen

Festlegung der Maßnahmen



Höhe des Risikos	Mögliche Maßnahmen
Niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none">• Mittels Schulungen oder organisatorischer Maßnahmen betroffene Anwender sensibilisieren und im Akzeptanztest (PQ) überprüfen
GxP-kritisches mittleres oder hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none">• White Box Test / Source Code Review durch den Systemlieferanten, wenn z. B. eine Gefährdung von Patienten möglich ist• Modultest / Integrationstest / Gesamtsystemtest / Akzeptanztest• Prozessqualität erhöhen durch z. B. organisatorische Änderung des Geschäftsprozesses, SOP' s oder Schulung• Änderung der Funktionalen oder Technischen Spezifikationen, ggf. Redesign, z.B. Einbau von Plausibilitätsprüfungen, Sicherheitsabfragen etc.

Feststellung möglicher Risiken

Die Feststellung und Bewertung möglicher Risiken, die durch das IT-System entstehen könnten, erfolgt in mehreren Schritten:

Je Prozessschritt / Funktion:

- ▶ Mögliche Risikofälle (Fehlverhalten des Systems) auflisten
- ▶ Betroffene Datensätze/Belege zuordnen (Auswertungen, Reports, Etiketten usw.)
- ▶ Mögliche Fehlerursache(n) analysieren
- ▶ Auswirkung / Gefährdung (Fehlerfolgen) ermitteln und festlegen, ob die Folgen GCP-relevant sind
- ▶ Beurteilung der Höhe der Auswirkung
- ▶ Ermittlung der Eintrittswahrscheinlichkeit
- ▶ Definition der Risikoklasse
- ▶ Wahrscheinlichkeit der Entdeckung
- ▶ Definition der Risikopriorität
- ▶ Festlegung der Maßnahmen

GCP-relevante Daten/Dokumente (lt. FDA)



Source Data

- ▶ Medical history information
- ▶ Medical examination results
- ▶ All lab results
- ▶ Demographic data:
- ▶ DoB -sex -weight
- ▶ Age -race -height
- ▶ Concomitant meds
- ▶ Patient ID number
- ▶ Study number
- ▶ Drug dispensing info
- ▶ Informed consent
- ▶ IRB approval
- ▶ Visit dates
- ▶ Intercurrent illness

Data should be attributable, original, accurate, contemporaneous and legible

Quelldaten

- ▶ Med. Historie
- ▶ Med. Untersuchungserg.
- ▶ Alle Labor-Ergebnisse
- ▶ Demografische Daten
- ▶ GD - Geschlecht - Gewicht
- ▶ Alter - Herkunft - Größe
- ▶ Begleitmedikationen
- ▶ Patienten-ID
- ▶ Studien-Nummer
- ▶ Darreichungsform /-menge
- ▶ Zustimmung des Patienten
- ▶ IRB*-Bestätigung
- ▶ Besuchstermine
- ▶ Begleiterkrankung

zuordenbar ursprünglich genau / exakt direkt / zeitnah lesbar / erkennbar

Beispiele zu Risikofaktoren: Daten/Dokumente (1)

Aufzeichnungen, Datensätze, Dokumente, die GCP-relevante Informationen beinhalten:

- ▶ **Trial Master Files (TMF)**
- ▶ **Study Reports**
- ▶ Scientific Reports, Quality Reports, CMC
- ▶ Summaries, Inhaltsverzeichnisse
- ▶ **Patientenberichte mit schwerwiegenden Nebenwirkungen (SAE-CRF)**
- ▶ Anträge, Vordrucke/Formulare (Application Forms)
- ▶ Drug Master Files (DMF)

Risikofaktor: Daten/Dokumente (2)

weitere Daten / Dokumente, die GCP-relevante Informationen beinhalten:

- ▶ Anträge im Rahmen der Medikamentenentwicklung (Beantragung von klinischen Studien, INDs)
- ▶ Task Reports (ggf. mit Referenz auf Laborbuch, Rohdaten)
- ▶ **Patientenberichte (CRF-Case Report Form)**
- ▶ jährliche Berichte (Annual Reports)
- ▶ Periodische Berichte zur Arzneimittelsicherheit (PSUR)
- ▶ Änderungsanträge (Variations)
- ▶ Herstellenanweisungen und –berichte für Prüfmuster (Batch Records)
- ▶ **Validierungs- / Qualifizierungsberichte**
- ▶ **SOPs, Verfahrens- und Arbeitsanweisungen**
- ▶ Informationspakete für Behörden (Briefing Packages)
- ▶ Zusatzinformationen zu Methoden, Berichten, ...
- ▶ Renewals, Line Extensions

Risikofaktor: Anwender



- ▶ mangelndes Training
- ▶ „öffentliche“ Passwörter
- ▶ unklare Verantwortlichkeiten
- ▶ Work-arounds sind bequemer
- ▶ Nicht praktikable oder zu allgemeine Anweisungen
- ▶ Fehlende Plausibilitätsprüfungen
- ▶ Fehlende Sicherheitsabfragen

- ▶ Bedenke: Vorsätzliche Manipulation lässt sich nicht vermeiden



**problem
exists
between
keyboard
and
chair**

Beispielformular: Risikofälle und Bewertung



Nr.	ID	Risikofall	System Funktion	Ursache	Gefährdung Auswirkung	Aus- wirkung	Eintritts- wahr- schein- lichkeit	Risiko- klasse	Erkenn- barkeit <i>H-M-N</i>	Risiko- priorität	Maß- nahmen
						<i>U-EU-EK-K</i>	<i>N-M-H</i>				
1	A1	A2		A3	A4	A5	A5	A6	A5	A6	A7
2											
3											
4											

[A1] Referenz, ggf. Nr. aus Anforderungsspezifikation (AS) oder Funktionalspezifikation (FS/DS)

[A2] Kurze Benennung des Risikofalls oder Negieren der Spezifikation, z.B. Eingabe im falschen Datenformat

[A3] Verschiedene Ursachen können zu unterschiedlichen Maßnahmen führen. Die Ursachen sind jeweils einzeln zu listen, da das eine bessere Referenzierung ermöglicht.

[A4] ggf. „nicht GCP-kritisch“ ergänzen

[A5] Unkritisch, Eher Unkritisch, Eher Kritisch, Kritisch

[A6] 1,2,3

[A7] z.B. Test der Funktion y in OQ, Erweiterung der SOP, etc.

Zusätzliche Schritte

„Nebenwirkungen“:

- ▶ werden GCP-kritische Risiken analysiert, sind auch mögliche Auswirkungen auf Auswertungen, Berichte (Reports), Kennzeichnungen (z.B. Etiketten) usw. zu prüfen

„Verpflichtungen“:

- ▶ Für die Erstellung und Aktualisierung der Risikoanalyse sind der Systemeigner und/oder der Projektleiter verantwortlich

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Mehr Information:

<http://www.tmf-ev.de/>