

Risikobasiertes Denken als Organisationsprozess

Wo und wie könnten künstliche Intelligenz und Data Science diese Aufgabe unterstützen?

Dr. Klaus Finneiser

Oberwil (Schweiz)

Nach dem Inkrafttreten der ICH-Q9-Richtlinie wurden deren Umsetzung und Anwendung im betrieblichen Alltag in zahlreichen Artikeln thematisiert – auch in dieser Zeitschrift. Erst kürzlich wurde gezeigt [1], dass Fehlermöglichkeits- und -einflussanalysen (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA/Failure Mode, Effects and Criticality Analysis, FMECA) als Werkzeuge dominieren. Excel wird zur Erstellung der Listen und Berechnung von Kennzahlen (Risk Priorization Number, RPN) eingesetzt. Die Methodik wird auch in einigen elektronischen Qualitätsmanagementsystemen (QM-Systemen) verwendet, die zusätzlich deskriptive Statistik in ihre Dashboard-Funktionalität integriert haben. Starke, disruptive Impulse zum Einsatz von künstlicher Intelligenz (KI) und Statistik sind jedoch noch nicht erkennbar.

Die in der Richtlinie enthaltene Prozessdarstellung wird häufig unverändert in Standard Operating Procedures (SOPs) übernommen, aber selten so gelebt. Bleibt es bei der Erstellung von Risikoanalysen und versteht man unter Risikomanagement lediglich die Nachverfolgung von Aktionen, greift das zu kurz. Industrievertreter und Regulierungsbehörden wollen im ICH-Prozess vielmehr die Arbeitsweise durch risikobasiertes Denken und Handeln (Risk-Based Thinking) verändern.

Im Kern geht es um die systematische, betrieblich organisierte Entscheidungsfindung als Prozess. Dies ist verbunden mit der Beschaffung von Daten und dem Aufbau von Kompetenz, Alternativen darzustellen und zu bewerten. Diese Organisationsaufgabe wird in diesem Artikel näher betrachtet. Das Zusammenspiel von Risikokenntnis und Organisationskompetenz wird in einem einfachen Vierfelder-Modell dargestellt. Daraus lassen sich Gründe für bisherige Misserfolge erkennen und Strategien ableiten. Für jede der 4 Kombinationen wird erörtert, welche Möglichkeiten Methoden bieten, die heute mit dem Etikett „Advanced Data Science“ oder „künstliche Intelligenz“ versehen sind.

Als Diskussionsbeitrag soll hier gezeigt werden, dass diese Technologien Potenzial haben. Organisationen könnten dadurch agiler werden und die Risikoscheu der Akteure überwinden.

Organisation von Risikomanagement im Betriebsalltag

Seit über 20 Jahren ist Risikomanagement ein Thema in der pharmazeutischen Industrie. Trotz vieler Versuche tut man sich in der Praxis schwer, es systematisch als Managementsystem zu verankern. Risikomanagement ist fester Bestandteil im Bereich der Wirkstoffherstellung, u. a. auch aufgrund von Haftungsfragen im Zusammenhang mit Arbeitssicherheits- und Umweltschutzgesetzen. Man hat auch den Eindruck, dass unter dem Stichwort „Business Continuity“ Risikomanagement intuitiver und systematischer betrieben wird – vor allem in der Informationstechnik (IT) und im Supply Chain Management.

In der Pharmakovigilanz ist die Sicherstellung der IT-Verfügbarkeit im QM-System regulatorisch verankert [2]. Zusammen mit „Periodic Benefit Risk Evaluation Reports (PBRERs)“, die an Behörden übermittelt werden müssen, ist man in diesem Bereich ebenfalls auf einem höheren Niveau.

Im Bereich der klinischen Entwicklung gibt es kleinere Fortschritte [3,4]. Noch liegt der Fokus beim Auditieren von Studienzentren. Er ist weniger auf Fehlervermeidung ausgerichtet. Die Abarbeitung endloser Corrective-And-Preventive-Action (CAPA)-Listen vermittelt eine trügerische Sicherheit.

Im GMP-Bereich wurde die etwas formalistische Anwendung bei der

Qualifizierung von Gebäuden und Anlagen mit dem validen Argument kritisiert, dass bei der Berechnung von Risikokennzahlen (RPN) viel „Bauchgefühl“ [5a] mitspielt, dies in letzter Konsequenz Projekte unnötig verzögert und die Kosten in die Höhe treibe [5b].

Die Qualitätssicherung bei der Herstellung und Kontrolle beschränkt sich im Wesentlichen – wie erwähnt – auf die Anfertigung von FME(C)A-Berichten. Einmal gemacht und dokumentiert genügt das den meisten Verantwortlichen. Diese Kritik ist harsch, trifft jedoch den Kern des Problems. Zudem werden Risikoanalysen oft benutzt, um fragwürdigen Entscheidungen bei der Beurteilung von Abweichungen den vermeintlich wissenschaftlichen Segen zu geben. Jesper und O'Donnell haben die „7 Sünden“ bei der Implementierung zusammengefasst [6]. In der Summe bleibt das Risikomanagement so in vielen Organisationen hinter seinen Möglichkeiten zurück.

Die Implementierung einer Strategie zur Nutzung von Chancen und Reduzierung von Risiken in einer Organisation ist kein Hexenwerk. Es geht darum, im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems einen Prozess zu definieren, der den Informationsfluss sowie die Entscheidungsfindung harmonisiert und schließlich eine systematische Herangehensweise sicherstellt [7]. Kernelemente eines solchen Prozesses sind:

- *ein operatives Gremium*, das den Prozess koordiniert.
Auf Englisch könnte man es „Operational Quality & Risk Review Board“ (o-QRRB) nennen. Es genehmigt die zur Umsetzung erforderlichen Ressourcen, legt Verantwortlichkeiten fest, trifft systemrelevante Entscheidungen und kontrolliert den Erfolg.
- *ein Team von Experten* mit einem Risikomanager (englisch: Risk Ambassador).
Diese Gruppe kümmert sich um alle Aspekte zur Beschaffung der

notwendigen Daten und bereitet Entscheidungen vor, sodass sie faktenbasiert getroffen werden können. Das Profil des Risikomanagers wird am besten durch das der Lean/6 Sigma Green- und Black Belts beschrieben. Quality-Assurance(QA)-Manager mit Erfahrungen im Abweichungsmanagement und in der Ursachenanalyse sowie Scrum-Master – wie in der IT-Entwicklung – kommen mit ihrer Ausbildung und Erfahrung infrage. Alle Teammitglieder sollen als „Linking Pins“ zwischen Prozessen und Linienfunktionen agieren. Kenntnisse in deskriptiver Statistik sind hilfreich, auch wenn es oft um organisatorische und weniger um numerisch lösbare Probleme geht. Aspekte von Sicherheit, Qualität, Kosten, Effektivität, Lieferfähigkeit, d. h. Compliance und Performance, kommen in diesen Berufsbildern gleichermaßen zusammen und stehen nicht in einem Widerspruch.

- *eine passende IT-Infrastruktur*, die Datenerfassung und -auswertungen (Stichwort: Business Intelligence) auch in komplexen Lieferketten ermöglicht.

Im Wesentlichen sind dies Enterprise-Resource-Planning(ERP)-Systeme und – falls nicht integriert – zusätzliche elektronische Dokumenten- und Qualitätsmanagementsysteme. Auf diese Weise stellt man auch Datenintegrität sicher (Stichwort: Single Source of Truth). Zu dieser Infrastruktur gehört als Teil einer organisationsweiten Wissensdatenbank auch ein sog. Risikoregister.

Der Vorteil einer solchen Harmonisierung ist, dass wesentliche Entscheidungen, die heute zumeist von getrennt agierenden Gremien, Komitees und sowie *ad hoc* in Krisensitzungen getroffen werden, zusammengefasst werden. Damit sollte eine deutliche Effizienzsteigerung einhergehen – man denke nur an eine Reduktion der jeweiligen Vorschriften, die einzelne Komitees legitimieren und die dahinterliegen-

den unterschiedlichen Prozesse regeln.

Vorausgesetzt, die Organisation delegiert nicht jedes Abweichungs- und CAPA-Problem in dieses „Zentralkomitee“, können die Risikomanager die Organisation so deutlich voranbringen. Risikoüberprüfung und -kommunikation, sonst eher verwaist, erfolgen direkter und werden deutlich erleichtert. Im Qualitätsmanagementsystem sind daher auch klare Vorgaben für einen Eskalationsprozess erforderlich, um nicht ständig fallweise entscheiden zu müssen. Die meisten e-QMS-Plattformen unterstützen die Durchsetzung solcher Regeln.

Aufgabe der Verantwortlichen bleibt es in jedem Fall, die Dokumentation im Risikoregister und die Termineinhaltung sicherzustellen. Dann wird Risikomanagement zur Routine.

Eine breitere Sicht auf künstliche Intelligenz und Data Science

Geht man davon aus, dass die organisatorischen Voraussetzungen, wie oben beschrieben, gegeben sind: Welche Methoden und Verfahren, können den Risikomanagementprozess dann unterstützen? Neuere Konzepte aber auch viele bereits seit Jahrzehnten bekannte Verfahren werden heute mit Begriffen wie „künstliche Intelligenz“, „Predictive Analytics“ und „Advanced Data Science“ neu etikettiert. Es ist daher erforderlich, diese im Kontext von Risikomanagement einzuordnen und zu versuchen, den Nutzen dieser Techniken zu erkennen.

Man nimmt allgemein an, dass künstliche Intelligenz eine Lösung für alle möglichen Probleme ist, speziell für besonders komplexe – im Sinne von: „*Wenn eine Maschine den weltbesten Go-Spieler in die Knie zwingt, muss sie zwangsläufig auch alles andere schaffen.*“ Es wird eine imperative Entwicklung postuliert, die langfristig Menschen mit ihren intellektuellen Fähigkeiten ersetzt.

Manche sehen hier sogar die Möglichkeit, eine höher entwickelte Gesellschaft mit einem objektiven Moralkodex zu formen. Auch Dystopien, die Menschen als Störfaktor sehen, sind bekannt. Unabhängig davon, welcher Idee man nähersteht, gibt dies auf jeden Fall der Philosophie neue Impulse [8,9].

Turings Test [10], um Maschinen intelligent zu nennen, wird heute problemlos bestanden. Natural Language Processing (NLP) ist bereits so weit fortgeschritten, dass es Menschen tatsächlich schwerfällt, Interaktionen auf Anhieb einem menschlichen Gegenüber oder einer Maschine zuzuordnen. Die Frage ist allerdings, ob korrekt ausgeführte Befehle oder überraschende Spielzüge etwas mit Bewusstsein, Vernunft oder gar Ebenbürtigkeit zu tun haben. Dies wird von Precht [8] bestritten. Er fragt zurecht, welcher Zweck hier welche Mittel heiligt.

Eines der ersten Beispiele für übermäßige Erwartungen an die Interaktion zwischen Maschine und Mensch ist das ELIZA-Programm von J. Weizenbaum [11]. Es war in den 60er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts bereits in der Lage „Unterhaltungen“¹⁾ in einem psychiatrischen Kontext zu führen, auf die sich Menschen einließen. Dies gab Weizenbaum zu denken. Vielleicht greift Turings Definition auch zu kurz, denn ein menschliches Defizit ist nicht zwangsläufig ein guter Indikator für Erkenntnisprozesse in Maschinen. Das bedeutet, dass künstliche Intelligenz etwas ganz anderes ist als natürliche.

Unabhängig davon, auf welche Weise eine Maschine Input in Output umwandelt, soll im Folgenden jede „intelligent“ erscheinende Art

¹⁾ Eine sprachliche Ein- und Ausgabe, wie sie heute verbreitet ist, war damals noch nicht möglich. Die Unterhaltungen wurden klassisch mittels Tastatur-Input und Bildschirm-/Drucker-Output geführt. Allerdings gab es damals die Erwartung, den Mangel erfahrener Psychotherapeuten mit ELIZA zu kompensieren.

und Weise berücksichtigt werden, die Menschen oder Organisationen unterstützt, Risiken besser zu managen. Es sollen *alle* Algorithmen, Software oder maschinenbasierte Werkzeuge in Betracht kommen, die Folgendes ermöglichen:

- Analyse und Auswertung großer Datenmengen in einer verstreuten IT-Landschaft von Unternehmen und seiner Partner in komplexen Lieferketten, um faktenbasierte Erkenntnisse zu gewinnen
- Erkennen von Gefahren und Bedrohungen aus allen möglichen Quellen, um rechtzeitig reagieren zu können und einen Kontrollverlust zu verhindern
- Unterstützung des Menschen bei Entscheidungen unter Unsicherheit, insbesondere zur Vermeidung kognitiver Verzerrungen, also Bauchentscheidungen ohne faktische Untermauerungen
- Entwicklung und Anwendung intelligenter Heuristiken (Entscheidungsregeln), um Optionen für Problemlösungs- und Handlungsalternativen zu generieren
- starke Unterstützung der Mitarbeiter bei (geistig) ermüdenden und fehleranfälligen Tätigkeiten, wie bei Batch-Record und Audit-Trail Reviews, welche die Aufgaben auf „Review by Exception“ reduziert.

Diese Liste kann sicher erweitert werden. Entscheidend ist, dass die Grenzen zwischen fortgeschrittener, multivariater Statistik, prognostischen Verfahren (Predictive Analytics) und KI-Algorithmen im engeren Sinne fließend sind.

Dass künstliche Intelligenz jedoch die Verantwortung für Entscheidungen übernimmt, kann aus heutiger Sicht ausgeschlossen werden. Das hat auch damit zu tun, dass Maschinen und Algorithmen (noch) keine juristischen Personen sind. Haftungsrelevante Aspekte und versicherungstechnische Fragen sind also ungeklärt. Selbst wenn eine natürliche Person (Qualified Person, QP/fachtechnisch verantwortliche Person, FvP) letztendlich

die Haftung übernehme – welche ethischen Aspekte sollen hier gelten? [12]

Der Risikomanagementprozess im organisatorischen Kontext

Um besser zu verstehen, wo KI hilfreich sein könnte, soll Abb. 1 den Zusammenhang zwischen Risiken und der Lösungskompetenz einer Organisation aufzeigen. Es wird ersichtlich, dass dies zu einer erweiterten Betrachtung des gesamten Themas führt.

Der *Quadrant I* in Abb. 1 bezieht sich auf Risiken, die mindestens einer Person innerhalb der Organisation bekannt sind und andere Personen mit Problemlösungskompetenz erfordern. Die Akteure müssen zueinanderfinden und das klingt einfacher als es ist. Die Herausforderungen sind seit Jahrzehnten bekannt und persönliche Netzwerke spielen dabei eine wichtige Rolle.

March und Olson beschreiben dies in ihrem Mülleimer-Modell (Garbage Can) [13]: eine Metapher für unabhängige Ströme von Problemen und Lösungen sowie von Entscheidenden und Entscheidungsgelegenheiten. Nur wenn alle 4 Ströme an einem Ort – dem Mülleimer – zusammenkommen, fallen Entscheidungen.

Das operationelle Quality & Risk Review Board (o-QRRB) könnte im Prinzip 2 Ströme abdecken – Entscheidende und Entscheidungsgelegenheiten.

Die schwierigere Aufgabe ist die Verknüpfung von Problemen und Lösungen. In kleinen Unternehmen finden Probleme eher ein Forum und je nach Vernetzung zumeist auch Lösungskompetenz. In multinationalen Unternehmen oder wenn die Lieferkette komplex ist, kann es nahezu unmöglich sein, Einzelakteure länder- und kulturübergreifend miteinander zu verbinden.

Hier könnte ein von KI unterstütztes Expertennetzwerk hilfreich sein. Dies geht über Kollaborationsplattformen (SharePoint®, Microsoft

Teams[®]) oder klassische Experten-datenbanken, in denen Kompetenz und Erfahrung abgefragt werden können, hinaus. Dass Algorithmen hier Unterstützung bieten können, ist von sozialen Netzwerken wie LinkedIn[®] oder XING[®] bekannt. Über Algorithmen können Kompetenzen im Netzwerk bestätigt werden. Scores in einzelnen Kategorien helfen beim Auffinden von Experten weltweit. Innerhalb großer Organisationen können Algorithmen helfen, ohne Firmeninterna nach außen zu tragen. Ein Beispiel dafür ist Star-mind[®]. Basierend auf einem anfänglichen Profil können Fragen an Experten gerichtet werden. Durch das Feedback zur Nützlichkeit von Ratschlägen werden Experten im System priorisiert. KI bietet also eine spezifische Kommunikationslösung an und löst ein organisatorisches Problem.

Einschränkungen sind jedoch erkennbar. Wenn Experten zu oft mit ähnlichen Fragen behelligt werden, lässt das Interesse vermutlich nach. Anfangs noch interessant und begeisternd wird dieser „Service“ dann rasch zur zeitraubenden Nebenbeschäftigung. Verwaiste Firmen-Wikis sind ein Beispiel, wie gut Gemeintes im Alltag versandet.

Experten bei der Stange zu halten, ist eine Sache – ihr Wissen muss aber auch in eine für Maschinen lesbare Form überführt werden. Idealerweise wird es später durch Chatbots mit Spracherkennung zugänglich. Das System muss Wissen und Lösungsansätze ohne eine erneute Anfrage beim Experten anbieten können und einen Wissenstransfer ermöglichen.

Hier hat sich auch der Begriff Expertensystem eingebürgert. Sie analysieren Text und Metadaten und kategorisieren Wissen. Es gibt Beispiele für die Anwendung in Bibliotheken, die noch am Anfang stehen. Diese Systeme helfen Bibliothekaren durch eine automatische Klassifizierung von Inhalten. Auch Anfragen in einem bestimmten Kontext können interpretiert werden [14], was für

Problemlösungen entscheidend sein kann.

Als Beispiel aus dem Gesundheitswesen sind Diagnose- und Therapiesysteme zu nennen. Algorithmen aus dem Bereich „Machine Learning“ können sehr präzise Tomographien auswerten. Hierin sind sie z. T. auch erfahrenen Diagnostikern überlegen und können sogar das Risiko von Fehldiagnosen [15] reduzieren. Ein kaum bestreitbarer Vorteil derartiger Systeme.

In der ICH-Q10-Richtlinie werden Risiko- und Knowledge-Management als „Enabler“ bezeichnet. Eine Organisation muss sich daher so aufstellen, dass sie jeder Zeit in der Lage ist, erkannte Risiken und interne Lösungskompetenz zusammenzubringen. Dies ist durch natürliche Intelligenz oder Datensysteme mit unterstützender künstlicher Intelligenz möglich.

Die Kombination in *Quadrant II* der Abb. 1 bezieht sich auf Risiken, die im Prinzip bekannt sind, aber der Organisation fehlt die Kompetenz zur Problemlösung. So etwas wird zumeist bei Inspektionen erkannt und erfordert eine Verbesserung.

Der Hinweis „... consultancy recommended“ nach FDA-Inspektionen richtet sich an das Management, diese Lücke zu schließen. Es besteht die Notwendigkeit, Wissen von außerhalb auf Personen innerhalb der Organisation zu übertragen, also einen Lernprozess in Gang zu setzen oder zu unterstützen.

Trotz der überwiegend akademischen Ausbildung kann fehlende Lösungskompetenz auch den einzelnen Mitarbeiter betreffen. Mangelnde Erfahrung, Unsicherheit bzgl. regulatorischer Anforderungen und unklare Abläufe können hier zusammenkommen. Man erkennt alle wesentlichen Aspekte, die ein Risikomanagement in Angriff nehmen muss. Das Ziel ist „Organisational Excellence“; dazu gehören:

- die Auswahl, Einführung und Entwicklung von Mitarbeitern durch einen Human-Resource(HR)-Pro-

zess, der systematisch Kompetenzprofile ermittelt und erkannte Defizite bereits bei der Einstellung erkennt und den Schulungs- und Coachingbedarf erfasst (Stichwort: Human Capital Management)

- das Design eines Trainingsprogramms, das Mitarbeiter auf eine risikobasierte, analytische, prozessorientierte und lernbereite Denkweise ausrichtet
- die Bereitstellung von Inhalten zur Wissensvertiefung – je nach Bedarf mit gedruckten Handbüchern, Beispielen und Checklisten oder online abrufbaren Formaten. Der „GMP-Berater“ ist branchenweit bekannt. KI-Algorithmen kommen hier noch nicht zum Einsatz.
- Werkzeuge zur Recherche mit Algorithmen, die Suchende unterstützen und die Spreu vom Weizen trennen können. Interessant wäre das anderenorts bekannte Verfahren: „[Mitarbeiter], die dies interessiert, wollten auch das [...] wissen“.

Die bekannten Suchmaschinen haben eine erhebliche Bedeutung erlangt. Einfache Stichwortsuchen führen rasch zu ersten Erkenntnissen.

Fehlende Kompetenz aufgrund von Ressourcenknappheit lässt sich kurzfristig fast immer beheben. Es ist das weite Feld der Personaldienstleistungen und Unternehmensberatung.

Gemäß dem Verband Schweizer Personaldienstleister ist der Markt in den letzten 10 Jahren überdurchschnittlich im Vergleich zum Bruttoinlandsprodukt, an dem die Pharmaindustrie einen bedeutenden Anteil hält, gewachsen. Teilweise mit Spitzen von 17 % über dem BIP-Wachstum. Weitere Details sind in einem Bericht zusammengefasst [16]. Er zeigt, dass künstliche Intelligenz noch keinen breiten Raum einnimmt. Etwa 50 % der Geschäftsführer denken, dass die Digitalisierung die Branche umkrepeln wird; gleichzeitig sind aber zahlrei-

che Projekt dieser Art aus Kostengründen gescheitert.

Nicht definierte oder zu komplexe Prozesse können ursächlich sein. Es wäre sicher verfehlt, zu behaupten, dass GxP-Regularien und ihre zu komplexe Auslegung für fehlende Lösungsorientierung und Innovationsbereitschaft verantwortlich sind. Ganz von der Hand zu weisen ist es allerdings auch nicht. ICH Q10 basiert auf dem ISO-9001-Konzept einer Prozessorientierung, ohne dies explizit zu fordern. Man kann erwarten, dass sich dies in naher Zukunft ändern wird. „Process Reengineering“ ist in anderen Branchen etabliert, in der Pharmaindustrie kommt es eine Berufsgeneration später.

Motor dieser Entwicklung ist die Digitalisierung. Die eingangs erwähnten elektronischen ERP-Systeme erzwingen eine Best-Practice-Prozessorientierung. Diese integrieren als „Software-as-a-Service(SaaS)“-Cloud-Lösungen auch andere an der Herstellung beteiligte Organisationen und minimieren damit die Risiken, die sich durch Organisationsmängel ergeben.

In Verbindung mit ERP-Systemen kommen immer mehr intelligente Algorithmen zum Einsatz, die helfen, Lösungskompetenz zu gewinnen. Beispielsweise bei komplexen Problemen der Bedarfsplanung und Lagerhaltung sowie bei Ablauf- und Warenstromoptimierungen (Eliminierung von sog. Flaschenhälsen). Zu diesem Komplex und den Trends im Bereich der Digitalisierung gibt es umfangreiche Literatur, z. B. [17,18].

Die Kombination in *Quadrant III* der Abb.1 ist im Wesentlichen durch Informationsdefizite gekennzeichnet. Sie bezieht sich auf Risiken, die zuvor nicht erkannt wurden und überraschend auftreten. Denn manchmal sind Probleme gar nicht so richtig fassbar – bleiben irgendwie diffus oder wurden überhaupt nicht erkannt. In Organisationen kann es eine Weile dauern, bis ein Problem als solches thematisiert

wird. Das wurde eingangs durch das Mülleimer-Modell beschrieben. Der Strom von Problemen kann so lange unter dem Radarschirm bleiben. Wie können in einer Organisation bisher unerkannte Risiken rechtzeitig genug entdeckt werden?

Tatsächlich ist der Vergleich mit dem Signal auf dem Radarschirm, das plötzlich auftaucht und als Frühwarnsystem dient, recht passend. Fraglich ist, welchen Bereich man hier absキャンen muss und mit welcher Frequenz?

Aufgabe des Risikomanagements ist es, entsprechende Werkzeuge, d. h. Kontrollmöglichkeiten einzurichten und den Prozess zur Bearbeitung zu definieren. Dazu wäre es wichtig, sich Gedanken zu machen, wie man vielleicht mit Konzepten aus einem Bereich zu Fortschritten in anderen kommt.

Ein Beispiel dieser Art wäre die Pharmakovigilanz; denn das im GVP-Modul IX beschriebene Signalmanagement [18, Module IX] mit dem dahinterliegenden Prozess eines systematischen Screenings des inneren und äußeren Umfelds, der Dokumentation in einer Datenbank und Einleitung von Maßnahmen nach einer Signalvalidierung („*Yes, we have a problem*“) sind ein solches Konzept. Es könnte eine wichtige Rolle im Rahmen des Risikomanagements der Pharmaindustrie spielen und müsste über die Produktsicherheit hinaus erweitert werden.

Auch wenn es absolut Unvorhersehbares geben kann; so lassen sich die Risiken in der pharmazeutischen Industrie doch überwiegend in folgenden – manchmal überlappenden – Kategorien verorten:

- Patientenrisiken im Zusammenhang mit gemeldeten oder aufgespürten Nebenwirkungen (s. o.)
- Qualitätsrisiken, oft aufgrund von chemischen bzw. biologischen Verunreinigungen sowie der Stabilität des Produktes
- Risiken, die die Lieferfähigkeit betreffen und die gerade in komplexen, globalen Lieferketten lange verborgen bleiben können

- Compliance-Risiken, die bei Audits und Inspektionen identifiziert werden und möglicherweise behördliche Aktionen nach sich ziehen

Darüber hinaus gibt es noch die oft separat behandelten allgemeinen Unternehmensrisiken, die – sofern bekannt – unter dem Begriff „Business Continuity Management“ betrachtet werden. Dazu zählen etwa:

- Finanzierungsrisiken, wie zu geringer Cashflow, mangelnde Liquidität oder Debitorenausfall
- Risiken, die die IT-Sicherheit betreffen (s. o.) oder
- Risiken in Bezug auf das „Intellectual Property“ – also den Informationsschutz bei Entwicklungsprojekten, bei klinischen Studien oder später beim Patentschutz

Aufgabe des erweiterten Signalmanagements wäre es, sowohl strukturierte als auch unstrukturierte Daten zu verarbeiten. Genannt seien hier nur die Anforderungen in den GMP-Kapiteln 1 (Product Quality Review) und 8 (Complaints & Recall). Hier handelt es sich um strukturierte Daten.

In der Pharmakovigilanz muss man auch mit unstrukturierten Daten umgehen, z. B. durch Literatur-, Internet- und Social-Media-Recherchen. Im GMP-Bereich ist dies (noch) kein Thema. Mit einer systematischen Auswertung und Einbindungen in einen zentralen Risikomanagementprozess könnte ein immenser Datenschatz gehoben werden. Derzeit muss man sich auf das Netzwerk der Qualified Persons und entsprechende Kommunikationsvereinbarungen verlassen.

Das ist mitunter schwierig und kaum digitalisierbar. Ganz besonders bei den Generika-Herstellern mit ihren großen Produktportfolios. Dort binden Datenbeschaffung, tabellarische Zusammenstellung und Berichterstattung in der Qualitätssicherung erhebliche Ressourcen; von deskriptiver Statistik ganz zu schweigen. Falls diese Ressourcen nicht vorhanden oder mit unzureichender IT-Unterstützung ausge-

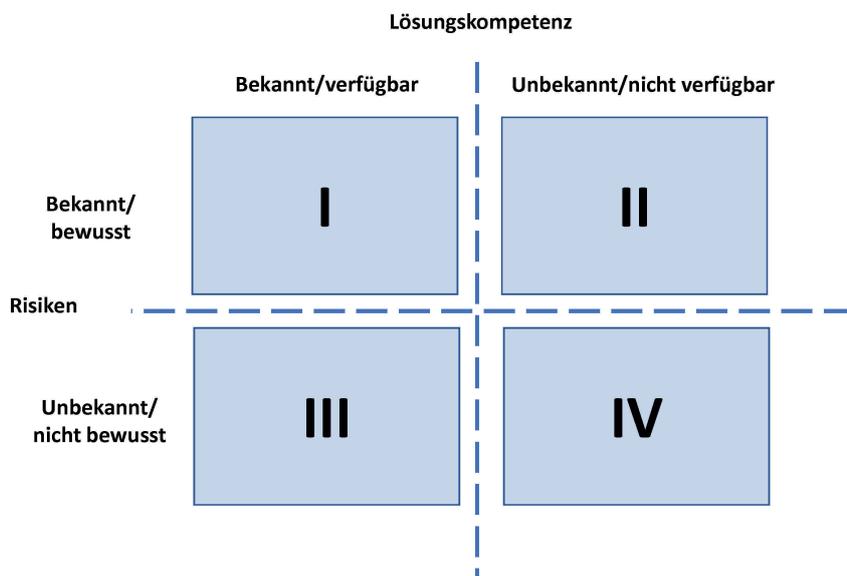


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Risikobewusstsein und Lösungskompetenz von Organisationen (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

stattet sind, können sich hier erhebliche Compliance-Risiken aufbauen.

Man erkennt leicht, welches Potenzial in einem Qualitäts- und Risikomanagementsystem steckt, das von KI unterstützt wird. Gerade dieses Feld (*Quadrant III*, Abb. 1) – latente Risiken, die im Prinzip handhabbar wären, wenn sie nur rechtzeitig bekannt würden – wären für den Einsatz von Algorithmen und künstlicher Intelligenz bestens geeignet. Einige Beispiele sollen hier genügen:

- Schaffung von Cloudlösungen oder gemeinsame Datenpools, die relevante Daten über Programmchnittstellen (Application Programming Interfaces, APIs) aus den ERP-, Laborinformations- und Dokumentenmanagement-Systemen von Partnerfirmen und Dienstleistern einsammeln
- Softwarebots, die Daten aus unterschiedlichen Quellen automatisiert zusammenstellen und einer Auswertung zugänglich machen und so Freigabeentscheide auf verlässlichere Grundlagen stellen:
 - Lieferdokumente, Spektren von Eingangsprüfungen in Lägern
 - Prozessanalysetechnologie (PAT)-Daten aus Prozessen und

- Daten aus elektronischen Batch-Record-Systemen
- Meta-Daten aus unterschiedlichen ERP-Systemen entlang der Lieferketten einzelner Produkte
- Systeme, die in der Lage sind, große Mengen auf Konsistenz (Datenintegrität) zu prüfen, und so sicherstellen, dass diese (multivariater) Statistik zugänglich sind
- Systeme, die in derartigen Datenpools Anomalien entdecken und zumindest mittels „Predictive Analytics“ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Risiko den Stakeholdern zur Kenntnis bringen:
 - automatisierte Audit Trail Reviews in Labor-Informationssystemen (LIMS)
 - Auffälligkeiten bei Statusänderungen in ERP-Systemen
 - Diskrepanzen bei klinischen Versuchen und Laborresultaten
 - Unterstützung von risikobasiertem Monitoring
- Systeme, die Dokumente verarbeiten, Texte übersetzen, nach Stichworten suchen, Grafiken und Bilder erkennen und bewerten können oder in der Lage sind, Berichtsentwürfe, z. B. D8 oder Product Quality Review Reports

zu generieren, Fehler darin zu erkennen und semantische Verbesserungen vorzuschlagen.

Es braucht nicht viel Fantasie, um sich vorzustellen, welches Potenzial KI in diesem Feld haben könnte, zumal, wenn sie gleichzeitig mit einem zentralisiert organisierten Risikomanagement kombiniert wird.

Der *Quadrant IV* in Abb. 1 ist mit Sicherheit der unangenehmste. Bisher unbekannte Risiken treffen auf eine unvorbereitete Organisation. Ein Beispiel aus der jüngeren Zeit ist die Nitrosamin-Problematik in Wirkstoffen. Das Thema hatte alle überrascht und einen enormen Aufwand nach sich gezogen. Vorteile hatten hier nur Firmen, die bereits die notwendige Kompetenz zur Spurenanalytik hatten oder über die organisatorischen Mittel, d. h. über ein Krisenmanagement, verfügten. Dies ist auch ein Beispiel dafür, dass große Schäden oft erst durch die unglückliche Verkettung einiger an und für sich harmloser Einzelumstände zustande kommen. In diesem Fall kam hinzu, dass Organisationen die Lage zunächst falsch eingeschätzt hatten und hofften, mit den allernötigsten Maßnahmen durchzukommen [19].

Eine gesunde Paranoia wäre hier hilfreich gewesen. Jedoch wird es niemals möglich sein – weder durch natürliche noch künstliche Intelligenz –, jegliche Art von Gefahr rechtzeitig zu entdecken und geeignete Gegenmaßnahmen einzuleiten [20].

Hier geht es um eine erweiterte Auswertung großer Datenmengen bzw. Informationen, die in den Kontext operationeller Risiken eingegliedert werden müssen. Mit anderen Worten: um Problemerkennung und Problemlösungsvorschläge bzw. Formulierung von Handlungsalternativen. Dieses Feld ist momentan noch in hohem Maße an menschliche, natürliche Intelligenz gebunden.

KI könnte in diesem Falle aber das allgemeine Problem der sog. kognitiven Verzerrungen beheben. Darüber wurde viel geforscht

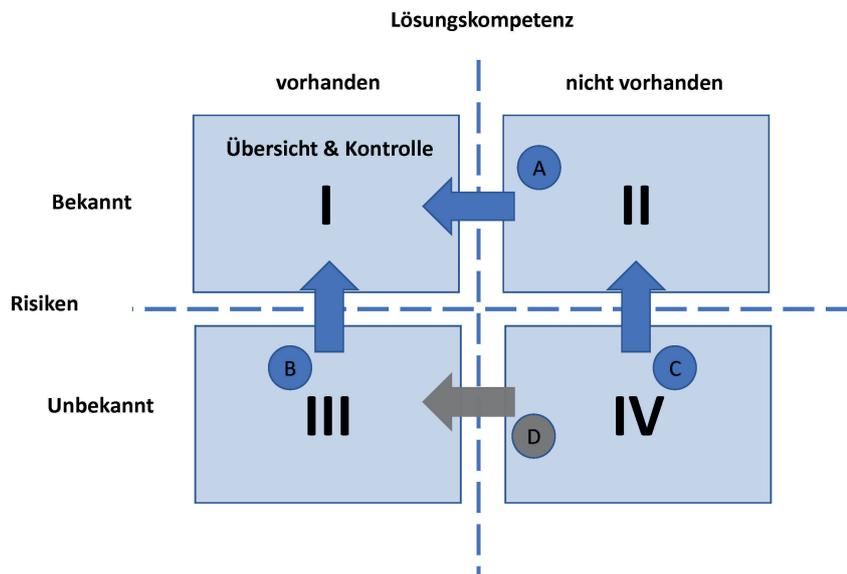


Abbildung 2: KI-Prozesse zur Unterstützung des Risikomanagements in Organisationen.

[21,22]. Menschen kommen in Entscheidungssituation zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen, je nachdem, ob sie über ausreichende Daten verfügen und rationale, faktenbasierte Entscheidungen treffen oder sich auf ihr Bauchgefühl, d. h. sog. Heuristiken, verlassen.

Auf jeden Fall können KI-Systeme unter diesen Bedingungen (bisher unbekanntes Risiko, nicht vorhandene Lösungskompetenz) eingesetzt werden, um Bewegung in die Organisation zu bringen. Beispielsweise könnten sie durch multivariate Korrelationen und Clusteranalysen Risiken bewusst machen, auf Zusammenhänge und Gemeinsamkeiten und ggf. auf Lösungsansätze hinweisen, die vielleicht in einem anderen Zusammenhang gefunden wurden. Für Menschen sind solche Operationen nicht möglich. Deshalb ist „Plot Your Data“ die eiserne Regel in den Analysen- und Kontrollphasen sämtlicher 6sigma-Projekte. Abbildung 2 soll zusammenfassend aufzeigen, welche Strategien im Prinzip erforderlich sind, um den Nutzen eines zentralisierten Managementprozesses zu maximieren.

Bei einer Strategie für *Quadrant I* in Abb. 2 geht es darum, bekannte oder bemerkte Risiken mit ggf. an-

derenorts in der Organisation vorhandener Lösungskompetenz zusammenzubringen und ggf. rasch zu einer Entscheidung zu kommen.

Der Quadrant II in Abb. 2 erfordert die Fähigkeit einer Organisation, Kompetenzlücken in der Organisation möglichst rasch zu schließen, wie es Pfad A andeutet. Sei es durch ein gutes Netzwerk von Personaldienstleistern oder die Fähigkeit, den Wissenstransfer wenn erforderlich rasch zu organisieren: vom externen Experten zum Mitarbeiter und in die Organisation, deren Datenbanken und Dokumentenmanagementsysteme, die zusammen die Basis für die Anwendbarkeit von KI-Algorithmen sind. Intern ist durch Human Capital Management sicherzustellen, dass Kompetenzlücken erkannt oder bei Personalabgang vermieden werden. Essenziell ist ein geeignetes Trainingskonzept, dass durch passende Algorithmen auch Innovationsfreude unterstützt.

Eine Strategie für *Quadrant III* der Abb. 2 lässt sich aus dem Signalmanagement der Pharmakovigilanz ableiten. Signalempfänger sind die Risikomanager, deren Aufgabe es in der jeweiligen Funktion gerade ist, Signale vom Rauschen zu unterscheiden und eine Bearbeitung die-

ser, wie unter *Quadrant I* genannt, anzustoßen. Dies zeigt Pfad B. Hier werden auf kurze Sicht KI-Systeme eine deutlich stärkere Rolle spielen. Der einfache Grund ist die Geschwindigkeit mit der KI hier der natürlichen überlegen ist.

Die Strategie für *Quadrant IV* in Abb. 2 ist, wie sich leicht erkennen lässt, eine Kombination verschiedener Maßnahmen. Signalmanagement ist auf jeden Fall erforderlich, zusätzlich muss dann der Umweg über die Kompetenzerweiterung genommen werden, über die Pfade C und A, damit es zu einer Problemlösung kommt. Der Pfad D ist eher formal bzw. so zu verstehen, dass es Prozessschritte geben muss, die Kompetenzlücken für verborgene Risiken, d. h. im Allgemeinen schließen.

Risikomanagement ist daher auch iterativ und kann nur als Managementprozess sein volles Potenzial entfalten. Aus heutiger Sicht sollte man die Erwartung an künstliche Intelligenz zur Risikominimierung vor allem realistisch einschätzen. Man sollte also nicht zu viel erwarten, sie jedoch mutig dort einsetzen, wo sie wertvolle Ressourcen für Anspruchsvolles und Innovation freisetzen kann. Denn nur so kann der natürlichen Intelligenz Raum verschafft werden, damit Organisationen agiler und damit auch innovativer werden können – im Sinne von: „*Intelligence is what you do, if there is no clue!*“.

LITERATUR

- [1] Runkel F. et al. Anwendung verschiedener Risikoanalysen in der Pharmapraxis. Pharm. Ind. 82 (7), 832–836 (2020)
- [2] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems, EMA/541760/2011; B.11.3. Critical pharmacovigilance processes and business continuity
- [3] Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials, EMA/269011/2013
- [4] Suprin M et al. Quality Risk Management Framework: Guidance for Successful Implementation of Risk Management in Clinical Development. Therapeutic

- Innovation & Regulatory Science 53 (1), 36–44 (2019)
- [5a] Gengenbach R. Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale. Wie eine effiziente, zeitoptimierte Qualifizierung ablaufen könnte – Teil 2. Pharm. Ind. 79 (10), 1348–1354 (2017)
- [5b] Gengenbach R. Qualifizierung 4.0 – Ungenutzte Potenziale. Wie eine effiziente, zeitoptimierte Qualifizierung ablaufen könnte – Teil 1. Pharm. Ind. 79 (9), 1203–1209 (2017)
- [6] Vesper J, O'Donnell K. Current Challenges in Implementing Quality Risk Management. Pharmaceutical Engineering 2016 (6), 73–79
- [7] Finneiser K. Operational Risk Management in Global Supply Scenarios. Pharmaceutical Engineering 2020 (6), 40–48
- [8] Precht R.D. Künstliche Intelligenz und der Sinn des Lebens, Goldmann Verlag (2020)
- [9] Hagen Rudolph. Philosophische Intelligenz entzaubert künstliche Intelligenz; <https://journal.getabstract.com/de/review/philosophische-intelligenz-entzaubert-kunstliche-intelligenz/>
- [10] Turing test, artificial intelligence; <https://www.britannica.com/technology/Turing-test>

- [11] Weizenbaum J. Die Macht der Computer und die Ohnmacht der Vernunft, Taschenbuch Wissenschaft 274, Suhrkamp Verlag (1977)
- [12] Hermann I. Roboter als bessere Menschen. Wie kommt Ethik in die Maschine? Tagesspiegel Causa; <https://causa.tagesspiegel.de/internet/kuenstliche-intelligenz-als-gefahr/wie-kommt-ethik-in-die-maschine.html>
- [13] Cohen M. D., March J. G. & Olsen J. P. Ein Mülleimer-Modell nach Wahl der Organisation, Administrative Science Quarterly. 1972;17 (1):3–4
- [14] Vecera E. Künstliche Intelligenz in Bibliotheken. In: Information, Wissenschaft & Praxis 2020; 71(1) 49–52
- [15] Croskerry P. The Importance of Cognitive Errors in Diagnosis and Strategies to Minimize Them. In: Academic Medicine, August 2003 – Volume 78 (8), 775–780
- [16] Die Personaldienstleister in der Schweiz 2018. Wie sie ticken. Was sie machen. Wo sie sich in Zukunft sehen; https://www.swissstaffing.ch/docs/de/Publikationen/Studien/2018_Studie_die-Personaldienstleister.pdf
- [17] Friedli Th et al. The Pathway to Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry, ECV (2010), 12 ff

- [18] IT-Trends im GxP-Umfeld, Concept Heidelberg (Hrsg.), ECV (2015); insbesondere die Artikel zu Cloudsystemen (28 ff), ERP (39 ff) und SAP (59 ff)
- [19] Beck T, Hüsigen U, Meuser J. Schadensanalyse. Ein Jahr mit dem Valsartan-Störfall. PZ 2019; <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ein-jahr-mit-dem-valsartan-stoerfall/seite/alle/>
- [20] Thamm A. Gramlich M. Borek A. Der ultimative Daten- und KI-Leitfaden: 150 FAQs zu künstlicher Intelligenz, maschinellem Lernen und Daten (englische Ausgabe), Data AI Press, München (2020)
- [21] Kahneman D. Schnelles Denken, Langsames Denken, Siedler Verlag (2012)
- [22] Gigerenzer G. Bauchentscheidungen, C. Bertelsmann Verlag (2007)
- Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 01.03.2021.

Korrespondenz:

Dr. Klaus Finneiser
Unterm Stallen 11
4104 Oberwil (Schweiz)
E-Mail: klaus.finneiser@citycable.ch

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Valentina Krinizki. Verlag: ECV - Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. E-Mail: redaktion@ecv.de. www.ecv.de. Herstellung: rdz GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.

Pharmazeutische Packmittel

Primär-/Sekundärpackmittel · Qualität · Regulatorische Anforderungen



Die überarbeitete und erweiterte 2. Auflage dieses Grundlagenwerks geht auf alle Fragen rund um Pharmazeutische Packmittel ein.

Von den regulatorischen Anforderungen bis hin zum Einfluss von Primärpackmitteln auf die Stabilität eines Arzneimittels. Eigenschaften und Qualitätsanforderungen für die wichtigsten pharmazeutischen Primär-, Sekundär- und Tertiärpackmittel, wie z. B. Hütten- und Röhrenglas, Kunststoff, Elastomere, Aluminium, Faltschachteln oder Papp werden ausführlich erläutert.

Neu in der 2. Auflage:

- Glas-Delaminierung
- Fehlererkennung mittels bildgebender Verfahren
- Verpackung als Kontaminationsrisiko im Reinraum.

Ein nützliches Handbuch sowohl für Berufseinsteiger als auch für erfahrene Praktiker.

Dr. iur. Martin W. Wesch informiert umfassend über die rechtlichen Aspekte bei der Packmittelherstellung und -verarbeitung, bei der Wareneingangskontrolle, der Kennzeichnung bis hin zum aktuellen Stichwort Arzneimittelfälschungen.

Zielgruppen:

- Pharmazeutische und chemische Industrie
- Kosmetikindustrie
- Zulieferindustrie
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Maschinen- und Anlagenbauer
- Landesbehörden / Überwachungsämter

ISBN 978-3-87193-439-1

- 72,76 €
- 2. Auflage 2017
- 456 Seiten, 15,3 x 23 cm, Softcover
- Rimkus F R, Stieneker F

Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.