

QUALITÄTSFORUM GMP OST IN LEIPZIG 2024

Risikobasierte Qualifizierung von Prozessanlagen: Projektvorstellungen & Erfolgsstrategien

AGENDA



- ▶ **VORSTELLUNG MEINER PERSON**
- ▶ **PROJEKTBESTIMMENDE FAKTOREN**
- ▶ **LASTENHEFT**
- ▶ **ZUSAMMENLEGEN VON QUALIFIZIERUNGSPHASEN**
- ▶ **BRACKETING ANSATZ**
- ▶ **ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK**

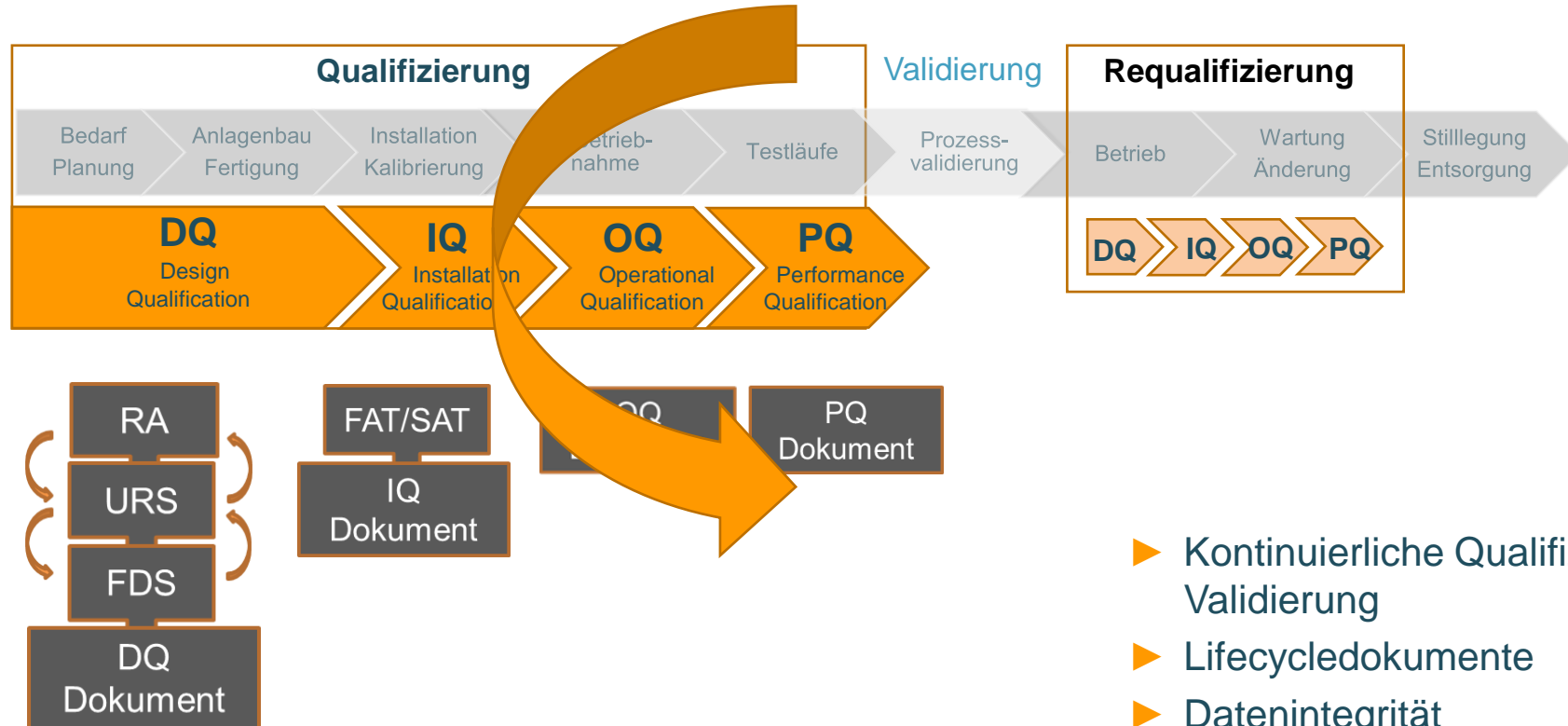
Bisherige Projekterfahrung / Berufserfahrung:

- ▶ Seit November 2017 im Unternehmen
- ▶ 2019 Stellvertretender PL in 2 Projekten, Neubau von Produktionsbereichen Impfstoffbetrieb 8.000 m² und 4.000 m² Produktionsfläche
- ▶ Seit 2020 Senior Experte im Bereich Qualifizierung
- ▶ Ab 2021: PL bei der Anicon Labor GmbH
- ▶ Seit April 2022: IDT Biologika / Umsetzung von 4 Projekten
- ▶ Reinstmediensysteme, CSV Systeme, biotechnologische Prozessanlagen (von Upstream bis Downstream), Standardequipments Labor / Produktion / Lager Logistik

QUALIFIZIERUNG WARUM?

- ▶ Qualifizierungsaufwand ist aufgrund von Behördenanforderungen im Laufe der Jahre massiv gestiegen
- ▶ Welchen Mehrwert hat also Qualifizierung?
- ▶ Nachweis zur Einhaltung der spezifikationsgerechten Produktion pharmazeutischer Produkte
- ▶ **Patientensicherheit!!!**
- ▶ aber Qualifizierung bildet auch Schnittpunkt aller Bereiche in einem Projekt
- ▶ daraus ergeben sich in einem Projekt frühzeitig Problemlösungsansätze, denn Qualifizierung hilft den Prozess zu durchdenken, mögliche bessere Doings zu evaluieren
- ▶ Qualifizierung stets mit Aufwand verbunden
- ▶ Wie kann man also die Qualifizierung so gestalten, dass der Aufwand nicht überhandnimmt, aber eine adäquate Testung unter Einhaltung der Spezifikationen abdeckt?

GRUNDLAGEN



- ▶ Kontinuierliche Qualifizierung & Validierung
- ▶ Lifecycledokumente
- ▶ Datenintegrität
- ▶ Traceability

GRUNDLAGEN



Organisation und Kommunikation

- ▶ Wer ist für was zuständig, insbesondere bei Systemgrenzen Überschneidungen
- ▶ Kommunikation zwischen den einzelnen Funktionsbereichen ist das Wichtigste !!!
- ▶ Bei Meetings und Terminen mit Lieferanten immer Qualifizierung mit einladen, um Einflüsse von Änderungen abzuschätzen

Vertreterregelungen

- ▶ Mindestens einen unterschriebenberechtigten Kollegen in Vertretung
- ▶ Urlaub sollte sich dann nicht überschneiden
- ▶ Und die Personen müssen das auch wissen (!)

VMP ja oder nein?

- ▶ Wann ist groß groß genug?
- ▶ Ein VMP hilft grundlegend auch bei kleinen Projekten die Übersicht zu behalten
- ▶ Zunächst zusätzlicher Aufwand ABER!!! visualisiert direkt Systemgrenzen und sich bedingende Equipments

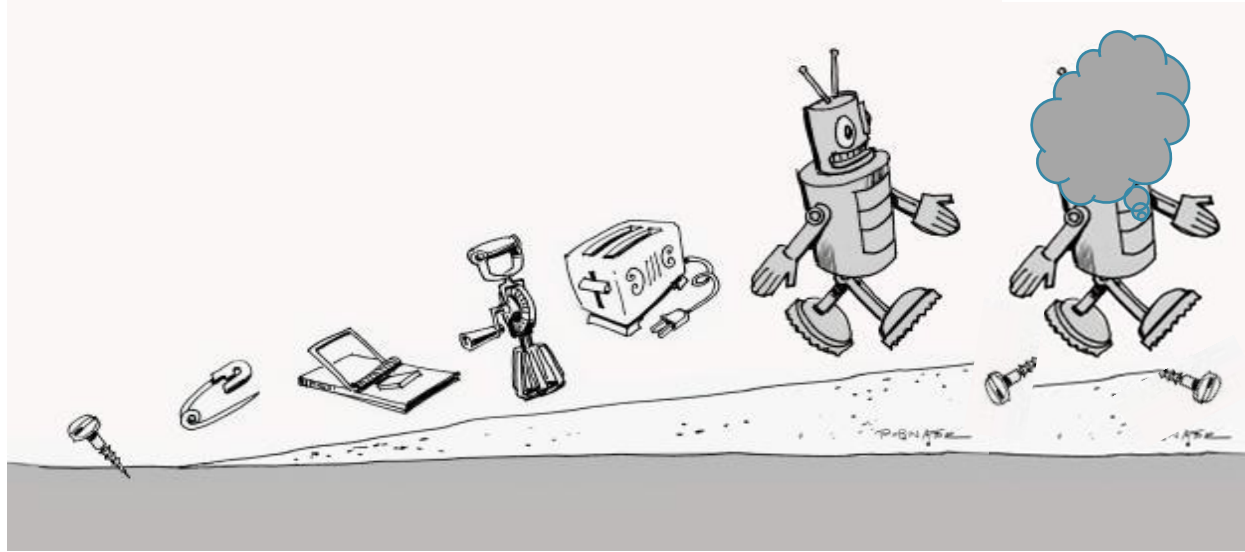
Qualifizierungsstrategien

- ▶ Validierung teilweise gekoppelt mit PQ?
- ▶ Zusammenlegen von Qualifizierungsphasen für Standardequipments?
- ▶ FAT ja oder nein?

Zeit

- ▶ Auch eine Qualifizierung benötigt in der Durchführung Zeit → entsprechend einplanen

Lastenheft



- ▶ **LH ist Lifecycle Dokument!**
- ▶ Anforderungen möglichst genau beschreiben
- ▶ So wenig wie möglich, so viel wie nötig!
- ▶ Immer Qualifizierung bei der Erstellung mit Einbinden
- ▶ Bei Bestellung der Anlage Qualifizierung mit einbinden
- ▶ Wichtig!!! Auch bei der Beauftragung welche Vorgabedokumente benötigt werden!!!
- ▶ Copy-Paste-Fehler bei Geräten vermeiden, selbst bei abteilungsinternen Geräten

Lastenheft – Beispiele aus der Praxis



- ▶ „Anzeige von Fehlermeldungen“
- ▶ „Verwendung spezifikationsgerechten Materialien“
- ▶ „totraumarmes Anlagendesign“
- ▶ „Oberflächenrauigkeit $\leq 0,8 \mu\text{m}$, elektropoliert“ ... was ist wenn ohne Elektropolierung Anforderung erfüllt? Pass oder Fail?

- ▶ Begriffe wie Mindestanforderung, maximal, minimal verwenden → das grenzt Anforderungen nach unten ein und lässt Luft nach oben

Tabelle 8: Hard- und Software-Anforderungen

UR #	Beschreibung Hard- und Software-Anforderungen	Klassifizierung				
		S	GxP	D	B	n
UR-4.7.1	Displaybeschriftung und Benutzeroberfläche des Betriebssystems in Englisch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
UR-4.7.2	Beschreibung der Prozessdaten, Parameter, Fehlermeldungen und Alarme.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
UR-4.7.3	Steuerung und Regelung über SPS/LPS: (optional) Konfiguration der parametrierbaren Hardware (Sensoren/Fühler).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lastenheft – Beispiele aus der Praxis



UR-4.3.14	Benötigte offene und geschlossene Bereiche: <ul style="list-style-type: none"> - Behälter, offen zur Einwaage und Entnahme - Deckel, offen - Kühlmittelkreislauf ... 	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
-----------	--	--------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------	-------------------------------------

Beschriftung und Kennzeichnung						
UR-4.3.22	Kennzeichnung der Einzelkomponenten: Die Beschriftung und Nummerierung muss dauerhaft und vollständig sein (wo möglich geätzt / Festlegung bei SAT).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

UR-4.6.3	Backup und Wiederherstellung nicht erforderlich.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
UR-4.6.4	Reporting-Anforderungen nicht erforderlich.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Dokumentenmanagement



- ▶ Welche technischen Dokumente gibt es / gehen mit Projekten einher?
 - Pflichtenheft
 - Diverse technische Dokumente (R&Is, Schweißdoku, Materialnachweise, etc.)
 - Bedienungsanleitungen
 - Schulungsdoku

- ▶ Wie und wo archiviere ich das Ganze?
- ▶ Was muss alles in die Qualifizierung als Testnachweis?...oder reicht ein Verweis auf den Ablageort?

- ▶ Sollte zu Beginn des Projekts festgelegt werden und projektintern gleich behandelt werden
- ▶ Es bietet sich an diese Dokumente beim FAT zu reviewen und Änderungen / Korrekturen einzufordern
- ▶ Auch gern in Runde 2, 3 oder 4, wenn Dokumente weiterhin fehlerhaft ausgeführt werden

Zusammenfassung von Qualifizierungsphasen



Standardequipment

- ▶ Etabliert ist dieser Ansatz bereits bei Standardequipment
- ▶ Unterschiedliche Möglichkeiten finden in der Praxis Anwendung
- ▶ Zusammenlegen von DQ, IQ, OQ als Standardgerätequalifizierung

Kontra	Pro
<ul style="list-style-type: none">• Wenn Ansatz noch nicht in Vorgabedokumenten etabliert extrem hoher Aufwand → dann aber auch IOQ oder OPQ möglich	<ul style="list-style-type: none">• Weniger Blocking Points, um in nächste Qualifizierungsphase zu wechseln• Geringerer Ressourcenaufwand, da Berichte nicht freigegeben werden müssen• Bei Mappings können OQ und PQ-Messung direkt hintereinander durchgeführt werden• DQ entfällt quasi

Komplexere Produktionsanlagen

- ▶ Zusammenlegen von Qualifizierungsphasen bspw. IOQ oder OPQ
- ▶ Muss risikobasiert in QP oder RA begründet werden warum für diesen Ansatz kein Risiko besteht
- ▶ Insbesondere bei temperaturkontrollierten Anlagen möglich
- ▶ Bei Downstream Anlagen sind die Kosten für Testmaterial sehr hoch, Definition von Placebos schwierig...möglicher Ansatz ist die Testung der Funktionalität in OQ (Wasserlauf), dann Qualifizierungsabschluss und Engineering Lauf als PQ unter Realbedingungen mit anlageninternen Sensoren als Nachweis zu verwenden
- ▶ Achtung: Es ist nicht zulässig, bei baugleichen Anlagen komplette Qualifizierungen entfallen zu lassen!!!

FAT / SAT



Norm ASTM E2500 fordert (2007):

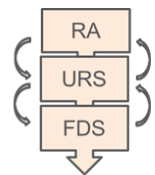
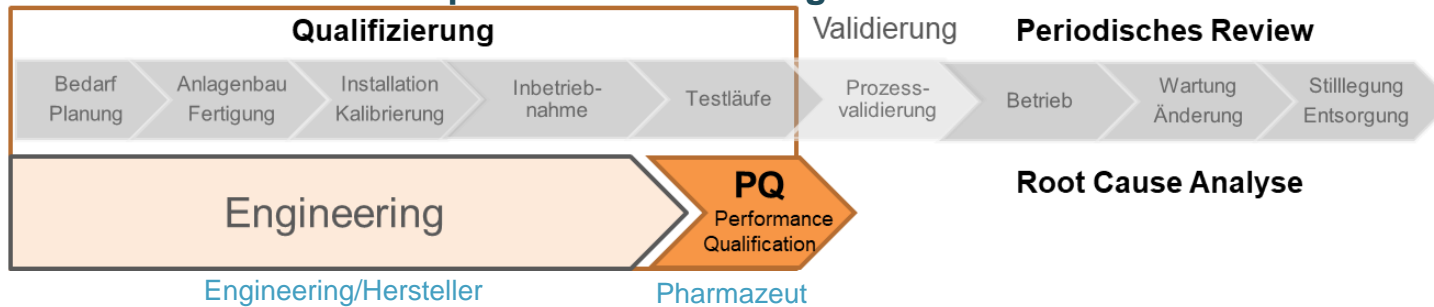
- **Kernpunkte:** Risikobasiertes Vorgehen

Nutzung von Herstellerabnahmen & Tests (FAT, SAT)

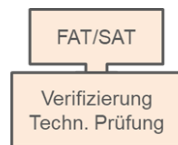
Minimierung von IQ, OQ-Tests

Qualifizierung von Standardausrüstung reduzieren oder durch Lieferantenqualifizierung ersetzen

- **Pharmazeut: Schwerpunkt soll auf PQ liegen!**



Generelle Anforderungen
Funktionale Spezifikationen
Quality by Design



Test- & Qualifizierungsphase

Qualitätssicherung
Akzeptanz & Freigabe

- **Problem:**

Großteil der Qualifizierung kann noch nicht auf Hersteller übertragen werden, da noch Know-How im Bereich Qualifizierung & GMP-Compliance bei den Herstellern fehlt (keine Leitlinien)!

FAT / SAT



PROBLEMLÖSUNG

- ▶ Abstimmung mit Qualifizierungs Scope einzelner Prüfpunkte aus IQ und OQ, damit Tests aus FAT und SAT geleveraged werden können

- ▶ Auch Kommunikation von Qualifizierung zum Lieferant von enormer Bedeutung, insbesondere bei Abstimmung der Testung
 - Bsp. Sprühschattentest während FAT oder SAT?
 - Wird Riboflavin mit der korrekten Konzentration verwendet?
 - Werden Einwirkzeiten gemäß internen Vorgaben eingehalten?
 - Ist das Setup final?, passendes WFI, korrekter Druck des Wasser?

- ▶ Deshalb Kommunikation zwischen Qualifizierung und Lieferanten von sehr hoher Bedeutung

- ▶ Auch ganz WICHTIG: ein FAT und SAT muss auch nicht GMP-relevante Anforderungen abdecken und prüfen bspw. EHSS Themen

Bracketing Ansatz = Gruppierungsansatz



Als Bracketing wird ein risikobasierter Ansatz bei der Prozess- und Reinigungsvalidierung bezeichnet, der es ermöglicht den Validierungsumfang zu reduzieren. Beim Bracketing werden ähnliche Prozess, Produkte bzw. zu reinigende Anlagen zusammengefasst und repräsentative Vertreter der jeweiligen Gruppe ermittelt.

- ▶ Vorgehen kann natürlich beliebig auf verschiedene Sachverhalte angewendet werden, auch in der Qualifizierung
- ▶ Keine Vorgaben / Einschränkungen im GMP-Leitfaden Kapitel I oder II, Annex 15 des GMP-Leitfadens, FDA Validation Guidance
- ▶ Im EU-GMP-Leitfaden im Kapitel Qualifizierung und Validierung unter Punkt 10.25 „bei verschiedenen identischen Ausrüstungsteilen ist es zulässig, wenn risikobasiert begründbar, eine geeignete Teststrategie zu etablieren
- ▶ Verfahren also zulässig, wenn Baugleichheit risikobasiert begründet gegeben ist

Beispiel:

- ▶ Behälterreihe Sanitisierung (Bioburden kontrollierter Prozess)

Bracketing Ansatz = Gruppierungsansatz

- ▶ Acht 4.000 L Kessel in einem Raum, welche gemäß Prozessablauf sanitisiert werden müssen, geplant ist 1 Lauf in der OQ sowie 3 konsekutive Läufe in der PQ pro Kessel, 20 Messpunkte
- ▶ Freimessen vor und nach jedem Lauf, Absperrung der Dampfzuleitungen, Sicherung der MA durch Feuerwehr, Auswertung der Messung; Dauer pro Lauf ca. 2 – 3 h und mind. 3 MA = 12 MA h + Rohstoff Ressource Reinstdampf
- ▶ Grundanalyse risikobasiert, kann dem Vorgehen stattgegeben werden?
 - Vorraussetzungen wären: 100 %ige Baugleichheit
 - ✓ Lage der Dampfports
 - ✓ Gleicher Rohrquerschnitt und gleiches Dampfrohr mit entsprechenden Ventilen
 - ✓ Absolut identische Behälterausführung
 - ✓ Geometrie (etc.)
 - ✓ Gleicher Dampferzeuger
 - ✓ Gleiches PLS
 - ✓ Absolut gleiche Phasensteuerung (etc.)
- ▶ Vorgehen: Risikobasierte Analyse, bei welchem Kessel sollen die 3 konsekutiven Läufe stattfinden?

Bracketing Ansatz = Gruppierungsansatz



- ▶ Kessel mit der längste Rohrstrecke zwischen Reinstdampf Erzeuger und Kessel
- ▶ Man könnte auch den Kessel mit niedrigster Letalität aus OQ Lauf definieren
- ▶ Somit eine Worst-Case Betrachtung
- ▶ Da 2 Läufe (1 x OQ und zum Leistungsnachweis 1 x PQ) je Kessel durchgeführt worden, kein Compliance Verlust und eine saubere Testung der Equipments
- ▶ Weitere Möglichkeiten, den Testaufwand zu reduzieren ist bspw. ein Matrixansatz
→ bietet sich bei Rezepttestungen an

Zusammenfassung & Fazit



Es gilt:

- ▶ Bei korrekter Planung eines Projekts aus Qualifizierungssicht können sehr viel Ressourcen eingespart werden
- ▶ Dies erfordert Know-How und Übersicht
- ▶ Lifecycle-Dokumente wie LHs können und müssen im Projektverlauf angepasst werden, eine saubere Dokumentation hilft in jedem Fall die Übersicht zu behalten
- ▶ Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Qualifizierungsaufwand zu reduzieren ohne Compliance Verlust
- ▶ Denn Qualifizierung ist nicht nur ein notwendiges Übel, sondern hilft Prozess und Anlage zu verstehen und akkurat in Betrieb zu nehmen, sowie dieses Prozedere nachvollziehen zu können (ALCOA!!!)
- ▶ Am Anfang mehr Zeit investieren kann am Ende sehr viel Zeit einsparen

IHR DIREKTER KONTAKT ZU UNS

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Marcus Näther
Senior Experte
Qualifizierung/ Validierung
GxP-Services

Tel.: +49 1512 9265141

E-Mail: mnaether@testotis.de