

Qualifizierung – wer ist der richtige Dienstleister?

Auf das richtige Pferd setzen – Wissen wer was am Besten kann

Leistung aus einer Hand, das Rundum-Sorglospaket, nur einen Verantwortlichen, kompetent muss er sein, günstig, möglichst alle Aktivitäten in die ohnehin schon notwendigen Arbeitsschritte integrieren und natürlich ein Fachspezialist. Ach ja – Unabhängigkeit und Neutralität sind auch gefragt und das hauseigene Qualifizierungssystem muss auch verstanden werden, damit man im Nachhinein nicht ein Dokumenten-Mix hat. Dies sind, auf den Kern gebracht, die Forderungen, die heute von Seiten des pharmazeutischen Herstellers an einen externen Dienstleister gestellt werden, der Qualifizierungsleistungen anbietet.

Nicht selten kommt aber bei Neu- oder Umbauprojekten gerade zum Projektende das böse Erwachen, wenn viele Dokumente fehlen, Unterschriften nicht geleistet wurden, man die Dokumente eben nicht in das eigene System integrieren kann, das eigentliche Verständnis für den gerade so notwendigen Formalismus fehlt oder gar der Anlagenteil als formal qualifiziert bestätigt wurde, nichts aber funktioniert. Nicht ohne Grund schreitet der Betreiber dann letztendlich ein und nimmt die Qualifizierung selbst in die Hand. Liegt es nun tatsächlich an der Unfähigkeit des Dienstleisters oder war es einfach die falsche Wahl? Wer wäre denn der optimale Dienstleister?

Die Anbieter

Schlägt man heute die Fachzeitschriften auf, wirft einen Blick ins Internet oder läuft über Fachmessen, so wird man von

der Fülle der Anbieter für Qualifizierungsdienstleistungen fast erschlagen. Wer aber sind die Anbieter? Da gibt es zunächst die Consultants, beziehungsweise Seminaranbieter. Sie offerieren im Wesentlichen die Beratung, wenn es um das Grundverständnis und die Einführung von Qualifizierungs- und Validierungskonzepten geht und schulen im Bereich der Durchführung. Allgemeine Grundlagen, aber auch sehr spezifische Themen, wie zum Beispiel die Validierung computerisierter Systeme, stehen auf ihrem Programm. Auch der Erfahrungsaustausch mit Behörden und Industrievertretern wird im Rahmen von Kongressen und Workshops geboten. Und zu guter Letzt kann man auch noch sein entsprechendes Ausbildungszertifikat erwerben. Neben den Consultants tauchen dann gerade bei Neubau- oder Umbauprojekten die Generalplaner oder Generalunternehmer auf, die häufig mit der kompletten Dienstleistung aus einer Hand werben. Nicht nur die Abwicklung nach Guter Ingenieur Praxis – von der Machbarkeitsstudie bis zur Realisierung – sondern auch die integrierte Qualifizierung, beginnend mit dem Validierungsmasterplan bis hin zur Begleitung bei der Prozessvalidierung, steht auf dem Programm. Und mancher Anbieter übernimmt auch noch das Facility Management, so dass seine Aufgabe – getreu dem Life Cycle-Gedanken – erst dann aufhört, wenn die Anlage wieder still gelegt wird. Im Zusammenhang damit treten auch immer mehr die Lieferanten von Maschinen, Apparaten und Einzelkomponenten in den Vordergrund. Hatte man im Zulieferbereich bisher vorrangig die Produktqualität im Focus, so hat man mittlerweile gelernt, dass dies alleine nicht mehr ausreicht. Wer heute seine Maschinen, Apparate oder Teilanlagen in

die pharmazeutische Industrie verkaufen will, hat neben dem eigentlichen Produkt auch eine ganze Menge Papier mitzuliefern. Dabei ist die umfassende Dokumentation, wie sie aus Qualitätsnormen oder der Maschinenrichtlinie gefordert wird, schon lange nicht ausreichend. Qualifizierte Komponenten mit den zugehörigen Qualifizierungsplänen, -protokollen und -berichten sind gefragt. Und bei komplexen Teilanlagen, wie beispielsweise Wasser- oder Lüftungsanlagen, reicht die Qualifizierung durchaus bis zur Leistungsprüfung, das heißt, dicht an die Verfahrensvalidierung. Wird nicht neu oder umgebaut sondern stehen Requalifizierung und Revalidierung im laufenden Betrieb an, dann sind die „Qualifizierungsdienstleister“ gefragt, die ausreichend ausgebildetes und erfahrenes Personal zur Verfügung stellen müssen; diese sollen dann integriert in den Produktionsbetrieb die entsprechenden Aktivitäten nach gegebenem Konzept des Anlagenbetreibers ausführen. Anstehende Inspektionen oder Anlagen-Shut Down sind oft Auslöser für einen solch kurzfristigen Bedarf. Hinter den „Qualifizierungsdienstleistern“ wiederum verbergen sich vom Personaldienstleister über kleinere Ingenieurbüros bis hin zu den Generalunternehmern und auch Consultants eigentlich alle Anbieter, so dass heute bereits in Bezug auf Qualifizierung und Validierung fast jeder alles anbietet. Genau dies aber macht die Wahl des richtigen Dienstleisters so schwer und stellt einen vor die Frage – wer ist der Richtige für was?

Anforderungen an die Anbieter

Um diese Frage beantworten zu können, muss man auf alle Fälle das Grundprin-

zip und die Grundforderungen von Qualifizierung und Validierung klar verstanden haben und welche Aufgaben damit verbunden sind. In den Regelwerken wird Qualifizierung und Validierung – vereinfacht ausgedrückt – definiert als „Dokumentierte Beweisführung (engl. documented evidence), dass etwas so ist, wie es nach Vorgabe sein soll“. Folgende wesentlichen Kernaussagen stecken dabei in diesem so harmlos aussehenden Satz:

- Gesprochen wird von Beweisführung und nicht von Prüfung, d. h. es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen vorhergehender Prüfungen bereits ein positives Ergebnis ermittelt wurde und es soll nun nochmals der Nachweis als zusätzliche Sicherheit erbracht werden. Dies kann basierend auf den Ergebnissen der Prüfungen selbst erfolgen, beispielsweise dann, wenn die Prüfergebnisse keinen anderen Schluss zulassen (eine Anlage kann als dicht betrachtet werden, wenn im Rahmen der Inbetriebnahmevorbereitung die Dichtigkeitsprüfung dieses Ergebnis geliefert hat. Im Rahmen der Qualifizierung ist dann lediglich der Nachweis zu erbringen, dass die Dichtigkeitsprüfungen vollständig gemacht wurden und die Ergebnisse in jedem Fall akzeptabel

waren). Es können aber auch eine zusätzliche Worst Case- Betrachtung oder zusätzliche Experimente erforderlich werden (Die Ergebnisse der Probenahme am Auslauf eines Homogenisators sagen noch nichts über seine Leistungsfähigkeit aus, wenn das Produkt bereits homogen eingefüllt wurde. Im Rahmen der Qualifizierung beziehungsweise Validierung ist hier unter Umständen ein Versuch mit einem Marker erforderlich, der zuvor dem Produkt zugegeben wird um einen inhomogenen Zustand zu simulieren).

- Die Vorgaben beziehungsweise Akzeptanzkriterien müssen erfüllt sein. Diese Forderung bestätigt noch einmal mehr, dass Qualifizierung oder Validierung nichts mit Prüfung zu tun hat, denn Akzeptanzkriterien liegen nur dann vor, wenn diese im Rahmen vorhergehender Tests ermittelt wurden. Im Falle der Verfahrensvalidierung stützt man sich hier auf Laborergebnisse überwiegend dokumentiert in Entwicklungsberichten. Bei der Qualifizierung bilden sämtliche Prüfungen, die im Rahmen einer Guten Ingenieur Praxis durchgeführt werden, die Basis, d.h. von der Dokumentenprüfung über Wareneingangsprüfung, Montageprüfung bis hin zu den im Rahmen der Inbetriebnahmevorbereitung und Inbe-

triebnahme selbst durchzuführenden Prüfungen.

- Dokumentierte Beweisführung. Hier ist die Rede von den Qualifizierungs- und Validierungsplänen, -protokollen und -berichten. Dabei handelt es sich eindeutig um zusätzliche, für eine GMP-Anlage spezifische Dokumente, die später insbesondere für den Betreiber wichtig werden, da er anhand dieser Dokumente gegenüber Kunden und Inspektoren den qualifizierten Zustand und die Validität des Verfahrens nachweisen muss. Eine Besonderheit dieser Dokumente ist, dass sie entsprechend den regulatorischen Anforderungen zwingend vom Produktverantwortlichen und dem Verantwortlichen der Qualitätseinheit mit unterschrieben beziehungsweise frei gegeben werden müssen. Die inhaltliche Struktur gerade der Pläne ist heute weitgehend standardisiert und erfordert mindestens die Beschreibung von Verantwortlichkeiten, Vorgehensweisen, Hilfsmitteln, Akzeptanzkriterien, Aufzeichnungen, u.a., wobei sehr häufig in Bezug auf Details auf die Testspezifikationen verwiesen wird, die entweder neu in Standard Arbeitsanweisungen (SOPs) beschrieben werden oder die bereits von Seiten des Zulieferers vorliegen.

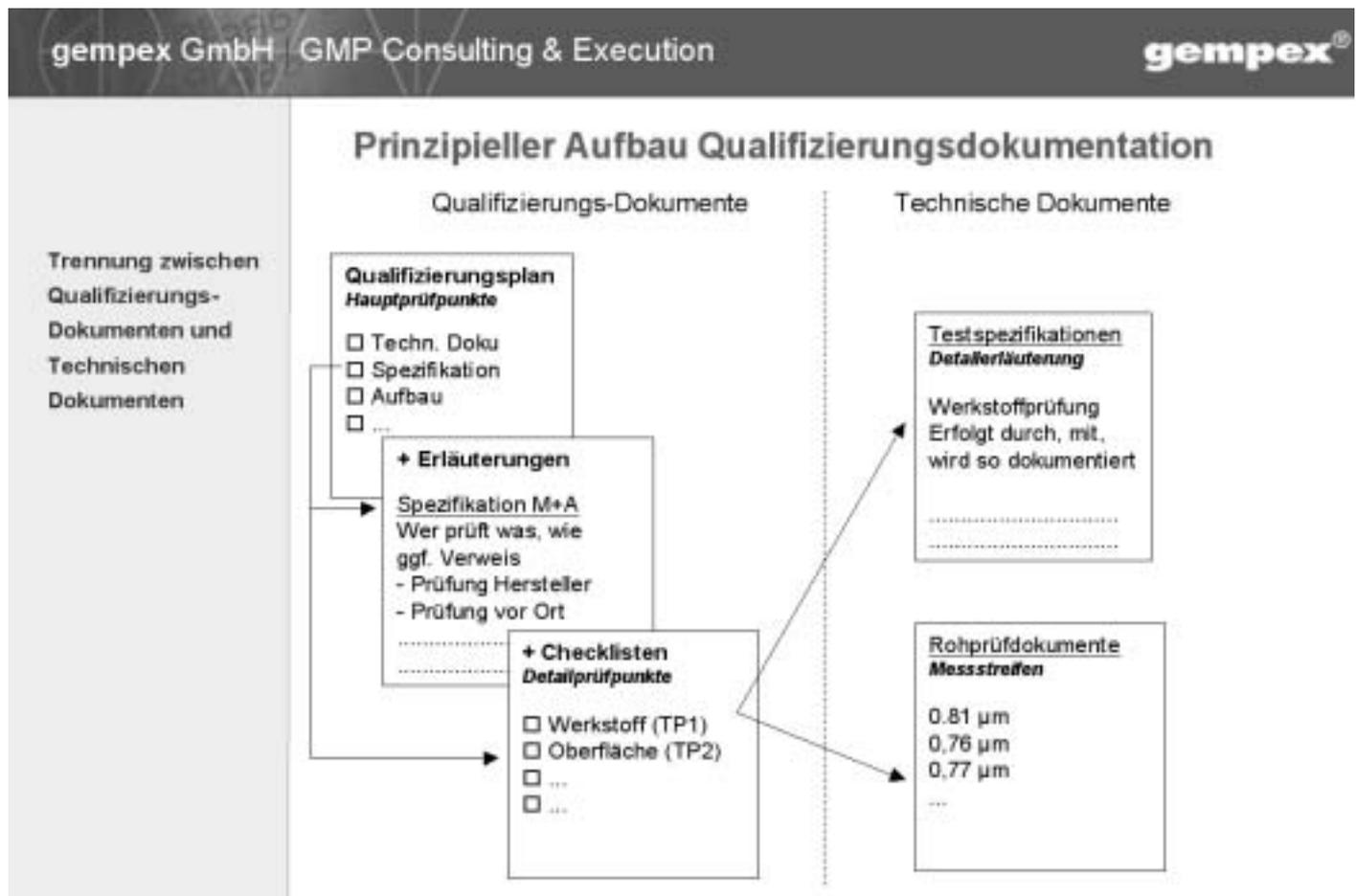


Abb. 1: Aufbau der Qualifizierungs- und Validierungsdokumentation.

Aus diesen Erläuterungen wird klar, dass Qualifizierung und Validierung mit Sicherheit eine zusätzliche und notwendige, regulatorisch geforderte Leistung darstellt, die nicht die vorangehenden Prüfungen ersetzt, sich aber sehr stark auf diese und ihre Ergebnisse stützt. Im Grundaufbau werden durch Auflistung der nachzuweisenden Spezifikationspunkte und Erläuterung der Vorgehensweise in den Qualifizierungs- und Validierungsplänen die Vollständigkeit und der korrekte Ablauf sichergestellt. Die Details betreffend kann dann aber auf alles, was hierfür dienlich und nützlich ist, verwiesen werden (z.B. Laborjournale, Versuchsbeschreibungen, Testspezifikationen, Technische Zeichnungen). Eine Übersicht über den prinzipiellen Aufbau der Qualifizierungs- und Validierungsdokumentation gibt Abb. 1.

Stärken und Schwächen der Anbieter

Zurück zu den Anbietern und der Frage, was nun durch wen geleistet werden kann. Hier ist zunächst zu bedenken, dass sich die Qualifizierung und

Validierung in der Praxis nicht ganz so einfach darstellt, wie man zunächst glauben mag. Die Tücke steckt vielmehr im Detail, wenn es auf einmal um Fragen geht, ob man so einfach einen Qualifizierungsplan bei Änderungen revidieren kann und wie man mit den bisherigen Ergebnissen dann verfährt, wie man den Masterplan handhabt, wenn ein Erweiterungsprojekt hinzukommt, wenn Mängel an einem bereits fertig qualifizierten Anlagenteil auftauchen, die Gesamtqualifizierung aber noch nicht abgeschlossen ist. Ein guter, vor allem aber in der praktischen Umsetzung und auch in Inspektionen erfahrener Consultant ist an dieser Stelle gefragt, der auf bereits erprobte Konzepte zurückgreifen und diese an die Kundenbedürfnisse anpassen kann. Wichtig ist, dass ein solches System auch dann noch gelebt werden kann, wenn die Anlage bereits in Betrieb genommen wurde und im Laufe der Zeit Änderungen eine Requalifizierung oder Revalidierung notwendig macht. Die Tatsache, dass ein solches Konzept auch die Reinigung, das Herstellverfahren und die Analytik abdecken muss, macht es notwendig, dass der Consultant mit der

gesamten Thematik vertraut ist. Ein Komponentenlieferant oder ein Ingenieurunternehmen kann diese Anforderungen unter Umständen nicht immer erfüllen.

Das für Planung und Bau zuständige Ingenieurunternehmen ist aber spätestens dann gefragt, wenn es bei Neu- und Umbauten um die integrierte Qualifizierung geht. Grundvoraussetzung sind klar strukturierte, definierte und gelebte Projektphasen entsprechend einer Guten IngenieurPraxis. Die Festlegung eines Workflows und die Ausdeutung von Haltepunkten und kritischen Schnittstellen zwischen Qualifizierer und Ingenieurunternehmen ist eines der vordringlichsten Aufgaben am Start eines jeden Neu- oder Umbauprojektes. Hat das Ingenieurunternehmen ein eigenes Qualifizierungsteam, so ist sicher die Grundlage für ein reibungsloses Hand in Hand arbeiten gegeben, abhängig von den bereits gemachten Erfahrungen und der hausinternen Koordination. Kritisch zu sehen ist in diesem Falle lediglich die Unabhängigkeit des Qualifizierungsteams. Ein gewisser Interessenskonflikt lässt sich nicht mit letzter Sicherheit ausschließen.

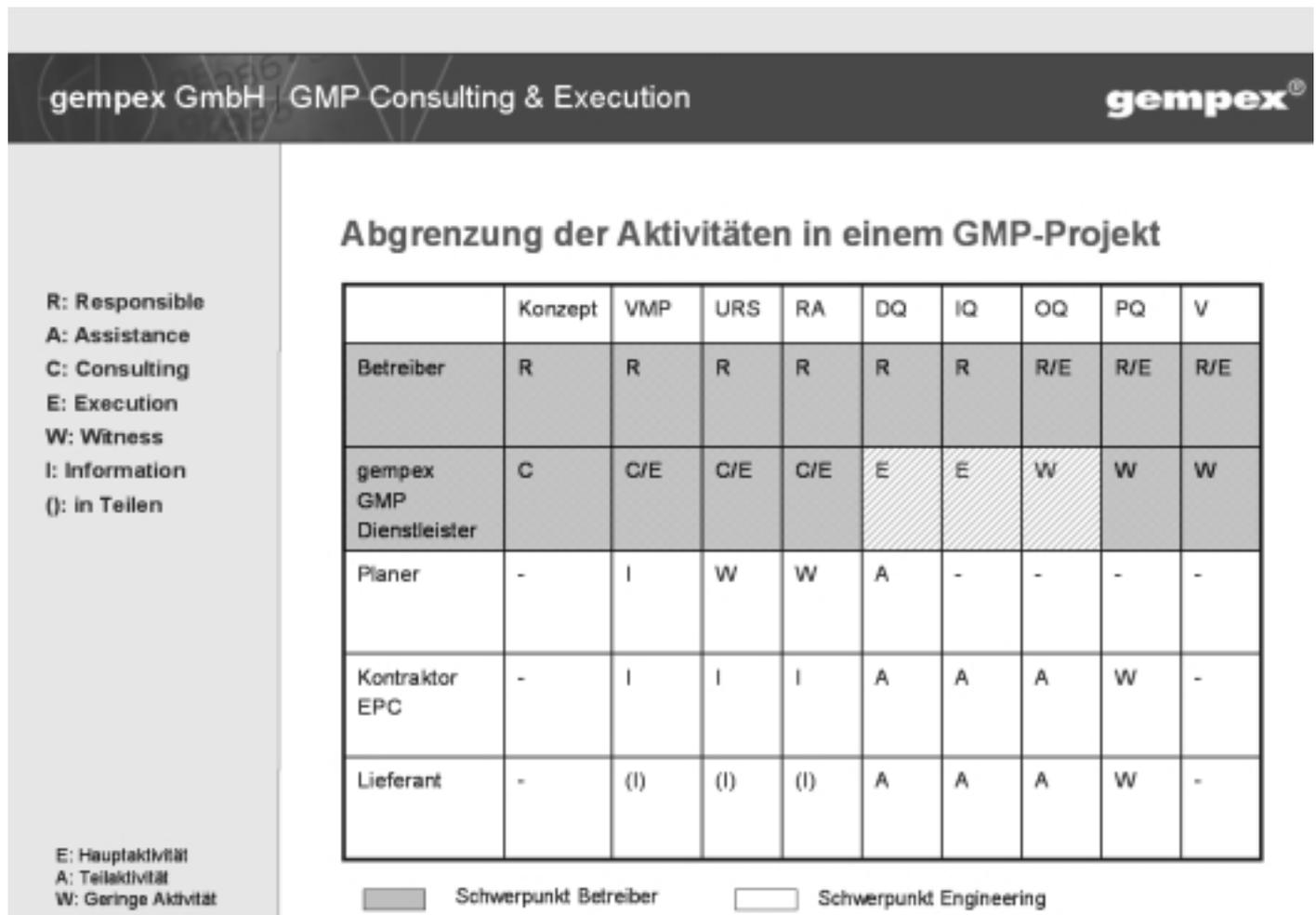


Abb. 2 Leistungsabgrenzung für Qualifizierungsaufgaben in einem GMP-Projekt (Neu- oder Umbau-Projekt).

Unschlagbar, wenn es um die Detailfragen hinsichtlich Spezifikationen und Funktionalitäten geht, ist sicher der Lieferant der jeweiligen Anlagenkomponente. Keiner kennt die Details und die kritischen Punkte besser als er und keiner kann besser die erforderlichen Testspezifikationen erstellen, eventuell auftretende Mängel beseitigen. Auch ist er der Einzige, der zum richtigen Zeitpunkt die richtigen Tests durchführen wird. Ein externer Qualifizierer wäre hier sicher fehl am Platz. Maximal die Begleitung der Tests, wie bei den Fabrikabnahmen (FAT = Factory Acceptance Tests) üblich, macht wegen der Unabhängigkeit Sinn. Der Qualifizierer ist erst dann wieder gefragt, wenn es um die Einbindung der Testdokumentation in das Gesamtsystem geht. Dies kann der Komponentenlieferant im Normalfall nicht leisten, denn dann müsste er ja auch alle Testdokumente der anderen Komponentenlieferanten mit berücksichtigen.

Gerade das Sammeln, Prüfen, Zuordnen und Verwalten der unendlichen Vielzahl unterschiedlicher Testdokumente, Zertifikate, Pläne, Protokolle und Berichte ist im Kontext mit einer erfolgreichen Qualifizierung und Validierung ein nicht zu unterschätzender Aufwand, der nicht nebenher erledigt werden kann, sondern als Minimum einen oder mehrere „Kümmerer“ benötigt. Hier ist der reine Qualifizierungsdienstleister gefragt, der die notwendige personelle und fachliche Unterstützung bieten kann. Der Vorteil ist sicher in der Unabhängigkeit und der Tatsache zu sehen, dass diese Personen sich ausschließlich auf formale Aspekte konzentrieren können, die gerade später, im Falle von Audits, von ausschlaggebender Bedeutung sind. Wichtig ist die Erfahrung mit unterschiedlichsten Qualifizierungs- und Validierungskonzepten, um flexibel auf das jeweilige Kundensystem eingehen zu können. Hier sind Generalisten notwendig, die sich fachlich in den verschiedenen Themenfeldern auskennen.

Die Abgrenzungsmatrix

Welches ist nun die optimale Vorgehensweise bzw. der geeignete Dienstleister? In Abb. 2 wird der Versuch unternommen, für den typischen Fall eines Neu- oder Umbauprojektes die Leistungsabgrenzung der einzelnen Anbieter graphisch darzustellen. Grundsätzlich liegt die Hauptverantwortung in Bezug auf Qualifizierung und Validierung stets beim Betreiber der Anlage (Produktverantwortlicher) unabhän-

gig davon, wer die Dienstleistung erbringt. Er hat nach den GMP-Regeln die Sorge dafür zu tragen, dass diese Aktivitäten vollständig und ordnungsgemäß ausgeführt werden. Für die Einführung eines geeigneten Konzeptes oder die Optimierung eines bestehenden Konzeptes zieht der Anlagenbetreiber wie oben beschrieben einen erfahrenen Consultant zu Rate. Dieser steht idealerweise auch dann zur Verfügung, wenn es um die Erstellung des projektspezifischen Validierungsmasterplans, die Erstellung des Lastenheftes oder die Durchführung von Risikoanalysen geht. All dies sind übergeordnete Themen, die stark auf der Seite des Betreibers liegen und normalerweise schon in sehr frühem Stadium behandelt werden müssen, noch bevor der eigentliche Planer / Kontraktor ausgewählt ist, zumal diese Unterlagen gerade für die Anfrage und Auswahl des Planers / Kontraktors wichtig sind. Dieser erhält, wie auch in Teilen der Lieferanten, den Validierungsmasterplan üblicherweise rein zur Information. Seine Mitwirkung ist erstmals gefragt, wenn es im Rahmen der beginnenden Planung um die erste Überarbeitung bzw. Anpassung von Lastenheft und Risikoanalyse geht, wo er an entsprechenden Durchsprachen teilnimmt. Die Hauptaktivitäten von Planer, Kontraktor und auch von Komponentenlieferanten sind bei Unterstützung der Design-, Installations- und Funktionsqualifizierung zu sehen. Hier werden von den beteiligten Parteien wesentlich die relevanten Planungsdokumente erzeugt und auf Konformität mit den Anforderungen aus dem Lastenheft überprüft. Ebenso werden die individuellen Testspezifikationen erstellt, auf die später in den eigentlichen DQ-, IQ- und OQ-Protokollen verwiesen wird. Schließlich sind auch die Durchführung der individuellen Abnahmetests beim Lieferanten und vor Ort, sowie Eingangs-, Montage- und Inbetriebnahmevorbereitungstests im Verantwortungsbereich der Komponentenlieferanten und des Kontraktors, zumal hiermit auch Garantieleistungen verbunden sind. Die Erstellung der eigentlichen, übergeordneten DQ-, IQ- und OQ-Protokolle, sowie die Einbindung aller Einzeldokumente und Testergebnisse und die Durchführung übergeordneter Qualifizierungsaktivitäten (z.B. Vollständigkeitsprüfung der Dokumentation, As Built-Prüfungen) übernimmt sinnvollerweise der Consultant beziehungsweise GMP-Dienstleister, da er den Überblick über das Gesamtsystem hat. Dieser kann den Betreiber darüber hinaus aktiv bei der

noch anstehenden Verfahrensvalidierung (Herstell-, Reinigungs-, Analysenverfahren) unterstützen, in dem er ihn kompetent berät oder gar die Pläne für die Durchführung erstellt. Kontraktor und Lieferanten können hier, zumindest die gerätespezifischen Leistungskriterien betreffend, oft noch einen hilfreichen Beitrag leisten, vor allem in der Anfangsphase des Anlagenbetriebs.

Der optimale Qualifizierer

Den optimalen Qualifizierer in diesem Sinne gibt es nicht. Jeder der beschriebenen Anbieter macht in seinem Umfeld für die von ihm vorgesehenen Aufgaben Sinn und muss seinen Teil zur Qualifizierung beitragen, um letztendlich ein vertretbares und brauchbares Gesamtergebnis zu erhalten. Ausschlaggebend sind die Fähigkeiten des Einzelnen und die Weitsicht, diese an der richtigen Stelle im Projekt einzusetzen. Grundsätzlich könnte der oben beschriebene Ablauf als ideal bezeichnet werden, d.h., dass der GMP-Dienstleister als temporär verlängerter Arm der Qualitätsabteilung des Betreibers alle übergeordneten Aktivitäten übernimmt und dafür sorgt, dass die im Verantwortungsbereich der einzelnen Gewerke liegenden Detailaktivitäten ordnungsgemäß ausgeführt und am Ende zu einem für Audits zwingend erforderlichen, repräsentativen Ganzen zusammengesetzt werden. Zumindest wurde bei gempex mit dieser Vorgehensweise bereits in einer Vielzahl abgewickelter Projekte sehr positive Erfahrung gesammelt.



► gempex GmbH, Mannheim
Ralf Gengenbach, Geschäftsführer
Tel.: 0621/819119-0
Fax: 0621/819119-40
r-gengenbach@gempex.com
www.gempex.com