

Grundprinzipien einer effektiven und effizienten Qualifizierung

Anregungen für die Praxis – Teil 4: Es wird formal – Abgleich mit den Regelwerken^{*)}

Ralf Gengenbach

gempex GmbH, Mannheim

Zusammenfassung

Dieser Beitrag ist Teil einer 4-teiligen Beitragsserie. In dieser werden in Teil 1 Grundprinzipien, in Teil 2 die Planung, in Teil 3 die Umsetzung und in dem vorliegenden Teil 4 der Abgleich mit den Regelwerken behandelt.

Es besteht sicher Einigkeit darüber, dass nach mehr als 30 Jahren das Thema Qualifizierung eine grundsätzliche Erneuerung, mindestens aber eine deutliche Effizienzsteigerung benötigt. Das hat man sowohl auf Behördenseite als auch in der Industrie erkannt und mit entsprechenden Publikationen und Empfehlungen über die letzten Jahre hinweg reagiert. Auch die hier veröffentlichten Teile 1 bis 3 dieser Beitragsserie nehmen darauf Bezug und sind des Weiteren auf Erfahrungen des Autors begründet mit Vorschlägen, was man besser, einfacher und effizienter machen könnte. Dabei sind diese Vorschläge weder neu, noch sind sie besonders und auch nicht vom Autor explizit erfunden. Es handelt sich um Vorschläge, die bei öffentlichen Veranstaltungen, in entsprechenden Gremien und in Fachartikeln immer wieder diskutiert, in letzter Konsequenz aber nicht durchgängig umgesetzt werden. Das wirft die Frage nach dem „Warum“ auf. Sicher liegt einer der Gründe darin, dass einmal eingeführte und etablierte Konzepte nicht sofort grundlegend, sondern nur in kleinen Schritten geändert werden können. Aber auch diese kleinen Schritte werden häufig nicht gemacht. Und die wahre Ursache scheint wohl auch eher in der Sorge zu liegen, dass Änderungen an einem bestehenden und geprüften Konzept Compliance-Probleme aufwerfen und Bemängelungen bei Behördeninspektionen hervorrufen könnten. Der hierdurch entstehende Schaden würde dann in keinem Verhältnis zum Gewinn durch ein effizienteres Qualifizierungssystem stehen.

Der vierte und letzte Teil dieser Beitragsserie geht daher auf die Frage ein, welche tatsächlichen Risiken bestehen mit Blick auf die geforderte regulatorische Compliance, wenn man das Qualifizierungskonzept effizienter und schlanker gestaltet. Hierzu werden die Verbesserungsvorschläge aus den Teilen 1 bis 3 nochmals kurz zusammengefasst und mit den Forderungen der gängigsten Richtlinien, Regelwerke und Standards abgeglichen.

Abstract

This contribution is part of a 4-part series of articles. Part 1 deals with basic principles, part 2 with planning, part 3 with implementation and part 4 is about comparison with the regulations.

There is certainly agreement that after more than 30 years, the topic of qualification requires a fundamental renewal, or at least a significant increase in efficiency. This has been recognised by both the authorities and the industry and has been responded to over the last few years with appropriate publications and recommendations. Parts 1 to 3 of this series of articles, which are published here, also refer to this and are also based on the author's experience with suggestions as to what could be done better, simpler and more efficient. However, these suggestions are neither new, nor special, nor explicitly invented by the author. They are suggestions that are discussed repeatedly at public events, in corresponding committees and in specialist articles, but are not implemented consistently in the final analysis. This raises the question of the “why”. Certainly, one of the reasons lies in the fact that once introduced and established, concepts cannot immediately be fundamentally changed, but only in small steps. But even these small steps are often not taken. And the real cause seems to be more likely to be the concern that changes to an existing and tested concept could raise compliance problems and could cause complaints during inspections by the authorities. The resulting damage would then be out of all proportion to the gain from a more efficient qualification system.

The fourth and last part of this series of articles therefore deals with the question of what actual risks exist with regard to the required regulatory compliance if the qualification concept is made more efficient and leaner. To this end, the suggestions for improvement from parts 1 to 3 are briefly summarised again and compared with the requirements of the most common guidelines, regulations and standards.

^{*)} Teil 1 dieser Serie s. Pharm Ind. 2020;82(1):62–71. Teil 2 dieser Serie s. Pharm Ind. 2020;82(4):452–460. Teil 3 dieser Serie s. Pharm Ind. 2020 (7):837–848.

Wesentliche Vorschläge für eine effiziente Qualifizierung

Fasst man die bisherigen Ausführungen zusammen, so lassen sich die wesentlichen Verbesserungsvorschläge für eine effizientere Qualifizierung wie folgt herausstellen:

1. Man sollte bei der genutzten Terminologie ganz klar unterscheiden zwischen „Testen“, „Verifizieren“ und „Qualifizieren“. Dabei geht es nicht um bloße Wortklauberei. Es geht hier um die konkrete Frage, was wird beim „Qualifizieren“ anders oder mehr gemacht als beim „Testen“ oder „Verifizieren“. Nur wenn das eindeutig festgelegt ist, kann man auch eindeutig und sauber abgegrenzt unterscheiden zwischen dem, was Ingenieuren und dem, was der Qualitätseinheit zugeordnet wird. Betrachtet man „Testen“ als die eigentliche Prüftätigkeit, „Verifizieren“ als eine Prüftätigkeit gegen ein vorgegebenes Akzeptanzkriterium und „Qualifizieren“ als detailliert dokumentiertes „Verifizieren“ unter Kontrolle der Qualitätseinheit, so ist bereits mit der Wortwahl eine eindeutige und saubere Trennung möglich zwischen rein ingenieurtechnischen Prüfungen (Verifizierungen) und besonders qualitätskritischen Prüfungen (Qualifizierungen). Diese eindeutige Trennung sollte sich wie ein roter Faden durch alle weiteren Aktivitäten ziehen.
2. Man sollte in Verbindung mit der eindeutigen Terminologie auch in Bezug auf die Dokumentation eine klare Unterscheidung vornehmen. Für Verifizierungstätigkeiten, also Prüftätigkeiten der Ingenieure, reicht im Allgemeinen eine einfache, oft in Form von Checklisten oder bearbeiteten technischen Unterlagen geführte Dokumentation aus. Es ist selbstredend, dass gewisse Grundregeln einer Guten Dokumentationspraxis befolgt werden müssen (z. B. Verifizieren mit Datum

und Unterschrift, unauslöschliche Stifte, eindeutig nachvollziehbare Korrekturen). Eine detaillierte, formalisierte Prüfbeschreibung – individuell getrennt nach technischen Systemen mit Plan und Bericht – ist hier wohl als überzogen anzusehen. Prüfabläufe und Vorgehensweisen finden sich eher in Ingenieurhandbüchern oder in den spezifischen Projekt- und Qualitätsplänen. Bei der Qualifizierung hingegen ist der Formalismus ein wesentliches Element, das sicherstellt, dass geforderte Tätigkeiten systematisch und vollständig durchgeführt werden und die Durchführung nachvollziehbar dokumentiert ist. Es erfordert die Überwachung durch die Qualitätseinheit und damit die Prüfung und Freigabe entsprechender Qualifizierungspläne und -berichte.

3. Man sollte die Dopplung von Testdurchführungen so weit wie möglich vermeiden und, wo immer sinnvoll, in Qualifizierungsdokumenten auf bereits von Ingenieuren durchgeführte Verifizierungen verweisen. Dies gilt insbesondere für „übliche“ Basisverifizierungen, im Rahmen derer die ordnungsgemäße Installation und Funktion eines technischen Systems bestätigt wird. Damit kann der Großteil der formalen IQ(Installation-Qualification)- und OQ(Operational-Qualification)-Tätigkeiten ohne weiteren Aufwand abgedeckt werden. Lediglich Prozess-spezifische und Produktqualitäts-relevante Prüfungen sollten individuell und detailliert von den zuständigen Experten (Subject Matter Experts, SMEs) unter Kontrolle der Qualitätseinheit ausgearbeitet und kontrolliert durchgeführt sowie die Ergebnisse im Detail bewertet werden. Dabei können bzw. sollten auch und gerade die Experten aufseiten der Systemlieferanten mit ins Boot genommen werden, da deren Know-how oft sehr tiefgehend und wertvoll ist.

4. Man sollte den Aufwand von Anfang an dadurch eindämmen, dass man klar unterscheidet zwischen einer Nutzeranforderung (User Requirement Specification, URS) und einer technischen Spezifikation. Die Nutzeranforderung beschreibt, was man für welchen Zweck haben möchte (*was* und *wofür*), während die technische Spezifikation sich auf die Umsetzung konzentriert (*wie* und *womit*). Die Nutzeranforderungen resultieren aus den zur Herstellung vorgesehenen Produkten, Prozessen, den Anwendungsbe-reichen und Märkten für die Produkte. Sie enthalten wichtige Informationen zu qualitätskriti-

AUTOR



Ralf Gengenbach

startete nach seiner universitären Ausbildung zum Chemieingenieur an der Technischen Universität (TU) Karlsruhe seine berufliche Laufbahn 1987 in der BASF AG, Ludwigshafen. Über 10 Jahre agierte er als interner Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Berater, wobei er neben der Etablierung eines effizienten und kostenorientierten Qualifizierungssystems in zahlreichen Fachaus-schüssen zu diesem Thema u. a. beim Deutschen Institut für Normung (DIN), Verband der Chemischen Industrie (VCI) und der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DECHEMA) mitwirkte. Er war früh in die Ausarbeitungen und Kommentierungen des „Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)“-Dokuments PI006 (Validierung) und des Q7-GMP-Leitfadens des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) involviert. Nach einer weiteren beruflichen Zwischenstation gründete er 2002 die von ihm geführte gempex GmbH, ein internationales GMP-Dienstleistungsunternehmen. Neben zahlreichen Veröffentlichungen, Vorträgen und Vorlesungen hat er sein gesammeltes Wissen u. a. in dem vom Verlag Wiley-VCH herausgegebenen Buch „GMP, Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen“ zusammengefasst.

schen Produkteigenschaften (Quality Critical Attributes, CQAs) und kritischen Prozessgrößen (Critical Process Parameters, CPPs). Die Nutzeranforderungen können bzw. sollten auch auf regulatorisch vorgegebene Schutzkonzepte (z. B. vorgeschriebene Reinraumklassen) eingehen, soweit dies aus den Produkten und Prozessen resultiert (z. B. Produkte für parenterale Anwendungen, aseptische Herstellung). Da heute jeder einzelne Punkt einer Nutzeranforderung systematisch und formalistisch in seiner Umsetzung verfolgt wird – Diskussion in der Risikoanalyse, Festlegung von Qualifizierungsmaßnahmen, Nachverfolgung über eine Traceability Matrix –, führt eine zu detaillierte Nutzeranforderung, die jede Schraube und jede Halterung definiert, zu einem immensen und nicht zielführenden Aufwand.

5. Risikoanalysen sollte man mehrstufig durchführen und sich auf die Produkt- und Prozess-spezifischen Risiken konzentrieren. Der Blick sollte auf die Unterscheidung zwischen Standard- und individueller Lösung gerichtet sein. Während Standards mit üblichen Methoden (z. B. Gute Ingenieurpraxis, Verifizierung) behandelt werden können, sind individuelle Lösungen genauer zu betrachten (z. B. detaillierte Risikobetrachtung, individuelle Qualifizierung). Standards können z. B. in einer ersten groben Risikobetrachtung (Risikoklassifizierung) von vornherein separiert und dann einfacher abgearbeitet werden (z. B. Standardbehälter, Standardlaborgerät). Für Nicht-Standardsysteme kann die weitergehende detaillierte Risikobetrachtung in Form einer Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA, engl. Failure Mode and Effects Analysis) durchgeführt werden, muss es aber nicht zwingend. Nicht immer ist ein detailliertes Nummernsystem zielführend, manch-

mal lenkt es vom eigentlichen Ziel sogar ab.

6. Qualifizierungsdokumente – hier Pläne und Berichte – sollten so einfach wie möglich gestaltet werden. Die Schlüsselbotschaften konzentrieren sich auf: *Wer prüft was, wie und womit, und welche* sind die Akzeptanzkriterien? Ein Plan ist von guter Qualität, wenn eine unbedarfte Person durch reines Lesen weiß, was sie tun muss. Plan und Bericht sind heute bereits idealerweise in einem Dokument abgebildet, das vor und nach der Bearbeitung (Eintrag der Ergebniswerte) unterschrieben wird. Die Unterschriftenanzahl sollte dabei auf das Notwendige reduziert werden.
7. Man sollte sehr scharf unterscheiden zwischen einem technischen Mangel und einer formalen Abweichung. Während ein technischer Mangel in einer einfachen Mängelliste aufgeführt, korrigiert und die Korrektur bestätigt wird, muss eine formale Abweichung analysiert, bewertet und die weitere Behandlung detailliert verfolgt und dokumentiert werden. Die Abweichung erfordert die Beteiligung der Qualitätseinheit. Ein technischer Mangel wird dann zur Abweichung, wenn er im Rahmen der Verifizierung nicht gefunden wird, sondern sich erst in den folgenden Qualifizierungs- oder Validierungsaktivitäten bemerkbar macht.

In den vorangegangenen Beiträgen dieser Serie [1] wurden noch deutlich mehr Möglichkeiten zur Effizienzsteigerung angesprochen. Dennoch sind die hier aufgeführten Themen jene, die den größten Einfluss auf den Qualifizierungsumfang, die damit verbundene Zeit und die Kosten haben. Sie sind übersichtlich in Abb. 1 aufgeführt. Bleibt die Frage, ob diese Vorschläge auch in Übereinstimmung mit den regulatorischen Anforderungen stehen oder ob man Gefahr läuft, dass entsprechend angepasste Konzepte im Rahmen von Inspektionen bemängelt werden.

Abgleich mit den Anforderungen der EU

Die Anforderungen zur Qualifizierung in der EU sind für pharmazeutische Endprodukte maßgeblich beschrieben im Annex 15 des EU GMP Leitfadens [2]. Die wesentlichen Elemente und Zusammenhänge zeigt Abb. 2 in einer vereinfachten Darstellung. Danach sollen Vorgehensweisen und Konzepte zur Qualifizierung und Validierung in einem Validierungsmasterplan (VMP) oder vergleichbaren Dokument behandelt werden. Aktivitäten im Zusammenhang mit Qualifizierungen und Validierungen sollen in Plänen beschrieben, die Ergebnisse in Berichten zusammengefasst und bewertet werden. Diese Dokumente sind von „geeignetem“ Personal zu prüfen und freizugeben, wobei die „Überwachung“ durch die Qualitätseinheit explizit eingefordert wird. Annex 15 enthält alle bekannten Elemente von URS über Design Qualification (DQ), Factory Acceptance Test (FAT)/Site Acceptance Test (SAT) bis hin zur Performance Qualification (PQ).

In Bezug auf die Terminologie, verwendet der Leitfaden die Begriffe „test“, „verification“ und „qualification“, wobei konkret ausgeführt wird:

- IQ als „verification of correct installation“
- OQ als „tests to confirm operation ranges“
- PQ als „tests using production materials or substitutes“

Damit steht die Terminologie des Annex 15 nicht im Widerspruch zu den zuvor gemachten Vorschlägen einer klaren Begriffsdefinition.

In seiner neuesten Fassung nimmt der Annex auch Bezug auf die vom Hersteller durchzuführenden Prüfungen FAT und SAT und gibt explizit den Hinweis, dass in diesem Zusammenhang durchgeführte Tests im Rahmen einer IQ oder OQ nicht mehr wiederholt werden müssen. Es wird also konkret die Möglichkeit des Verweises in der

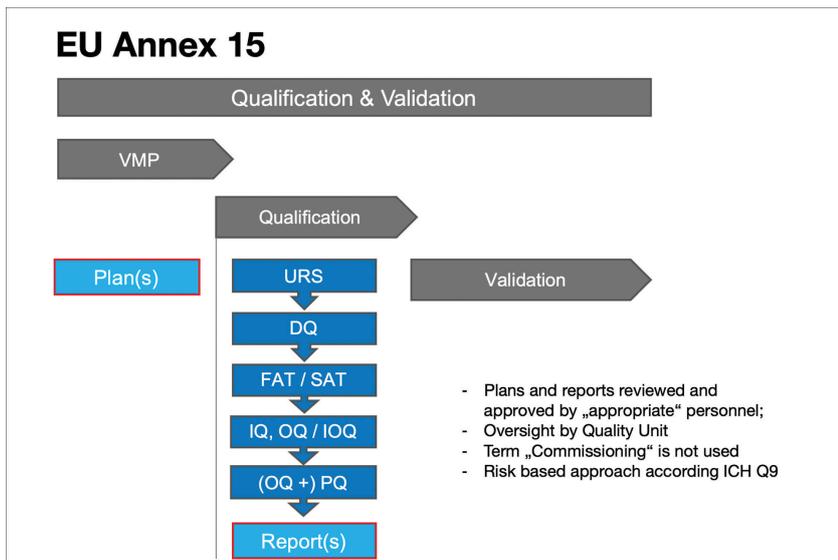
■ **Abbildung 1**

Effiziente Qualifizierung - Schlüsselemente

- Eindeutige Terminologie: testen, verifizieren, qualifizieren
- Verifizierung nach Checklisten, Qualifizierung nach Plänen
- Qualifizierung mit Referenz auf Verifizierung
- URS nicht als Technische Spezifikation nutzen
- Risikoanalyse mehrstufig auf Nicht-Standards fokussiert
- Qualifizierungspläne so einfach wie möglich gestalten
- Technische Mängel nicht als Abweichung behandeln

Schlüsselemente einer effizienten Qualifizierung (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

■ **Abbildung 2**



Qualifizierungskonzept nach EU-Annex 15.

Qualifizierung auf „normale“ technische Prüfdokumente geschaffen. Anforderungen an die Gestaltung dieser technischen Prüfdokumente gibt es keine.

Was die Nutzeranforderungen (URS) betrifft, enthält der Annex 15 auch einen kurzen Abschnitt, in dem ausgeführt wird, dass Spezifikationen zu Ausrüstung, Einrichtungen und Versorgungssystemen in einer URS und/oder in einer Funktionsspezifikation beschrieben sein

sollten. Damit wird hier nicht – wie oben beschrieben – eine klare und eindeutige Trennung der Nutzeranforderungen von Technischen Spezifikationen ausgedrückt. Der Zusatz, dass die Beschreibung auch in Funktionsspezifikationen erfolgen kann, bietet aber zumindest die Möglichkeit, die Trennung nach eigenem Ermessen dennoch vorzunehmen.

Schließlich sei noch ein Blick auf das Thema Risikoanalyse geworfen. Hier spricht der Annex 15 grundsätz-

lich von einem „risikobasierten“ Vorgehen mit Verweis auf den ICH Q9-Leitfaden. Auch die Einbettung in ein allgemeines Qualitäts-Risikomanagement-System sowie die Notwendigkeit zur wiederholten Überarbeitung bereits bestehender Risikoanalysen (Lifecycle Approach) wird angesprochen. Detaillierte Vorgaben macht der Annex 15 weder zu verschiedenen Stufen der Risikoanalyse noch zur Methode. Damit sind dem Anwender alle denkbaren Freiheitsgrade gegeben, solange folgendes Ziel erreicht wird: Qualitätsrisiken, die nicht akzeptabel sind, werden ausgeschlossen oder auf ein akzeptables Limit minimiert. Weiter muss der Umfang der Qualifizierung auf die qualitätsrelevanten Systeme, Eigenschaften und Funktionen gelenkt werden.

Abgleich mit den Anforderungen der USA

In den USA werden Anforderungen zur Qualifizierung und Validierung in dem 2011 neu herausgebrachten FDA Validation Guide [3] beschrieben. Mit der Ablösung des alten 1987 herausgebrachten Leitfadens wurde das Konzept, welches unter dem Haupttitel „Process Validation“ läuft, gänzlich geändert und in heute gültige 3 Phasen eingeteilt (Abb. 3). So unterscheidet man jetzt die Phasen des Process Design, der Process Qualification und der fortwährenden Process Verification. Das Thema Qualifizierung findet sich dabei in der zweiten Phase.

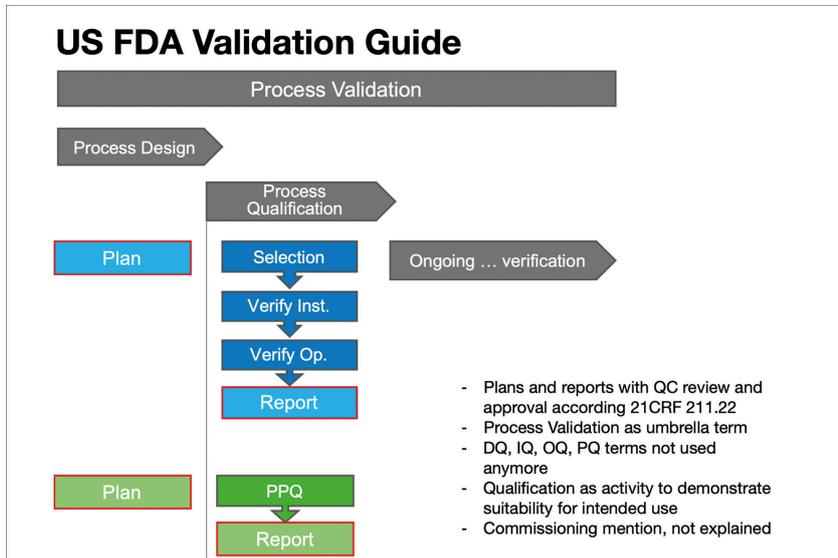
Qualifizierung wird von der FDA beschrieben als „dokumentierter Nachweis, dass Versorgungseinrichtungen und Ausrüstungsgegenstände für den beabsichtigten Zweck geeignet sind und wie gewünscht funktionieren“.

Die weithin bekannten Abkürzungen DQ, IQ, OQ und PQ treten dabei nicht mehr in Erscheinung. Es wird lediglich indirekt darauf abgehoben, indem die Qualifizierungsaktivitäten näher ausgeführt werden als:

- „Selecting ... based on whether appropriate
- Verifying ... correct installation

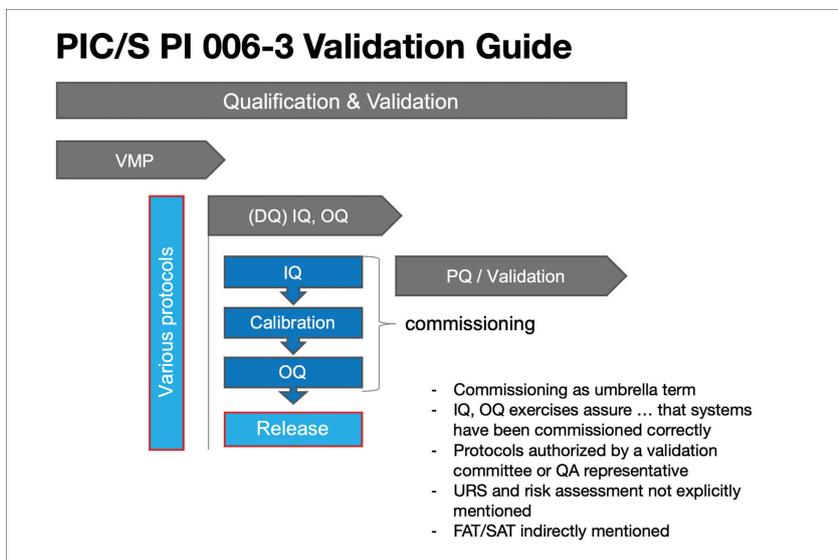
Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

■ **Abbildung 3**



Qualifizierungskonzept nach US-FDA.

■ **Abbildung 4**



Qualifizierungskonzept nach PIC/S PI 006-3.

• *Verifying ... correct operation*

Für Qualifizierungen werden Pläne und Berichte eingefordert, wobei die FDA offenlässt, ob individuelle, systemspezifische Pläne oder ein Gesamtplan für ein Qualifizierungsprojekt erstellt wird. Einige wesentliche Inhaltspunkte zu den Plänen werden wie folgt vorgegeben:

- vorgesehene Studien oder Tests,

- Kriterien zur Bewertung des Ergebnisses (Akzeptanzkriterien),
 - zeitliche Planung der Qualifizierungsaktivitäten,
 - Verantwortlichkeiten der Bereiche und der Qualitätseinheit,
 - Verfahren zur Dokumentation und Freigabe der Qualifizierung.
- Anders als in der EU fordert die FDA zwingend, dass diese Pläne von der

Qualitätskontrolle geprüft und freigegeben werden müssen. Eine reine Überwachung (Oversight) genügt hier nicht.

Diese Regelungen sprechen an keiner Stelle gegen eine Terminologie wie oben vorgeschlagen. Auch hier wird der Begriff der Verifizierung als Prüftätigkeit gegen ein Akzeptanzkriterium verwendet, während der Begriff der Qualifizierung eng mit dem Formalismus der Plan- und Berichterstellung und der Einbindung der Qualitätseinheit verbunden ist. Detaillierte Vorgaben zum Aufbau eines Qualifizierungsplanes gibt es ebenso wenig wie Vorgaben zur Durchführung einer Risikoanalyse. Allerdings wird hier sowohl auf den ICH-Q9-Leitfaden als auch auf die amerikanische Norm ASTM E2476 [4] verwiesen.

Hinweise auf die Einbindung ingenieurtechnischer Aktivitäten (z. B. FAT/SAT) werden in dem Dokument ebenfalls nicht gegeben. Allerdings findet sich an einer Stelle ein Verweis auf die Norm ASTM E2500 [5], die sich intensiv diesem Thema widmet (s. untenstehende Ausführungen).

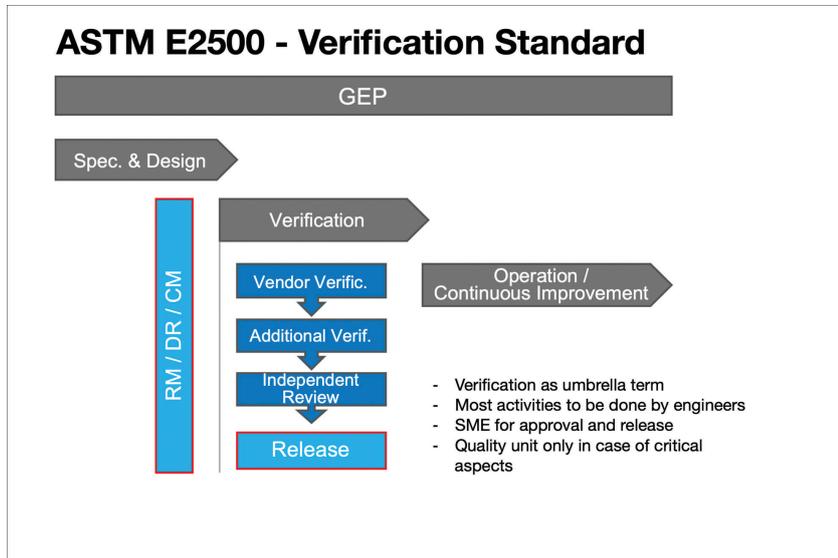
Damit bietet der US-FDA-Validierungsleitfaden maximale Freiheitsgrade in der Umsetzung einer Qualifizierung. Hier wird der Fokus ausschließlich auf das zu erreichende Ziel gerichtet – die gesamte Ausrüstung muss für den vorgesehenen Zweck geeignet sein.

Abgleich mit den Anforderungen der PIC/S

Ein Blick mag sich sicherlich auch in den Validierungsleitfaden des Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) [6] lohnen, der zwar schon älter ist, immerhin aber dem Meinungsabgleich unter den Inspektoren der PIC/S-Mitgliedsstaaten dient.

Aufbau und Terminologie entsprechen hier noch dem traditionellen Schema, wie in Abb. 4 erkennbar. Die Qualifizierung besteht aus den Elementen DQ, IQ, und OQ, gefolgt

■ Abbildung 5



Qualifizierungskonzept nach ASTM E2500.

von der PQ, die bei diesem Dokument nahezu gleichwertig mit der Prozessvalidierung gesetzt wird. Über allem thront der Validierungsmasterplan, dessen Inhalt im Dokument ausführlich beschrieben wird.

Mit Blick auf Begrifflichkeiten wird bei allen Qualifizierungsaktivitäten von der „dokumentierten Beweisführung“ gesprochen, dass das Design den GMP-Anforderungen entspricht, die Systeme korrekt installiert sind und ordnungsgemäß funktionieren. Allerdings taucht hier erstmalig der bei Ingenieuren übliche Begriff des „Commissioning“ auf, der als Überbegriff aller Aktivitäten gesehen wird, die u. a. im Rahmen der IQ und OQ durchgeführt werden. Diese Begriffsverbindung und die Aussagen in Abschnitt 2.5.2 („The concept of equipment qualification is not a new one. Many suppliers have always performed equipment checks to confirm functionality of their equipment to defined specifications, both prior to and after installation.“) zeigen, dass man die Qualifizierungstätigkeiten dicht beim „Engineering“ sieht. Dies wird im weiteren Verlauf noch deutlicher, wenn z. B. die IQ- und auch die OQ-Aktivitäten explizit in der Durchfüh-

rung den Ingenieuren zugeschrieben werden.

Der FAT und der SAT werden nicht unmittelbar angesprochen. Im Abschnitt 5.3.4 „Checking of Suppliers“ wird jedoch festgehalten, dass es Prüfungen beim Hersteller gibt, die nicht zwingend im Rahmen der Qualifizierungsaktivitäten wiederholt werden müssen.

Protokolle werden für die unterschiedlichsten Stufen gefordert, mit der Erwartung, dass diese von den verschiedenen Fachdisziplinen erstellt und von einem Validierungskomitee oder der Qualitätseinheit autorisiert werden. An verschiedenen Stellen wird beschrieben, dass die unterschiedlichen Prüfungen unmittelbar mithilfe der technischen Spezifikationsdokumente und den typischen Rohrleitungs- und Instrumentenfließbildern dokumentiert werden können. Weiter werden die Qualifizierungsprotokolle nicht detailliert.

Die Nutzeranforderung und die Risikoanalyse werden ebenfalls nicht explizit erwähnt. Bei letzterer wird lediglich darauf verwiesen, dass kritische Herstell- und Kontrolleinrichtungen qualifiziert werden sollen.

Auch dieses „Empfehlungsdokument“ lässt also genügend Freiheitsgrade offen und regt die intensive Einbindung der Ingenieure mit ihren Routineaktivitäten geradezu als wichtige Unterstützung in der Qualifizierungsdurchführung an.

Abgleich mit den Anforderungen allgemeingültiger Standards

Wenn auch nicht von regulierender Seite herausgebracht, so geben Normen und Verbandsdokumente doch oft den aktuellen Stand des Wissens und der Technik wieder, weshalb zum Abschluss noch 2 wichtige Dokumente betrachtet werden sollen. Zum einen die Norm ASTM E2500 in ihrer neuesten Fassung [7], die als Antwort auf ein Whitepaper der International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) [8] zum Thema Qualifizierung entstand. Zum anderen die ISPE Baseline „Commissioning & Qualification“ [9], die 2019 neu aufgelegt wurde.

Beide Dokumente sehen die Qualifizierungsaktivitäten sehr eng bei der Technik und nur die wirklich kritischen und freigaberelevanten Aktivitäten in der Verantwortung der Qualitätseinheit. Abbildung 5 zeigt das in der Norm ASTM E2500 vorgeschlagene Grundschema.

Hier dominiert das Thema „Good Engineering Practice (GEP)“, das über dem gesamten Qualifizierungsprozess als wesentliche Grundvoraussetzung gesehen wird. Der Gesamtprozess selbst ist unterteilt in die Phasen „Specification & Design“, „Verification“ und „Operation/Continuous Improvement“. Als gleich wichtig zum Thema GEP werden das „Risk Management (RM)“, das „Design Review (DR)“ und das „Change Management (CM)“ eingestuft, die sich ebenfalls über den gesamten Qualifizierungszyklus spannen.

Von der Terminologie wird hier – etwas ungewöhnlich – der Begriff „Verification“ als Überbegriff für alle

Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten verwendet. Dies schließt auch Commissioning-Aktivitäten mit ein, was jedoch nicht unbedingt im Widerspruch zu den zu Beginn gemachten Ausführungen stehen muss. Denn in der Tat können alle Prüfungen, die gegen ein Akzeptanzkriterium durchgeführt werden, unabhängig vom Zeitpunkt und der Verantwortlichkeit pauschal als Verifikation bezeichnet werden. Die Begriffe bzw. Abkürzungen DQ, IQ, OQ und PQ tauchen in dem Dokument nicht auf.

Eine URS wird in der Norm nicht explizit erwähnt, es wird jedoch auf „Requirements“ allgemein eingegangen und hier insbesondere auf die produkt- und prozessrelevanten Anforderungen, die sich in den CQAs und CPPs widerspiegeln. Der Aufbau von Qualifizierungsdokumenten (hier „Verifizierungsdokumente“ genannt) wird nicht im Detail beschrieben. Jedoch wird darauf verwiesen, dass es grundsätzlich möglich ist und auch empfohlen wird, auf die Dokumente der Systemlieferanten zurückzugreifen, sofern die Lieferanten hinreichend qualifiziert sind. Insgesamt kommt den Lieferanten und den technischen Spezialisten (SMEs) eine bedeutende Rolle zu, da von diesen die gesamte Verifikationsarbeit erwartet wird, während die Qualitätseinheit erst sehr spät ins Boot kommt. Und auch nur, wenn das jeweilige System im Zusammenhang mit „kritischen Aspekten“ zu sehen ist, die die Produkt- und/oder Prozessqualität beeinflussen können.

Das Thema Risikoanalyse wird nur allgemein behandelt. Im Vordergrund steht das Risikomanagement mit Verweis auf den Leitfaden ICH Q9. Es wird hervorgehoben, dass sich das Thema auf den gesamten Lebenszyklus erstreckt und sich insbesondere auf die „Critical Aspects“ fokussieren sollte.

Das ISPE-Dokument zu C&Q legt analog zu dem Normendokument seinen Schwerpunkt ebenfalls auf die Verfolgung einer Guten Inge-

nieurpraxis und die in dem Zusammenhang durchzuführenden Prüfaktivitäten. Hier wird der Begriff „Commissioning“ den Ingenieuraktivitäten zugeordnet, während Qualifizierungsaktivitäten unter die Oberaufsicht der Qualitätseinheit gestellt sind. Der Begriff Verifizierung wird wie zuvor allgemein als Test gegen Akzeptanzkriterien verwendet. Auch die ISPE versucht, die durch die Lieferanten im Rahmen von FAT und SAT durchgeführten Prüfungen sinnvoll einzubinden und Prüfungen nicht unnötig zu wiederholen. Der Umfang der Prüfungen soll in einem C&Q-Plan beschrieben werden, der wiederum auf andere Dokumente und Testpläne referenzieren kann. Von den üblichen IQ- und OQ-Protokollen und -Aktivitäten wird bewusst Abstand genommen, weil man den Anspruch erhebt, in einem mehr zielgerichteten C&Q-Prozess unter Berücksichtigung der Guten Ingenieurpraxis diese Aktivitäten problemlos abdecken zu können.

Das ISPE-Dokument nimmt auch sehr dezidiert Stellung zur URS und beschreibt, was man darunter zu verstehen hat bzw. was eine URS nicht sein sollte. Eine URS sollte gemäß dem Baseline-Dokument produkt- und prozessrelevante Anforderungen enthalten. Sie sollte explizit keine Designspezifikationen aufführen.

Mit Blick auf die Risikoanalyse gibt es von der ISPE das schon länger bekannte und einer Risikoanalyse vorgeschaltete „Impact Assessment“, das jetzt in der neuen Baseline-Fassung deutlich vereinfacht wurde. So unterscheidet man nur noch zwischen „Direct Impact“- und „Not Direct Impact“-Systemen, wobei nur die ersteren einer Qualifizierung unterliegen. Alle anderen Systeme erfahren nur eine technische einfache Prüfung, ausgewiesen als Commissioning.

Das Baseline-Dokument selbst bringt dann eine Vielzahl sehr detaillierter Ausführungsvorschläge, unterlegt mit entsprechenden Mustern und Arbeitstemplates. Diese

sind alle als „Kann“, aber nicht als „Muss“ zu verstehen, weshalb hier auch nicht weiter darauf eingegangen werden soll.

Zu guter Letzt/Fazit

Eine tiefgreifende Analyse der wesentlichen regulatorischen, aber auch der normativen Vorgaben und Empfehlungen zeigt, dass das Thema Qualifizierung recht offen gehandhabt wird und einen weiten Raum zur Interpretation und Umsetzung bietet. In allen Dokumenten wird von Tests, Verifizierungen und Qualifizierungen gesprochen, wobei einheitlich erkennbar ist, dass Qualifizierungen stets die Beteiligung der Qualitätseinheit erfordern. Neuere Dokumente zeigen den klaren Trend hin zur sinnvollen Nutzung und Einbindung von ingenieurtechnischen Prüfunterlagen, um die Dopplung von Prüfaktivitäten zu vermeiden. Einer Guten Ingenieurpraxis und der Nutzung des Lieferanten-Knowhows kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu. Unabhängig davon, wie eine URS formal definiert wird – Fakt ist, dass bei allen technischen Projekten ganz zu Anfang die Anforderungen des Nutzers stehen, die sich aus dem Produkt und dem Prozess sowie aus den zutreffenden regulatorischen Anforderungen ergeben. Diese müssen schriftlich zu einem frühen Zeitpunkt definiert und kommuniziert sein, damit sich alle weiteren Anforderungen und technischen Spezifikationen sinnvoll daraus ableiten lassen. Diese Anforderungen sind dann schließlich mithilfe einer formalen Risikoanalyse auf den Prüfstein zu stellen, wobei es heute eine durchgehende und einheitliche Forderung ist, dass Risikoanalysen im Gesamtkontext eines Risikomanagements zu sehen sind und damit eben keine Einmalaktivität darstellen. Risikobetrachtungen und Risikoanalysen finden in unterschiedlichster Form und in unterschiedlichsten Projektphasen statt, wobei die genaue Methode und

Form frei wählbar ist. Ebenso frei ist man in der Gestaltung von Prüf- und Qualifizierungsdokumenten. Vermehrt wird jedoch darauf hingewiesen, dass es durchaus sinnvoll ist, hier auf übliche technische Prüf-dokumente zurückzugreifen und nicht unbedingt seine eigenen Checklisten zu erstellen, was aufwendig und fehleranfällig ist.

Es gibt im Fazit also nichts von regulatorischer oder normativer Seite, was den Aspekten einer modernen Qualifizierung und somit den Vorschlägen, die in dieser Beitragsreihe gemacht wurden, entgegenstehen würde. Es gibt nichts, was die Furcht vor Compliance-Mängeln begründen und damit nichts, was von einer Konzeptoptimierung abhalten würde. Es liegt also allein in den Händen der Industrie, in den Händen der pharmazeutischen Hersteller, ob sie das Problem einer komplizierten, kosten- und zeitintensiven Qualifizierung als kritisch genug

einstufen, um hier etwas in Richtung „Vereinfachung“ zu unternehmen. Wenn es auch nach 30 Jahren beim Status quo bleibt, kann das Problem überbordender Anforderungen in Wirklichkeit nicht so groß sein, wie es oft dargestellt wird. Und sollte es doch so groß sein, dann bleibt nur, es mit den, dem alten Goethe zugeschriebenen Worten auszudrücken: „Erfolg hat drei Buchstaben: TUN.“

LITERATUR

- [1] Gengenbach R. Grundprinzipien einer effektiven und effizienten Qualifizierung – Teil 1 Grundprinzipien. Pharm Ind. 2019;82(1):62–71. – Teil 2 Auf die Planung kommt es an, Pharm Ind. 2020, 82 (4):452–460 – Teil 3 Es geht los – die Umsetzung, Pharm Ind. 2020;82(7): 837–848.
- [2] EudraLex, Volume 4, EU GMP Annex 15, gültig seit Oktober 2015.
- [3] Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, US FDA, January 2011, Rev. 1.
- [4] ASTM E2476-09 “Standard Guide for Risk Assessment and Risk Control as it Impacts the Design, Development, and Ope-

ration of PAT Processes for Pharmaceutical Manufacture”.

- [5] ASTM E2500-7 “Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment”.
- [6] Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation, PIC/S PI 006-3, September 2007.
- [7] ASTM E2500-13 “Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment”, Mai 2019.
- [8] A Whitepaper on Risk-Based Qualification for 21st Century, ISPE International Society for Pharmaceutical Engineering, 9 Mach 2005.
- [9] ISPE – Baseline Commissioning and Qualification Vol. 5 (2nd edition), 2019.

Korrespondenz:

Ralf Gengenbach
gempex GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim (Germany)
e-mail: Ralf.Gengenbach@gempex.com