

# Computer-System-Validierung im Rahmen der Qualifizierung automatisierter technischer Systeme

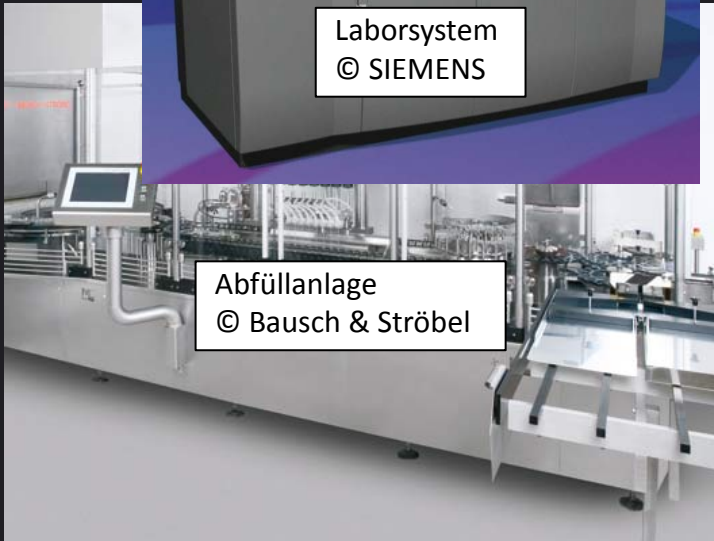
Präzisionswaage  
© METTLER TOLEDO



Laborsystem  
© SIEMENS



Abfüllanlage  
© Bausch & Ströbel



CSV und deren Integration in Qualifizierungsprojekten hängt von der Art des zu qualifizierenden Systems und vom Grad der Automatisierung ab. Im Allgemeinen geht es um folgende Stichworte:

- Qualitätsprojektplan und Validierungsablaufplan (Diese Begriffe sind in der CSV-Welt gebräuchlich, entsprechen jedoch im Wesentlichen den in der Qualifizierung gebräuchlichen Masterplänen)
- Risikoanalyse als Neuerung in GAMP 5
- Designqualifizierung (DQ) mit dem Abgleich zu Lasten- und Pflichtenheft
- Change Control
- FAT- und SAT- Dokumentation inkl. deren Einbindung in eine übergeordnete Qualifizierung
- Installations- und Funktionsqualifizierung (IQ und OQ)
- Traceability Matrix
- 21CFR Par 11

## Qualifizierung ⇔ Validierung: Eine Frage des Standpunktes

### 1. Process-Owner ⇔ Project-Owner

- Process-Owner    ⇒ definiert und betreibt den Prozess    ⇒ Definition Group    ⇒ Validierung
- Project-Owner    ⇒ realisiert ein technisches Projekt    ⇒ Execution Group    ⇒ Qualifizierung

### 2. Knowledge-Owner

Welches Wissen		Wer hat es	Wie weit geht seine Verantwortung
Technology Knowledge	Funktionalität Hard- und Software	Elektro-Ingenieure Maschinenbau-Ingenieure	qualifizieren technische Anlagen in der Regel bis Abschluss OQ
Process Knowledge	Verfahren, Methoden	Pharmazeuten Pharma-Ingenieure	qualifizieren Gesamtsysteme (MMM) ⇒ (PQ)
		Biologen, Laborleiter	validieren Prozesse oder Methoden ⇒ (PV, MV)
Diagnostic Knowledge	Diagnosen, Therapien	Mediziner	wenden Geräte mit validierten Prozessen und Methoden an

### 3. Handover: Mit welchem Status wird ein technisches System typischerweise an einen Betreiber übergeben?

- Pharmazeutische Produktionsanlage    ⇒ z.B. Ansatzsystem    ⇒ Abschluss OQ
- Laborsysteme    ⇒ z.B. Autoanalyser    ⇒ Abschluss PQ oder (Standard-)PV
- Medizintechnische Anlagen    ⇒ z.B. CT    ⇒ Abschluss PV, MV (ready to use)

## Project Quality Plan

“The good news is that this is not something which a project manager devises. It is usually the role of ITQA (IT Quality Assurance). The bad news is that you unfortunately need to deliver it!”

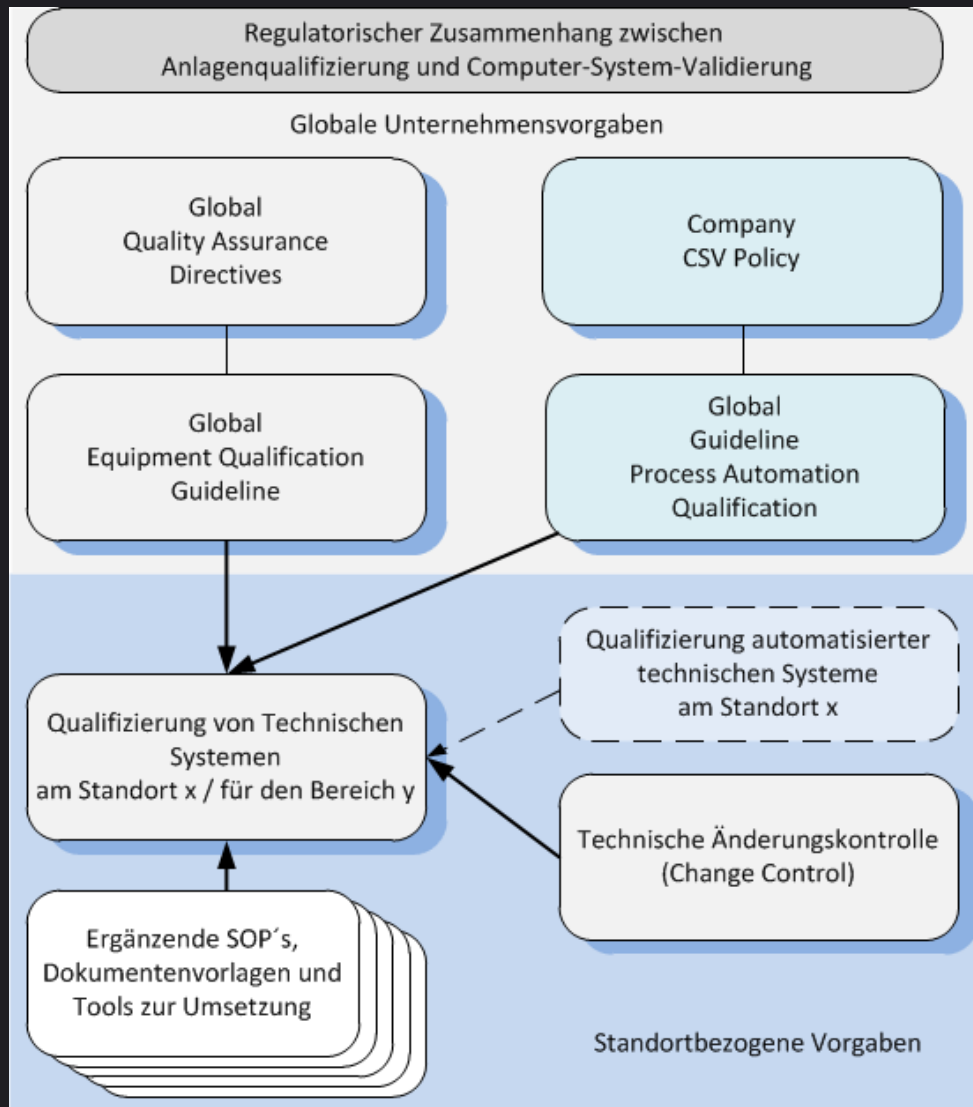
© Susan de Sousa: <http://www.my-project-management-expert.com>

Herstellausrüstungen für pharmazeutische Produkte werden qualifiziert, seit es GMP-Richtlinien gibt. Aus diesem Grund haben alle pharmazeutischen Hersteller schon vor vielen Jahren mehr oder weniger komplexe Qualifizierungssysteme etabliert und ständig aktualisiert.

Diese Qualifizierungssysteme beinhalten autorisierte Verfahren zur Beweisführung über eine fehlerfreie Funktionalität dieser Ausrüstungen, unabhängig davon, ob und in welchem Maße diese Funktionalität automatisiert wurde.

Dies ist der Grund dafür, warum die Computer-System-Validierung für automatisierte System heute in der Regel ein integraler Bestandteil der allgemeinen Qualifizierung technischer Produktionssysteme ist.

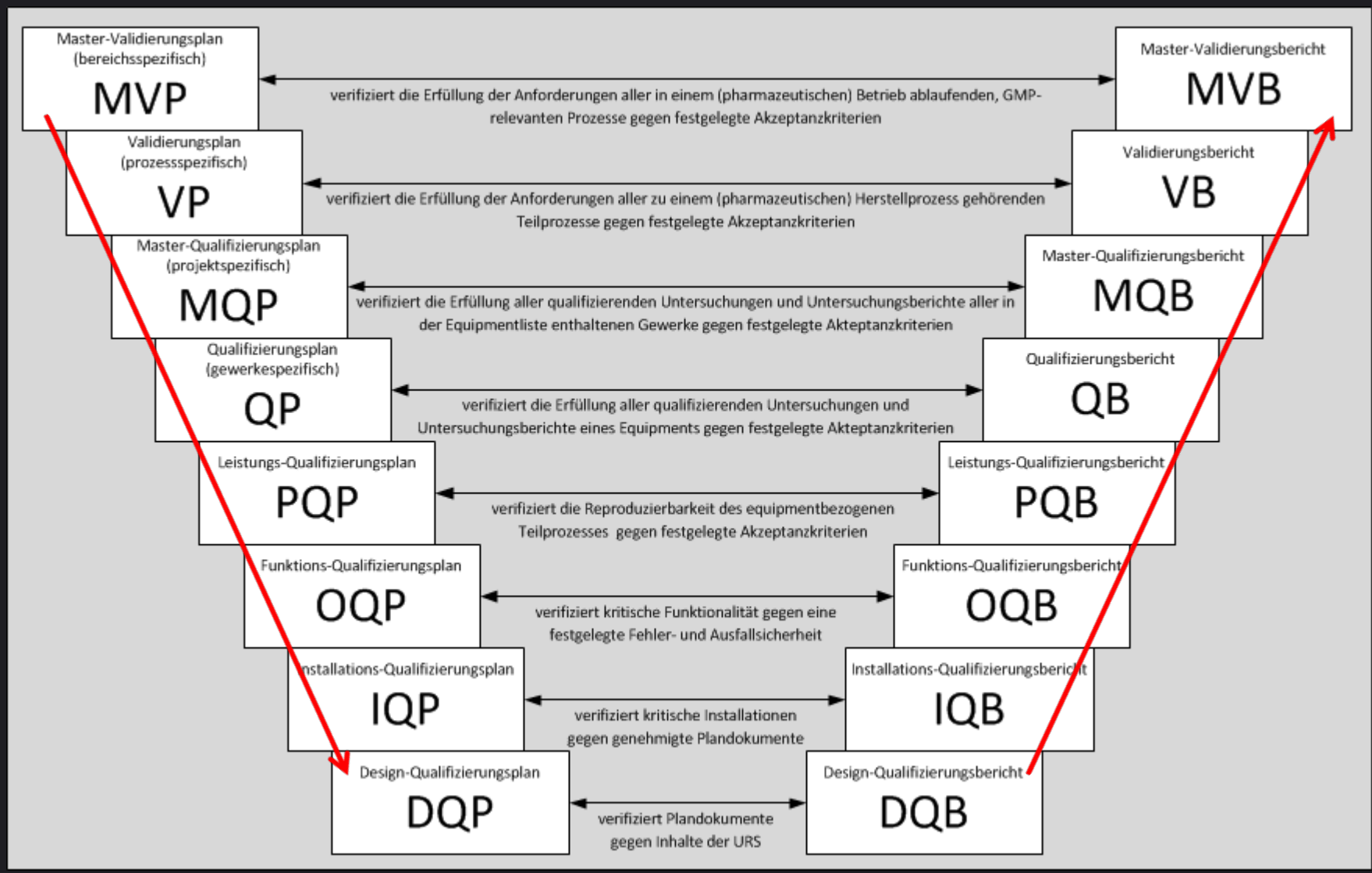
Anders verhält es sich bei Automatisierungssystemen, also reinen Computersystemen wie z.B. MES, die auf den Informationsfluss von und zu automatisierten Produktionssystemen aufsetzen und für die spezielle, weitreichendere ERES-Anforderung gelten. Automatisierungssysteme sind nicht Gegenstand dieses Referates.

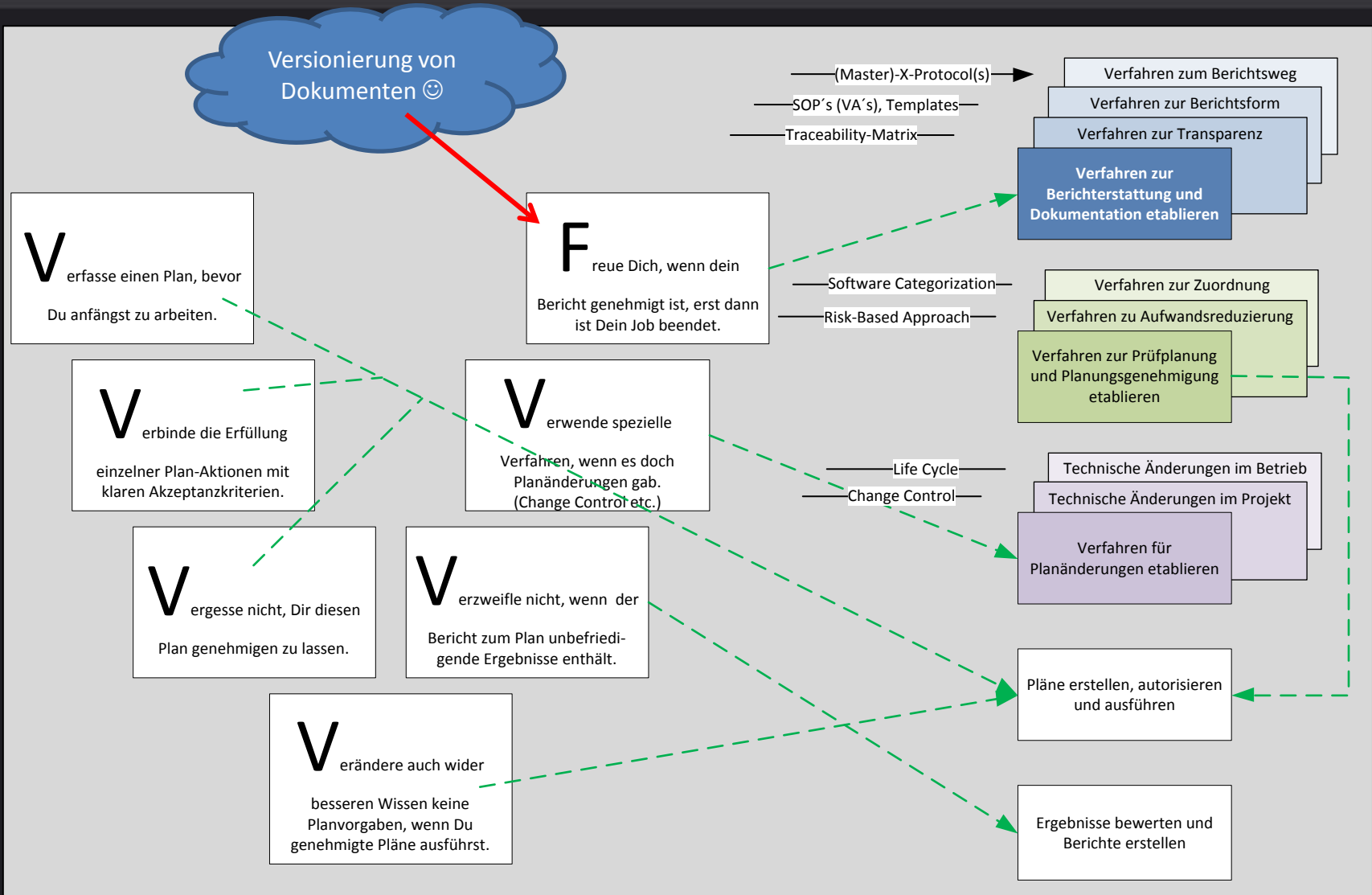


Gamp5 sagt man,  
würde sich nicht mehr  
ausdrücklich am V-Modell  
orientieren!  
Ist das in der Praxis möglich?









# GxP-Bewertung oder Der erste Schritt zur Aufwandsreduzierung

## Typischer Inhalt eines Masterplans

### Inhaltsverzeichnis

1	Ziel und Zweck des Master-Qualifizierungsplans (MQP).....
2	Geltungsbereich .....
3	Allgemeine Organisation, Rollen und Verantwortlichkeiten; Qualifizierungsteam.....
4	Beschreibung des Projektes .....
4.1	Projekthintergrund .....
4.2	Projektumfang.....
5	Risikobewertung.....
6	Risiko-Beurteilung der technischen Systeme (Impact Assessment).....
7	Vereinbarungen.....
8	Durchführung der Qualifizierung .....
8.1	Schulung der Qualifizierungsbeteiligten .....
8.2	Grundlagen der Qualifizierung im Projekt .....
8.3	Layout der Qualifizierungsdokumente .....
8.4	Dokumentenverzeichnis und Dokumentenrevision .....
8.5	Änderungswesen im Projekt .....
8.6	Archivierung der Dokumente .....
9	Organisatorische Maßnahmen für den Lebenszyklus .....
10	Referenzen .....
11	Glossar .....

## Impact Assessment

**Das Impact Assessment beurteilt zunächst alle im MQP aufgeführten technischen Systeme. Es bewertet und legt fest, ob und welchen potentiellen Einfluss jedes einzelne technisches System auf die Produktqualität hat.**

A	Das System hat direkten Produktkontakt oder Kontakt zur Produktbestandteilen oder Primärpackmitteln.
B	Das System kann eine Quelle für Kreuzkontamination sein.
C	Eine inkorrekte Systemfunktion hat direkten Einfluss auf die Produktqualität.
D	Das System erfasst GMP-relevante Batch-Daten.

**Die Systeme können weiterhin entsprechend ihres unmittelbaren Einflusses auf die Produktqualität typisiert werden.**

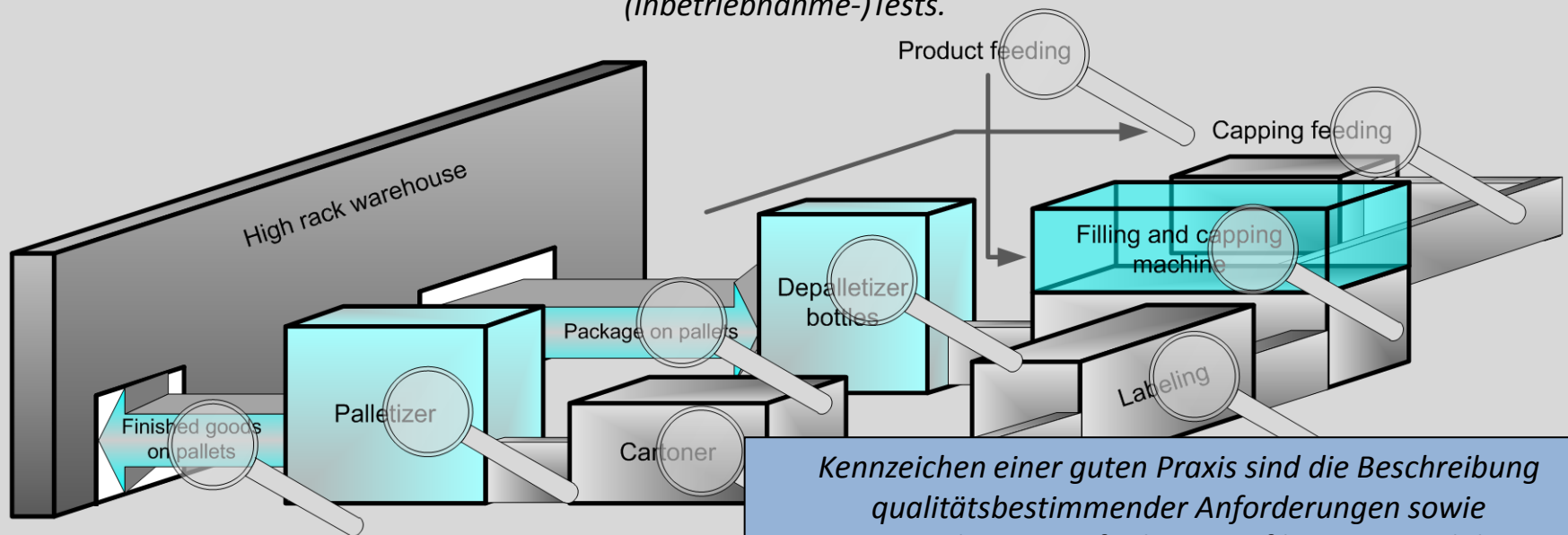
Typ 1	Ein System, welches qualitätsrelevante Funktionen und ggf. auch die zugehörigen qualitätsrelevante Daten liefert, wir hinsichtlich seines Design, seines Aufbaus und seiner Funktion zu untersuchen sein.
Typ 2	
Typ 3	Ein System, welches, wie z.B. eine Laborwaage, für sich genommen keine qualitätsrelevante Funktion besitzt, wohl aber qualitätsrelevante Daten liefert, wir nur hinsichtlich seines Design, seiner Eignung und seines Kalibrierstatus zu untersuchen sein.
Typ 4	Ein hinsichtlich der Funktionsqualifizierung ebenfalls eingeschränkter Aufwand gilt für z.B. Sortiervorrichtungen, welche außer dem Kontakt zu Primärpackmitteln weder eine qualitätsrelevante Funktion haben noch qualitätsrelevante Daten liefern.

Gamp5 sagt man,  
würde jetzt den  
risikobasierten Ansatz  
präferieren!  
Was bedeutet das?

GEP = Gute Engineering-Praxis:

Vorweg eine Begriffsbestimmung:

*GEP beschäftigt sich mit der Zuverlässigkeit technischer Systeme und mit der Qualität ihrer Planung, Realisierung und (Inbetriebnahme-)Tests.*

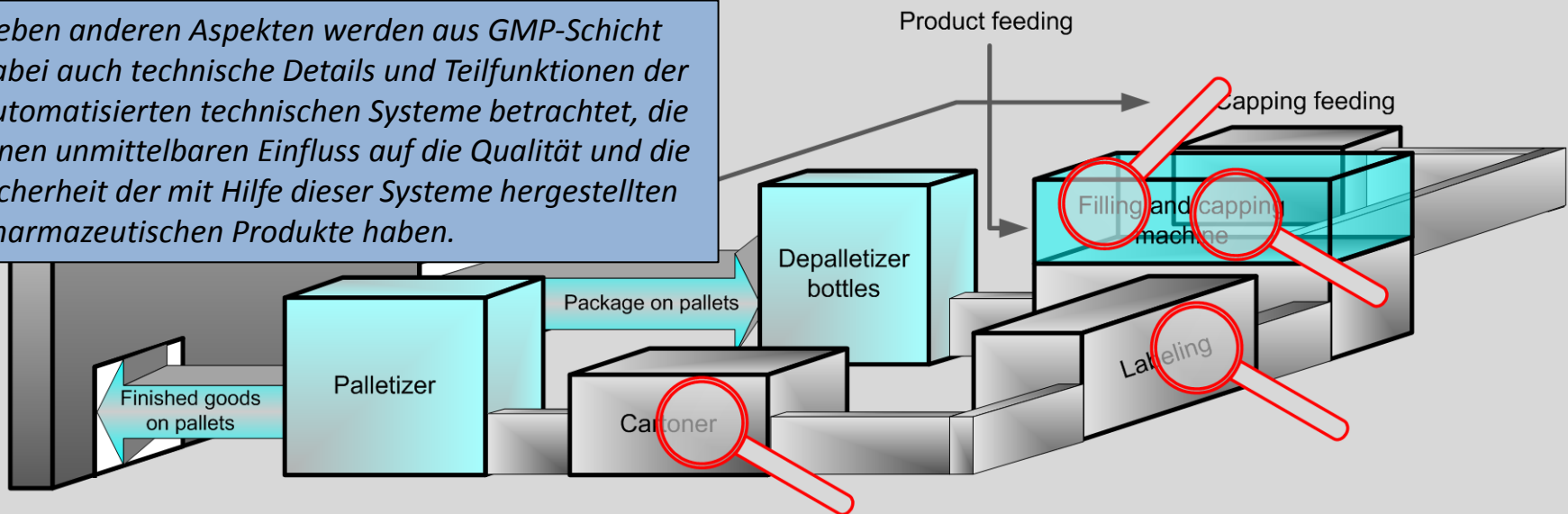


*Kennzeichen einer guten Praxis sind die Beschreibung qualitätsbestimmender Anforderungen sowie anwendungsspezifischer Spezifikationen und die konsequente, nachweisliche Erfüllung dieser spezifizierten Anforderungen.*

GMP = Gute Herstellungspraxis:

*GMP beschäftigt sich mit der Produktsicherheit und der Produktqualität pharmazeutischer Produkte.*

*Neben anderen Aspekten werden aus GMP-Sicht dabei auch technische Details und Teilfunktionen der automatisierten technischen Systeme betrachtet, die einen unmittelbaren Einfluss auf die Qualität und die Sicherheit der mit Hilfe dieser Systeme hergestellten pharmazeutischen Produkte haben.*



*Aus diesem Blickwinkel sind GMP-Anforderungen eine risikobasierte Auswahl aus den GEP-Anforderungen.*

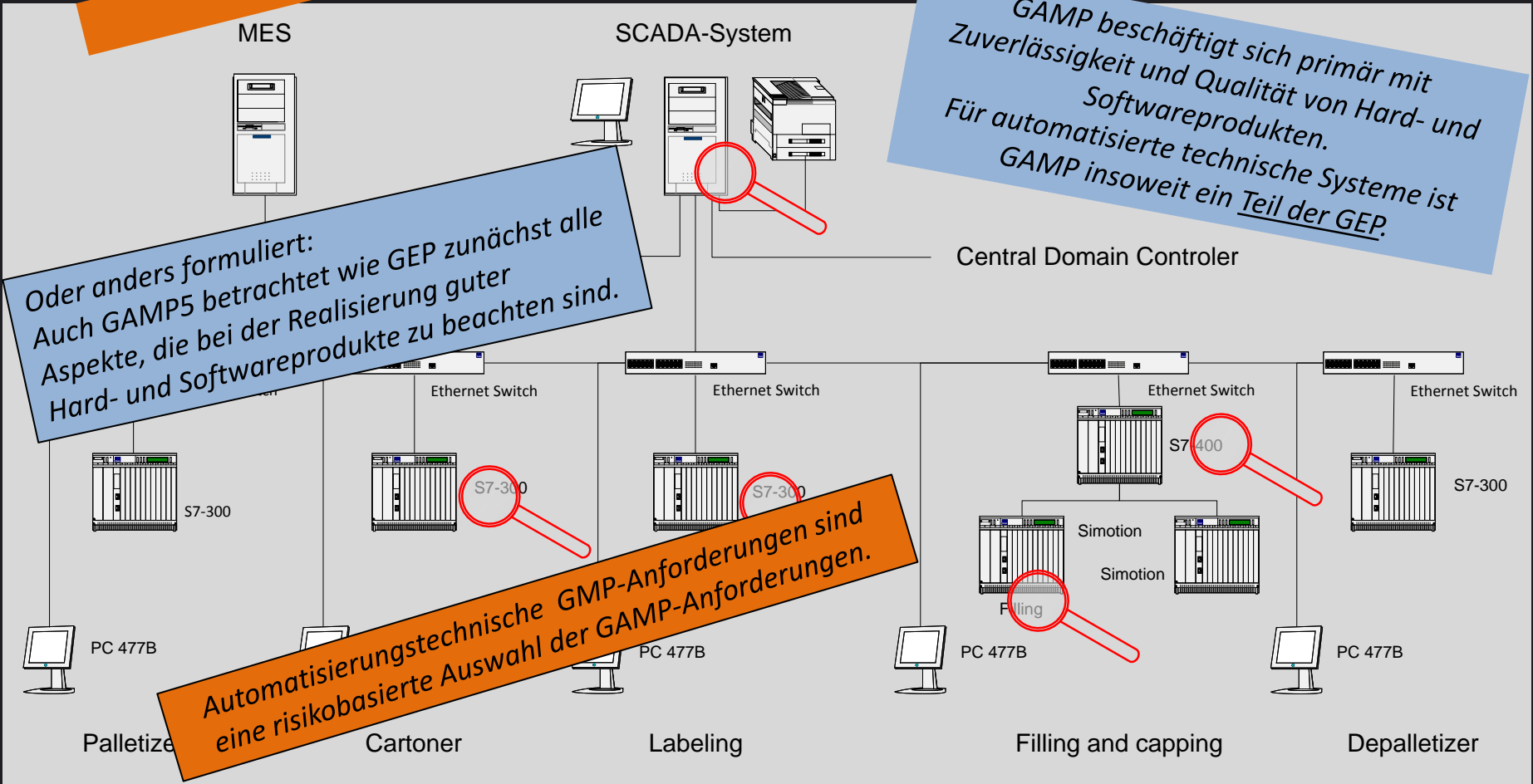


**GAMP = Gute Automatisierungspraxis**

GAMP beschäftigt sich primär mit Zuverlässigkeit und Qualität von Hard- und Softwareprodukten. Für automatisierte technische Systeme ist GAMP insoweit ein Teil der GEP.

Oder anders formuliert: Auch GAMP5 betrachtet wie GEP zunächst alle Aspekte, die bei der Realisierung guter Hard- und Softwareprodukte zu beachten sind.

Automatisierungstechnische GMP-Anforderungen sind eine risikobasierte Auswahl der GAMP-Anforderungen.



# Requirements Analysis oder Der zweite Schritt zur Aufwandsreduzierung

## Requirements Analysis

**Die Requirements Analysis bewertet die technischen Systeme auf der Ebene der Elementarfunktionen. Sie bewertet und legt fest, welchem Ziel eine spezielle Anforderung dient.**

- |   |   |
|---|---|
| A | Die Anforderung dient dem Ziel, eine hohe System-Performance zu erreichen. (Bedienung, Leistung)                  |
| B | Die Anforderung dient dem Ziel, die geforderte Arbeits- und Umweltsicherheit zu gewährleisten.                    |
| C | Die Anforderung dient dem Ziel, Bedienung, Instandhaltung und Ersatzteilkhaltung zu vereinheitlichen.             |
| D | Die Anforderung dient dem Ziel, die geforderte Produktqualität und Sicherheit für den Patienten zu gewährleisten. |

**Je präziser Anforderungen formuliert werden, umso leichter lassen sie sich einem konkreten Zweck zuweisen. Aus GMP-Sicht interessieren hier wiederum nur die Anforderungen, die Produktqualität und Produktsicherheit garantieren. ⇨ D**

- |  |                   |
|--|-------------------|
| Die Füll- und Verschleißstrecke ist mit einer Schutzeinhausung auszustatten, die als Isolator auszuführen ist.   | ⇨ A<br>⇨ B        |
| Der Isolator soll an folgenden Positionen mit Türen und an folgenden Positionen mit Handschuheingriffen ausgestattet sein...   | ⇨ A<br>⇨ B        |
| Die Türen müssen über die Steuerung aktiv verriegelt werden. Es sind Sicherheitsschalter vom Typ xy der Firma z einzusetzen.   | ⇨ B<br>⇨ C        |
| Die aktive Türverriegelung muss einzeln über das HMI deaktiviert werden. Jedes Öffnen einer Tür ist zu überwachen und als quittierungspflichtige Betriebsmeldung am HMI anzuzeigen.  | ⇨ A<br>⇨ B<br>⇨ C |
| Jedes Öffnen einer Isolator-Tür setzt den Steril-Status des Isolators auf „kontaminiert“ und führt bei aktivem Batch zum Abbruch der Produktion sowie zum Ausschleusen aller im Isolator befindlichen Produkte und Primärpackmittel. | ⇨ D               |

Ein konkretes Beispiel zum  
risikobasierten Ansatz.

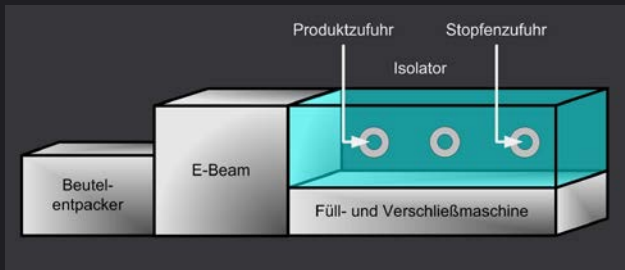
# Prozess: Füllen und verschließen vorsterilisierter Einmalspritzen



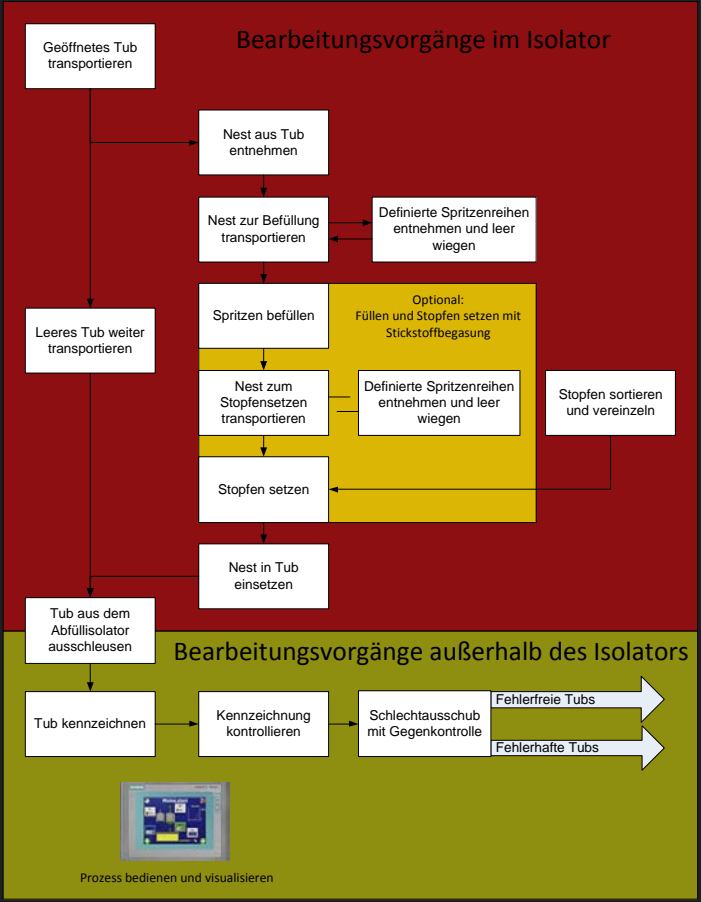
Presterilized syringes in nests  
© Bausch & Ströbel



Filling & closing station  
© Bausch & Ströbel



- Prinzip einer Spritzenlinie:
- ⇒ Umverpackung entfernen
  - ⇒ geschlossenes Tub dekontaminieren
  - ⇒ Tub öffnen
  - ⇒ Füll- und Verschließprozess



## Auszug einer List of requirements (LOF) aus einer funktionalen Risikobetrachtung

Teilfunktion	GEP-Requirements (Kategorie A, B, C)	GMP-Requirements (Kategorie D)	Testphase
Frischlufte Versorgung sicherstellen	Frostschutzfunktion spezifizieren und realisieren	---	Detailengineering / Prüfung / Freigabe
	Apparate spezifizieren / Frischluftanteil regeln	---	Detailengineering / Prüfung / Freigabe
Zuluft Versorgung sicherstellen	Apparate auslegen und spezifizieren	---	Detailengineering / Prüfung / Freigabe
	Zuluft Temperatur regeln	---	Modultest / FAT
	---	Zuluft Temperatur überwachen	Modultest IQ / OQ
	Zuluft Feuchte regeln	---	Modultest / FAT
	---	Zuluft Feuchte überwachen	Modultest IQ / OQ
Zuluft filtrieren	---	HEPA-Filter spezifizieren	DQ
	Aerosol-Test-Stutzen installieren	---	FAT
	Partikelmessung installieren	---	Modultest / FAT
	HEPA-Filter lagerichtig installieren	---	SAT Referenzieren in IQ
	---	Integrität durch Challenge-Test nachweisen	OQ
	---	Partikelkonzentration überwachen	Modultest IQ / OQ
Überdruck sicherstellen	Differenzdruck gegenüber Umgebung regeln	---	Modultest / FAT
	---	Differenzdruck überwachen	Modultest / IQ / OQ
Dekontamination sicherstellen	---	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Aufgabe überwachen	Modultest / IQ / OQ
	---	Zyklus überwachen	Modultest / IQ / OQ
	---	Restkonzentration überwachen	Modultest / IQ / OQ

FAT- und SAT-Ergebnisse in der  
Qualifizierung verwenden?  
Im Prinzip ja, aber....

## FAT- und SAT-Protokolle

... müssen ebenfalls sorgfältig geplant werden und formalen Anforderungen genügen.

Auch diese Protokolle müssen auf autorisierten Planvorgaben basieren. Die Pläne müssen vollständig abgearbeitet werden und die Protokolle dürfen keine in sich widersprüchlichen Inhalte aufweisen.

... können nur für Testergebnisse herangezogen werden die sich nicht mehr ändern können.

Ein Standortwechsel FAT <> SAT könnte bereits gewonnene Ergebnisse potentiell verändern, ebenso eine Änderung der Umgebungskonditionen oder ein Wiederaufbau nach einer Demontage.

... sind in aller Regel mit äußerster Vorsicht zu verwenden.

Ist nur ein Prüfumstand, z.B. ein Datum, ein Messwert, etc. in dem abgelegten FAT-Protokoll zufällig falsch oder gar fahrlässig vordatiert, gefährdet das die gesamte Beweisführung.

Dies gilt auch für solche Inhalte der FAT- und SAT-Protokolle, auf die in der Qualifizierungsakte explizit gar nicht verwiesen wird.

Fordert z.B. ein FAT-Protokoll aus kaufmännischen, vertragsrechtlichen Gründen einen vordefinierten Unterschriftenumlauf und erfolgte eine formal geforderte Signatur bereits vor Abschluss aller Tests, so ist dieses Dokument im qualitätsrelevanten Sinne nicht mehr beweiskräftig.



Gamp5 sagt man,  
würde jetzt den  
risikobasierten Ansatz  
präferieren!  
Ist der wirklich so gut?

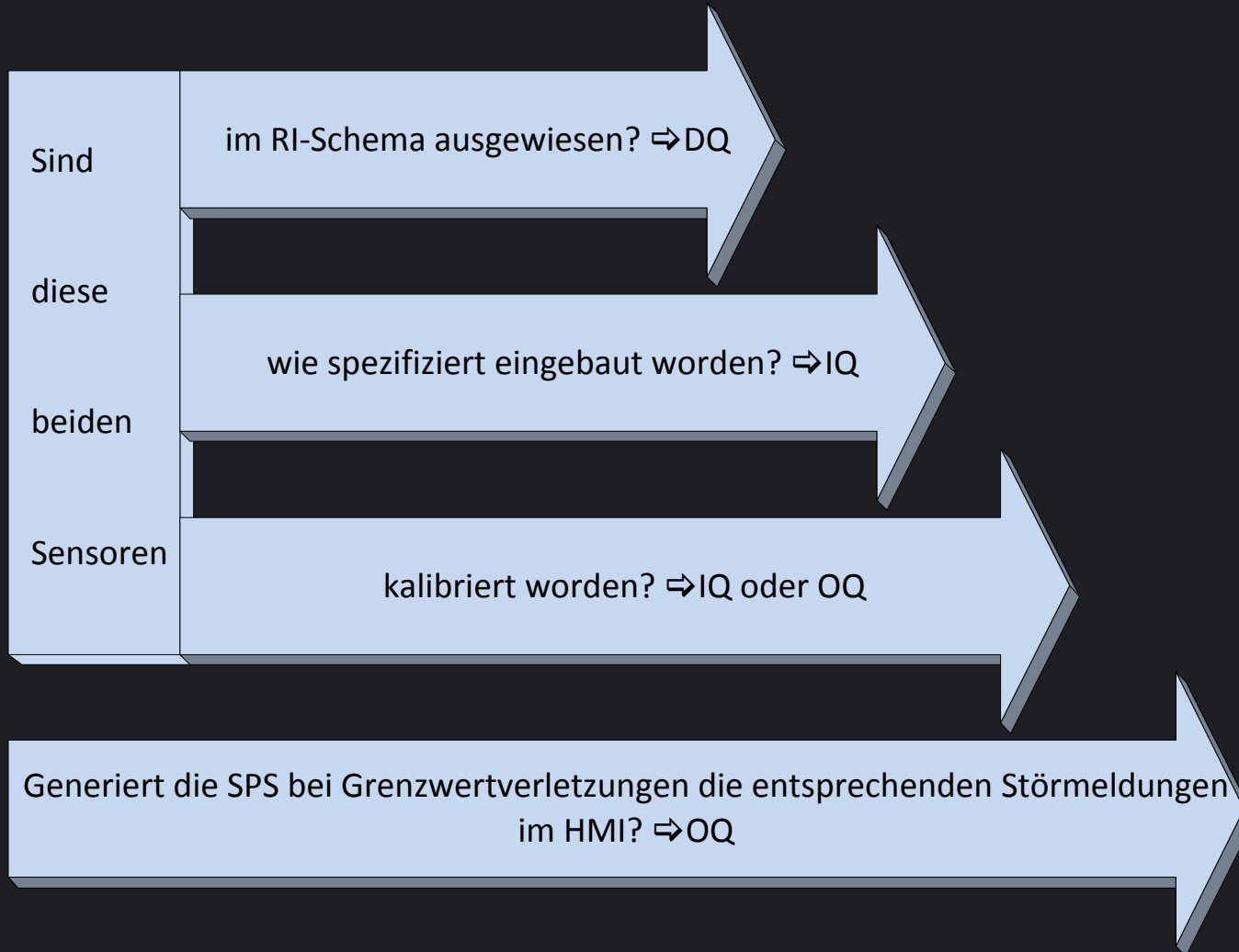
## Ganz klares JA!

Ein Isolator mit seiner umfangreichen Instrumentierung, seiner komplexen Mess- und Regeltechnik und seiner aufwendigen Steuerung hat zunächst eine sehr einfache Aufgabe:  
Er soll eine spezifizierte Reinraumbedingung herstellen und im Betrieb sicher aufrechterhalten.

**Für den gesamten Verfahrensabschnitt:  
Erzeugung, Regelung und Verteilung  
der Zuluft (Regler, Klappen, Ventile etc.) interessieren für dieses  
automatisierte System im risikobasierten Ansatz aus GMP-Sicht  
jedoch nur noch zwei Sensoren aus einem komplexen RI-Schema!**

Temperatur: ⇨ Ist es nicht zu warm und nicht zu kalt?

Relative Feuchte: ⇨ Ist es nicht zu feucht oder zu trocken?



Ist der CFR 21 Part 11 in  
automatisierten  
Produktionssystemen wirklich  
so aufwendig umzusetzen?

## Bewertung der Risiken einer in automatisierten Systemen implementierten Software

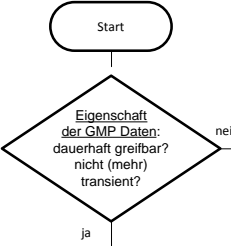
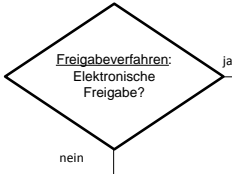
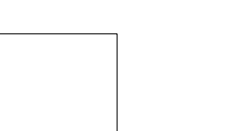
Ähnlich dem Impact Assessment zur GXP-Bewertung lässt sich ein automatisiertes System zunächst nach fünf Risikofaktoren beurteilen.

A	Beeinflusst das automatisierte System oder präziser die Funktionalität der Hard- und Software dieses Systems die Produktqualität?
B	Welche regulatorischen Risiken (Originalität, Fälschungssicherheit etc.) liefert dieses System bezüglich der Erfassung, Verwaltung und Sicherung GMP-relevanter Daten?
C	In welche Kategorie lässt sich die implementierte Software einstufen? (Firmware , konfigurierbare Standard-SW, Individualsoftware, etc.)
D	Wie ist der Verbreitungsgrad der Software einzustufen. Je mehr Applikationen installiert wurden, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit bezüglich versteckter, bisher nicht entdeckter Fehlfunktionen.
E	Lieferantenbewertung: Wie sicher ist das QM-System des Lieferanten und damit die Qualität seiner (Software-) Produkte.

Jede der fünf Risikofaktoren lässt sich in drei Risikogruppen aufteilen. Hierzu zwei Beispiele:

A	<p>Risikogruppe Groß: Produktqualität wird direkt beeinflusst. (Druckregelung für einen Isolator)</p> <p>Risikogruppe Mittel: Die Produktqualität wird indirekt beeinflusst. (Zugangskontrollsystem)</p> <p>Risikogruppe Klein: Produktqualität wird nicht beeinflusst. (Zuführsystem für geschlossene Tablettengebinde)</p>
E	<p>Risikogruppe Groß: Lieferant wurde noch nicht auditiert; ein Audit liegt lange zurück oder weist kritische Mängel aus.</p> <p>Risikogruppe Mittel: Das Lieferanten Audit weist GMP-relevante Mängel aus. Korrekturmaßnahmen stehen noch aus.</p> <p>Risikogruppe Klein: Das Lieferanten Audit weist keine oder nur marginale Mängel aus.</p>

### ERES-Klassifizierung (über die Art der Datenaufzeichnung)

Ablauf ↓	<b>Papieraufzeichnung</b> <i>(keine Speicherung der elektronischen Daten)</i>	<b>Hybridaufzeichnung</b> <i>(Genehmigung auf Papier + elektronische Verwaltung der Daten)</i>	<b>Vollelektronische Aufzeichnung</b> <i>(elektronische Aufzeichnung und elektronische Freigabe der Daten)</i>
Entscheidungsbaum	 <p><b>Datenaufzeichnungstyp:</b> Papieraufzeichnung (aus transienten Daten; keine permanente Datenhaltung auf dem System)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Qualifizierung</b> erforderlich</li> <li>- <b>ER Konformität</b> nicht erforderlich</li> <li>- <b>ES Konformität</b> nicht erforderlich</li> </ul>	 <p><b>Datenaufzeichnungstyp:</b> Hybridaufzeichnung (Basis Daten elektronisch &amp; Freigabe erfolgt auf einem Papierausdruck)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Qualifizierung</b> erforderlich</li> <li>- <b>ER Konformität</b> erforderlich mit Auflistung der elektronisch <b>aufgezeichneten</b> GMP Daten</li> <li>- <b>ES Konformität</b> nicht erforderlich</li> </ul>	 <p><b>Datenaufzeichnungstyp:</b> Vollelektronische Aufzeichnung (Daten werden komplett im elektronischen Umfeld generiert, verwaltet, gepflegt und freigegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Qualifizierung</b> erforderlich</li> <li>- <b>ER Konformität</b> erforderlich mit Auflistung der elektronisch <b>aufgezeichneten</b> GMP Daten</li> <li>- <b>ES Konformität</b> erforderlich mit Auflistung der elektronisch <b>genehmigten</b> GMP Daten</li> </ul>
	<b>Gewählte Klassifizierung</b>	Keine elektronisch greifbaren GMP-Daten vorhanden  Ref: n.a <input type="checkbox"/>	Elektronisch greifbare GMP-Daten und Papieraufzeichnung vorhanden  Ref: _____ <input checked="" type="checkbox"/> zu Liste der elektronischen GMP-Daten
<b>Weitere Aktivitäten bez. CRF 21 Part 11</b>	keine	Bestätigung der Anforderung in Kapitel <b>ER</b> des ERES Konformitätsreports: - technische Kontrollen und - prozedurale Kontrollen	Bestätigung der Anforderung in Kapitel <b>ER &amp; ES</b> des ERES Konformitätsreports: - technische Kontrollen und - prozedurale Kontrollen

## ER (Electronic Records) / technische Kontrollen

Ref.	Pos.	Thema	Resultat, Referenz, Bemerkungen	Erfüllt (Ja / nein)
11.10(d) 11.10(g)	1	<b>Beschränkt</b> das System den Zugriff und Nutzung?		
11.10(b) 11.10(e)	2	Kann das System vollständige <b>Kopien</b> von elektronischen Aufzeichnungen auf <b>Papier</b> , sowie in <b>elektronischer Form</b> erzeugen? (ER Daten und Audit Trail)?		
11.10(c) 11.10(e)	3	Verwendet das System ein weltweit verbreitetes <b>Standard-Datenformat</b> , damit Daten min über die nächsten 15 Jahre lesbar sind (ER Daten und Audit Trail)?		
11.10(e) 11.10(a)	4	Ist auf dem System ein <b>separater Audit Trail</b> vorhanden? Beinhaltet der Audit Trail einen computer erzeugten <b>Zeitstempel</b> mit Datum, <b>Identität</b> des Anwenders und Beschreibung des <b>Ereignisses</b> , dabei sollte alte und neue Situation ersichtlich sein? Erkennt das System <b>ungültige oder veränderte</b> Daten?		



## ER (Electronic Signature) / technische Kontrollen

Ref.	Pos.	Thema	Resultat, Referenz, Bemerkungen	Erfüllt (Ja / nein)
11.50(a)	1	Enthalten unterschriebene Datensätze folgende Information? (1) Zuordenbarer <b>Namen</b> des Unterschreibenden (z.B. ID) (2) <b>Datum und Zeit</b> der Unterschrift (3) <b>Bedeutung</b> der Unterschrift (wie Genehmigung, Prüfung etc.)		
11.50(b)	2	Sind die o.g. Angaben auf <b>Ausdruck und Bildschirm</b> ersichtlich?		
11.70	3	Bestätigt der Hersteller/System-Lieferant, dass Signatur und elektronische Datenaufzeichnung gesichert <b>verbunden</b> sind, damit nicht durch Standard-Funktionen wie z.B. Copy&Paste die Signatur an weitere Records angehängt werden können?		
11.100(a) 11.300(a)	4	Erzwingt das System die <b>Eindeutigkeit</b> der User- ID (kein Wiedertzuteilen bzw Löschen von IDs)?		
11.200(a)(1)	5	Fordert das System mindestens <b>User ID und Passwort</b> ?		
11.200(a)(1)(i)	6	Muss bei aufeinanderfolgenden mehrfach Unterschriften (kontinuierliche Sitzung) für <b>jede Unterschrift das Passwort</b> eingegeben werden? (Anmerkung: beide Komponenten sind zu Beginn der Sitzung auszuführen)		
11.200(a)(1)(ii)	7	Sind bei nicht kontinuierlichen Sitzungen jeweils <b>beide Komponenten</b> der elektronischen Unterschrift bei jeder Unterschrift auszuführen?		
11.300(b)	8	Erzwingt das System, dass Passworte <b>regelmäßig</b> geändert werden (Passworte laufen ab)?		

# Traceability-Matrix oder Die Erhöhung des Comfort- Levels in Audits

*Vorweg ein nicht ganz ernst zu nehmender Hinweis aus der Praxis:*

*Zeige nie gleich alles, was Du zur Beweisführung der Validität Deiner Prozesse hast....*

*Geh los und bringe, was jeweils gerade verlangt wird....*

*Je öfter Du gehen musst, umso weniger Zeit hat der Auditor, dort zu suchen, wo Deine Beweisführung noch Lücken aufweist!*

*Ein ernst zu nehmender Hinweis aus der Praxis:*

*Eine gut aufgestellte Traceability-Matrix ist Ausgangspunkt für eine beweiskräftige, risikobasierte Qualifizierungsplanung.*

*In ihrer elementarsten Form ist eine Traceability-Matrix nichts anderes, als eine - die Qualifizierungs-Nachweise übersichtlich veranschaulichende - Fortschreibung der Risikoanalyse.*

*Die Traceability-Matrix ist damit der Schlüssel zum Schließen von Qualifizierungslücken.*

# Auszug aus: **Bestimmung GMP-relevanter Elements (LOF) aus einer funktionalen Risikobetrachtung**

*Noch einmal die LOF als Basis einer Risikoanalyse zur Bestimmung GMP-relevanter Anforderungen*

Teil	GEP-Requirements (Kategorie A, B, C)	GMP-Requirements (Kategorie D)	Testphase
Frischlufte Versorgung sicherstellen	Frostschutzfunktion spezifizieren und realisieren	---	Detailengineering / Prüfung / Freigabe
	Apparate spezifizieren / Frischluftanteil regeln	---	Detailengineering / Prüfung / Freigabe
Zuluft Versorgung sicherstellen	Apparate auslegen und spezifizieren	---	Detailengineering / Prüfung / Freigabe
	Zuluft Temperatur regeln	---	Modultest / FAT
	---	Zuluft Temperatur überwachen	Modultest IQ / OQ
	Zuluft Feuchte regeln	---	Modultest / FAT
Zuluft filtrieren	---	Zuluft Feuchte überwachen	Modultest IQ / OQ
	---	HEPA-Filter spezifizieren	DQ
	Aerosol-Test-Stutzen installieren	---	FAT
	Partikelmessung installieren	---	Modultest / FAT
	HEPA-Filter lagerichtig installieren	---	SAT Referenzieren in IQ
	---	Integrität durch Challenge-Test nachweisen	OQ
Überdruck sicherstellen	---	Partikelkonzentration überwachen	Modultest IQ / OQ
	Differenzdruck gegenüber Umgebung regeln	---	Modultest / FAT
Dekontamination sicherstellen	---	Differenzdruck überwachen	Modultest / IQ / OQ
	---	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Aufgabe überwachen	Modultest / IQ / OQ
	---	Zyklus überwachen	Modultest / IQ / OQ
	---	Restkonzentration überwachen	Modultest / IQ / OQ

# Auszug aus den Requirements (LOF) aus einer funktionalen Risikobetrachtung

Betrachten wir Temperatur und Feuchte der Zuluft:

Möglicher Fehler	Ursache des Fehlers	Vermeidung der Ursache	Entdeckung der Ursache oder des Fehlers	Mögliche Folge des Fehlers
Temperatur außerhalb der Spezifikation	Zuluft wird nicht ausreichend temperiert	<u>Requirement</u> : Kühl- und Heizregister sind zu spezifizieren, Auslegung ist durch Rechnung nachzuweisen.	<u>Requirement</u> : Sensor und HMI-Meldung zu Überwachung der Temperatur.	Grenzwertverletzung der Spezifikation der Reinraumklasse. Hohe Beeinflussung der pharmazeutischen Qualität.
		DQ: Spezifikation und Auslegung prüfen.	---	
		IQ: Installation ist spezifikationskonform ausgeführt.	---	
		---	IQ: Spezifizierter Sensor ist installiert.	
		---	IO/OQ: Messkette ist kalibriert.	
		OQ: Verweis auf FAT-Test mit wechselnden Wärmelasten.	---	
		---	OQ: Störmeldung wird bei Grenzwertverletzung tatsächlich generiert.	
Feuchte außerhalb der Spezifikation	Zuluft wird nicht ausreichend be- oder entfeuchtet	<u>Requirement</u> : Be- und Entfeuchtungseinrichtung sind zu spezifizieren, Auslegung ist durch Rechnung nachzuweisen.	<u>Requirement</u> : Sensor und HMI-Meldung zu Überwachung der Feuchte.	Grenzwertverletzung der Spezifikation der Reinraumklasse. Hohe Beeinflussung der pharmazeutischen Qualität.
		DQ: Spezifikation und Auslegung prüfen.	---	
		IQ: Installation ist spezifikationskonform ausgeführt.	---	
		---	IQ: Spezifizierter Sensor ist installiert.	
		---	IO/OQ: Messkette ist kalibriert.	
		OQ: Verweis auf FAT-Test mit wechselnden relativen Feuchten in der Frischluftzufuhr.		
		---	OQ: Störmeldung wird bei Grenzwertverletzung tatsächlich generiert.	

# Die Traceability-Matrix zur Planung der Qualifizierung

Dokument	Anforderungen und zugeordnete Prüfanweisungen für die zu realisierenden Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Entdeckung potentieller Fehler bzw. Fehlerursachen gemäß Risikoanalyse		Anforderung / Prüfpunkt
Funktionsdesignspezifikation	<u>Requirement</u> : Kühl- und Heizregister sind zu spezifizieren, Auslegung ist durch Rechnung nachzuweisen.	<u>Requirement</u> : Sensor und HMI-Meldung zu Überwachung der Temperatur.	Anforderung #1 Anforderung #2
Prüfplan Designqualifizierung	DQ: Spezifikation und Auslegung prüfen.	---	DQ-PP #1
Prüfplan Installationsqualifizierung	IQ: Installation ist spezifikationskonform ausgeführt.	---	IQ-PP #1
	---	IQ: Spezifizierter Sensor ist installiert.	IQ-PP #2
Prüfplan Kalibrierungen	---	IO/OQ: Messkette ist kalibriert.	Cal-PP #1
FAT-Prüfplan Wärmelasten	OQ: Verweis auf FAT-Test mit wechselnden Wärmelasten.	---	FAT-PP#1
Prüfplan Störmeldungen	---	OQ: Störmeldung wird bei Grenzwertverletzung tatsächlich generiert.	Störm.-Test #1
Funktionsdesignspezifikation	<u>Requirement</u> : Be- und Entfeuchtungseinrichtung sind zu spezifizieren, Auslegung ist durch Rechnung nachzuweisen.	<u>Requirement</u> : Sensor und HMI-Meldung zu Überwachung der Feuchte.	Anforderung #3 Anforderung #4
Prüfplan Designqualifizierung	DQ: Spezifikation und Auslegung prüfen.	---	DQ-PP #2
Prüfplan Installationsqualifizierung	IQ: Installation ist spezifikationskonform ausgeführt.	---	IQ-PP #3
	---	IQ: Spezifizierter Sensor ist installiert.	IQ-PP #4
Prüfplan Kalibrierungen	---	IO/OQ: Messkette ist kalibriert.	Cal-PP #2
FAT-Prüfplan Feuchteregelung	OQ: Verweis auf FAT-Test mit wechselnden relativen Feuchten in der Frischluftzufuhr.		FAT-PP#2
Prüfplan Störmeldungen	---	OQ: Störmeldung wird bei Grenzwertverletzung tatsächlich generiert.	Störm.-Test #2

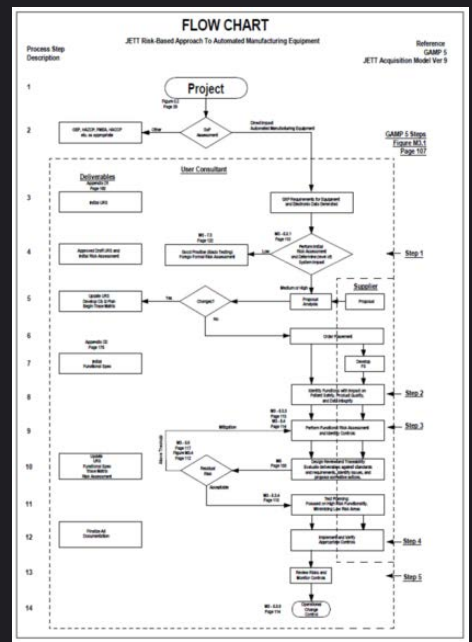
# Die Traceability-Matrix zum Nachweis der erfolgreichen Qualifizierung

Dokument	Anforderungen und Nachweise der erfolgreichen Prüfungen der realisierten Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Entdeckung potentieller Fehler bzw. Fehlerursachen gemäß Risikoanalyse		Anforderung / Protokollpunkt
Funktionsdesignspezifikation	<u>Requirement</u> : Kühl- und Heizregister sind zu spezifizieren, Auslegung ist durch Rechnung nachzuweisen.	<u>Requirement</u> : Sensor und HMI-Meldung zu Überwachung der Temperatur.	Kap. #1 Kap. #2
Prüfprotokoll Designqualifizierung	DQ: Spezifikation und Auslegung prüfen.	---	DQ-NW #1
Prüfprotokoll Installationsqualifizierung	IQ: Installation ist spezifikationskonform ausgeführt.	---	IQ-NW #1
	---	IQ: Spezifizierter Sensor ist installiert.	IQ-NW #2
Prüfprotokoll Kalibrierungen	---	IO/OQ: Messkette ist kalibriert.	Cal-Zertifikat #1
FAT-Prüfplan Wärmelasten	OQ: Verweis auf FAT-Test mit wechselnden Wärmelasten.	---	FAT-B#1
Prüfprotokoll Störmeldungen	---	OQ: Störmeldung wird bei Grenzwertverletzung tatsächlich generiert.	Störm.-TNW #1
Funktionsdesignspezifikation	<u>Requirement</u> : Be- und Entfeuchtungseinrichtung sind zu spezifizieren, Auslegung ist durch Rechnung nachzuweisen.	<u>Requirement</u> : Sensor und HMI-Meldung zu Überwachung der Feuchte.	Anforderung #3 Anforderung #4
Prüfprotokoll Designqualifizierung	DQ: Spezifikation und Auslegung prüfen.	---	DQ-NW #2
Prüfprotokoll Installationsqualifizierung	IQ: Installation ist spezifikationskonform ausgeführt.	---	IQ-NW #3
	---	IQ: Spezifizierter Sensor ist installiert.	IQ-NW #4
Prüfprotokoll Kalibrierungen	---	IO/OQ: Messkette ist kalibriert.	Cal-Zertifikat #2
FAT-Prüfprotokoll Feuchteregelung	OQ: Verweis auf FAT-Test mit wechselnden relativen Feuchten in der Frischluftzufuhr.		FAT-B#2
Prüfprotokoll Störmeldungen	---	OQ: Störmeldung wird bei Grenzwertverletzung tatsächlich generiert.	Störm.-TNW #2

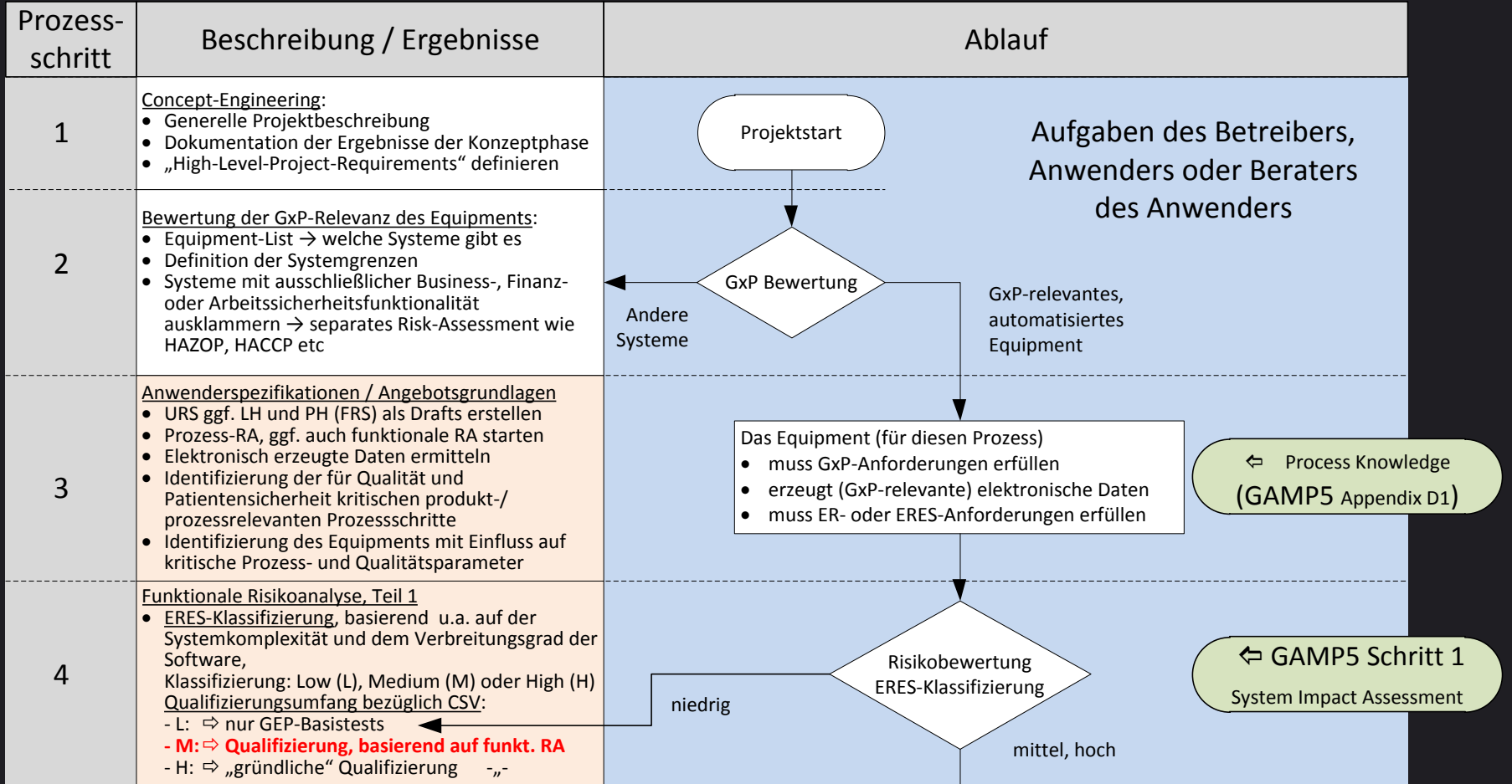


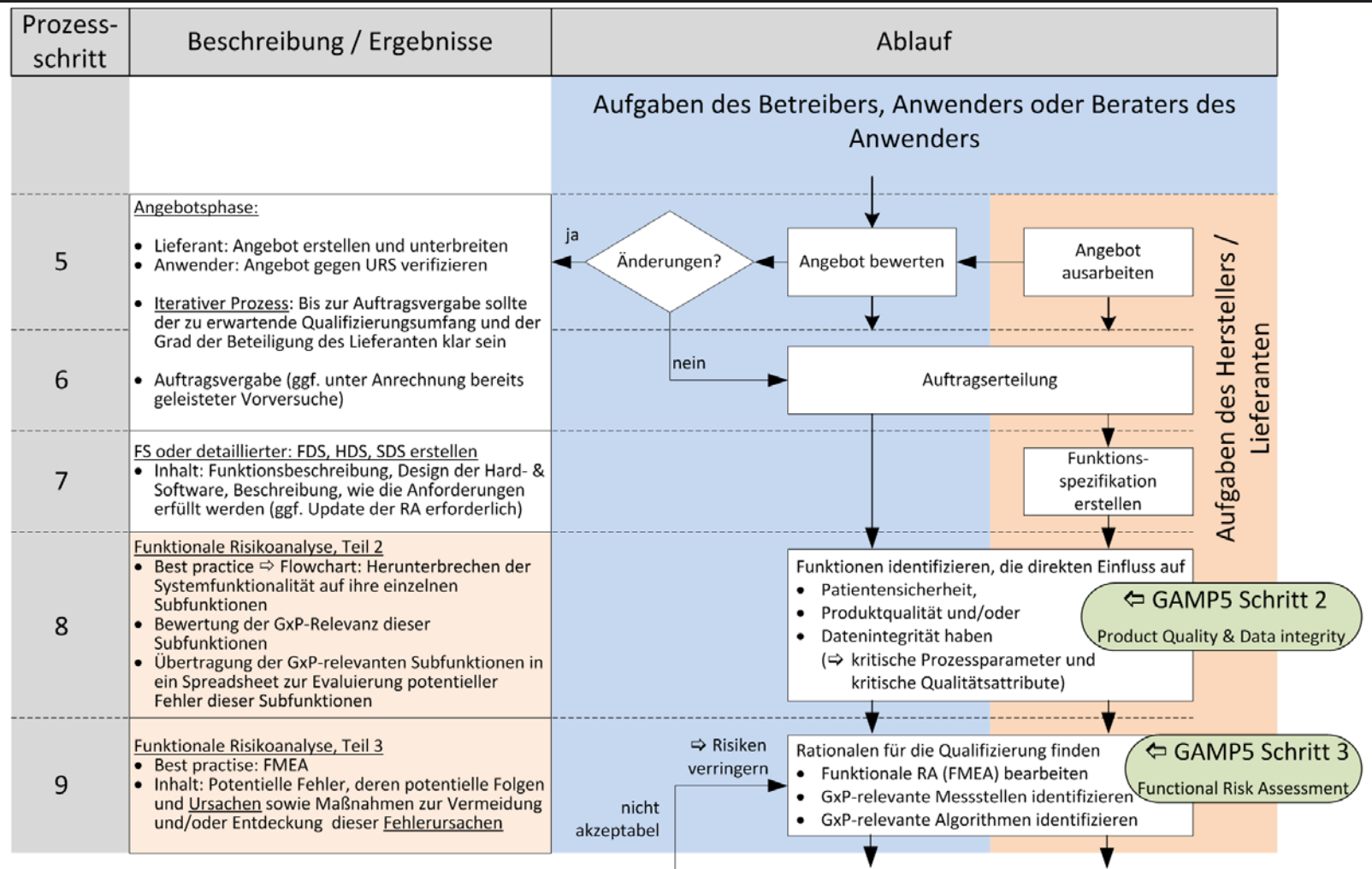
# Zusammenfassung

# Unsere Interpretation des JETT Risk-Based Approach To Automated Manufacturing Equipment



Prozessschritt	Beschreibung / Ergebnisse	Ablauf
1	<b>Concept Engineering</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Generelle Projektbeschreibung</li> <li>Dokumentation der Ergebnisse der Konzeptphase</li> <li>"High Level Project Requirements" definieren</li> </ul>	Projektstart Aufgaben des Betreibers, Anwenders oder Beraters des Anwenders
2	<b>Reparatur der G&amp;T, Integration des Endanwenders</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systeme (z.B. → welche Systeme gibt es)</li> <li>Definition der Systemgrenzen</li> <li>Systeme mit zusätzlicher Business, Finanz- oder Arbeitszeiterkennungsfunktionalität zusammenfassen → separates Risk Assessment wie HACCP, HACCP etc.</li> </ul>	GoP Bewertung <ul style="list-style-type: none"> <li>GoP relevantes, automatisiertes Equipment</li> <li>Das Equipment (für dieses Prozess)</li> <li>• muss GoP Anforderungen erfüllen</li> <li>• erzeugt GoP-relevanten statistische Daten</li> <li>• muss 18. oder ERES Anforderungen erfüllen</li> </ul>
3	<b>Anforderungen / Anforderungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>URS ggf. DR und PR (PDR) als Drafts erstellen</li> <li>Prozess-FA ggf. auch Anforderung für Namen</li> <li>Technische erzielbare Daten ermitteln</li> <li>Identifizierung der für Qualität und Patientensicherheit kritischen produkt-/prozessrelevanten Prozessschritte</li> <li>Identifizierung des Equipment, mit Einfluss auf kritische Prozesse, und Qualitätsparameter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozess Knowledge (GAMPS Appendix D1)</li> <li>• GAMP5 Schritt 1 System Impact Assessment</li> </ul>
4	<b>Systemische Risikoanalyse, Teil 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>URS / Spezifikation bewerten u.a. auf der Systemkomplexität und dem Verteilungsgrad der Software</li> <li>Klassifizierung: Low (L), Medium (M) oder High (H) (Qualifizierungsanforderungen beachten!)</li> <li>- L: → nur G&amp;P-Basisrisiko → auf Punkt 18</li> <li>- M: → "Qualifizierung, Basisrisiko" → auf Punkt 18</li> <li>- H: → "gründliche" Qualifizierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko hoch</li> <li>• Risiko niedrig</li> </ul>
5	<b>Standardisierung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lieferant: Angebot erfordern und unterbreiten</li> <li>Anwender: Angebot prüfen URS erfüllen</li> <li>Iteration Prozess: Bis zur Auftragsvergabe sollte die zu ermittelnde Qualifizierungsebene und der Grad der Behandlung des Lieferanten klar sein</li> <li>Auftragsvergabe (ggf. unter Anrechnung bereits geleisteter Vorleistungen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angebot auswerten</li> <li>• Angebot bewerten</li> <li>• Auftragserteilung</li> <li>• Funktionspezifikation erstellen</li> </ul>
6	<b>URS oder detaillierte URS, IFS, SPS erstellen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>URS: Funktionsbeschreibung, Angabe der Hardware &amp; Software, Beschreibung, wie die Anforderungen erfüllt werden (ggf. Update der RA erforderlich)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionen identifizieren, die direkten Einfluss auf <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientensicherheit</li> <li>• Produktqualität und/oder</li> <li>• Datenintegrität haben</li> <li>(via kritische Prozessparameter und kritische Qualitätsattribute)</li> </ul> </li> </ul>
7	<b>Systemische Risikoanalyse, Teil 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Best practice → Flowchart: Herausarbeiten der Subfunktionen</li> <li>Benennung der relevanten dieser Subfunktionen</li> <li>Übertragung der GoP relevanten Subfunktionen in ein Sprachniveau zur Evaluierung potentieller Fehler dieser Subfunktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GAMP5 Schritt 2</li> <li>• Produkt Quality &amp; Data Integrity</li> </ul>
8	<b>Systemische Risikoanalyse, Teil 3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identifizieren potentieller Folgen und Ursachen sowie Maßnahmen zur Vermeidung von/oder Entdeckung dieser Lebensrisiken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rationales für die Qualifizierung finden</li> <li>• Funktionale (in IFS/IA) Qualitäten</li> <li>• GoP relevante Messstellen identifizieren</li> <li>• GoP-relevante Algorithmen identifizieren</li> </ul>
9	<b>Kritische Lieferant - Detail Engineering</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hersteller: Spezifikationen, Softwareentwicklung, Montage, „As-Built“-Dokumentation, I_SOP, IIV</li> <li>Auftraggeber: Zusammenhang URS, PR, MA, Lieferanten-Dokumente und FA, Planung handhaben, in einer Trace Matrix darstellen und nachprüfen, Systembau, SOPs erstellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Design Review / Testability Matrix erstellen</li> <li>• Lieferanten-Spezifikationen gegen Anforderungen prüfen</li> <li>• Offene Punkte identifizieren</li> <li>• Korrekturmaßnahmen veranlassen</li> </ul>
10	<b>Qualifizierungsstrategie (Qualifizierungsstrategie)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>URS</li> <li>URS: Formale Akzeptanz der Spezifikationen</li> <li>Planung (in Prüfungen: FAT → „3D-generiert“)</li> <li>Planung (in Prüfungen: SAT → „3D-Generator“)</li> <li>Die IQ/OQ-Test betreffen jeweils Maßnahme zur Vermeidung von/oder Entdeckung dieser Lebensrisiken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Design Review / Testability Matrix erstellen</li> <li>• Lieferanten-Spezifikationen gegen Anforderungen prüfen</li> <li>• Offene Punkte identifizieren</li> <li>• Korrekturmaßnahmen veranlassen</li> </ul>
11	<b>Mechanical completion → Commissioning</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>URS</li> <li>FAT, SAT, und inbetriebnahme Test (IBT) durchgeführt / angeführt &amp; bestanden</li> <li>Qualifizierungs-Test (IQ/OQ) durchgeführt &amp; bestanden</li> <li>URS, Protocoll finalisiert &amp; autorisiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testplan erstellen</li> <li>• Minimierung der Risiken</li> <li>• (PDR): Vermeidung von/oder Entdeckung von/oder</li> </ul>
12	<b>Handover (an den Betreiber zur DR und PD)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>System unterliegt seit Abschluss IQ dem CC</li> <li>System ist bei Abschluss IQ qualifiziert</li> <li>Alle bspw. IQ-Dokumente (Report) liegen vor</li> <li>Handliche Review sind implementiert und werden dokumentiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementierung und Verifizierung „angemessener Lösungen“ auf Fehlerzustände (wenn möglich)</li> <li>• „angemessener Lösungen“ zur Fehlerbehebung (wenn nötig)</li> </ul>
13	<b>Handover (an den Betreiber zur DR und PD)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>System unterliegt seit Abschluss IQ dem CC</li> <li>System ist bei Abschluss IQ qualifiziert</li> <li>Alle bspw. IQ-Dokumente (Report) liegen vor</li> <li>Handliche Review sind implementiert und werden dokumentiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufrechterhaltung des qualifizierten Systems</li> <li>• Periodische Review, basierend auf dem installierten Change-Control Management</li> <li>• z.B. gemäß Checkliste des CCR/Quelle der IGA</li> </ul>





Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit