

WHITEPAPER

WIE SIE EFFIZIENTE QUALIFIZIERUNGS-/VALIDIERUNGSSTRATEGIEN PLANEN UND
UMSETZEN

Dr. Fabian Muttach

Thescon GmbH

Inhalt

Zusammenfassung.....	2
Herausforderung.....	2
Vorbereitung.....	2
Qualifizierungs- und Validierungsstrategie.....	3
Umsetzung.....	4
Qualifizierung und Validierung außerhalb der Verpackungslinie	4
Qualifizierung und Validierung in der Verpackungslinie	5
Qualifizierungs- und Validierungsabschluss.....	6
Projektrisiken.....	7
Vorteile externer Unterstützung durch Thescon.....	7

Zusammenfassung

Mit der Serialisierungspflicht gehen für Pharmaunternehmen oftmals kostenintensive Umstellungen im Verpackungsprozess einher.

Resultierende Qualifizierungs- und Validierungsprojekte stellen Unternehmen aufgrund ihrer Komplexität und der häufig hohen Anzahl betroffener Anlagen vor zusätzliche Herausforderungen.

In diesem Whitepaper zeigen wir Ihnen auf, wie Sie Ihre Qualifizierungs- und Validierungsstrategie effizient planen und umsetzen. Sie erhalten spezifische Hinweise und Empfehlungen von der Vorbereitung über die Durchführung bis zum Abschluss des Qualifizierungs- und Validierungsprojektes. Dabei machen wir Sie zusätzlich auf mögliche Risiken sowie effizienzsteigernde Lösungen aufmerksam, damit Sie Ihre Serialisierungsanlage(n) zeitnah und erfolgreich in Betrieb nehmen können.

Herausforderung

Seit 9. Februar 2019 gelten innerhalb der EU die sogenannte „Falsified Medicines Directive“ (FMD; Richtlinie 2011/62/EC) und die delegierte Verordnung (EU) 2016/161: Hersteller verschreibungspflichtiger Arzneimittel müssen Verkaufseinheiten fälschungssicher gestalten. Gefordert ist die Angabe eines Produkt-Identifikators (z.B. GTIN), einer Seriennummer, einer Chargennummer, eines Verfallsdatums und abhängig vom Zielmarkt eine nationale Erstattungsnummer (NHRN). Darüber hinaus wird ein Originalitätsverschluss („anti-tamper device“) gefordert. In den USA fordert der „Drug Supply Chain Security Act“ (DSCSA) bereits

seit November 2017 die Serialisierung verschreibungspflichtiger Arzneimittel. Ab November 2023 wird dort zusätzlich Aggregation gefordert werden. Auch zahlreiche andere Zielmärkte (darunter z.B. Russland, China, Südkorea) haben Regularien zum Fälschungsschutz erlassen oder bringen diese gerade auf den Weg.

Die unterschiedlichen Anforderungen rund um die Serialisierung stellen pharmazeutische Unternehmer und insbesondere Lohnhersteller (CMOs – Contract Manufacturing Organizations) vor große zeitliche und logistische Herausforderungen. Lohnhersteller sind gefordert, neben den unterschiedlichen regulatorischen Anforderungen der Zielmärkte auch verschiedenste kundenspezifische Anforderungen zu erfüllen. Eine gut strukturierte Projektplanung und Umsetzung ist essentiell, um diese Ziele *in budget* und *in time* zu erreichen. In der Planung des Serialisierungsprojektes sollten dabei die organisatorischen, zeitlichen und personellen Aufwände für die erforderliche Qualifizierung und Validierung der neu beschafften Serialisierungsanlagen keinesfalls unterschätzt werden.

Vorbereitung

Eine effiziente Anlagenqualifizierung und Validierung beginnt bereits mit einem strukturierten Auswahlprozess. In diesem Schritt sollte das Anlagendesign festgelegt und wichtige Fragen aus Qualifizierungs- und Validierungssicht geklärt werden:

- Wird nur eine Serialisierungsstation oder zusätzlich auch eine Aggregationsstation benötigt?
- Wie wird der Anbruchschutz aufgebracht?

- Wird ein Kartonierer und Palletierer benötigt?
- Wie erfahren ist der Anlagenanbieter im Bereich der pharmazeutischen Serialisierung/Aggregation?
- Handelt es sich um eine Standard-Lösung (COTS; „commercial-off-the-shelf“) oder sind Neuentwicklungen notwendig?
- Wie flexibel können neue Produktformate (z.B. für neue Länderaufmachungen) in der Software angelegt werden?
- Ist die Software bereits auf zukünftige Entwicklungen z.B. Krypto-Code für den russischen Markt ausgelegt oder sind hier Software/Hardware-Updates und damit verbundene Revalidierungen/Requalifizierungen erforderlich?
- Kann die Anlage über Schnittstellen kommunizieren?
- Sind bereits Code-Prüfgeräte für die Verifizierung von 1D/2D-Codes vorhanden?
- Welcher personelle und finanzielle Aufwand ist bis zum Go-Live der Anlage und in der Hypercare-Phase notwendig?

Diese Informationen können sich im späteren Verlauf als besonders wertvoll erweisen und dazu beitragen, zusätzlichen Qualifizierungs- und Validierungsaufwand erheblich zu reduzieren.

Qualifizierungs- und Validierungsstrategie

Die Qualifizierungs- und Validierungsstrategie wird in einem projektspezifischen Validierungsmasterplan (VMP) definiert. Im VMP sollten Sie Zweck und Umfang des

Projektes ebenso beschreiben wie Verantwortlichkeiten, Rollen und die Dokumentenverwaltung. Handelt es sich um ein größeres Gesamtprojekt, bei welchem mehrere Linien mit Serialisierungs- und Aggregationsstationen ausgestattet werden, ist es sinnvoll das Projekt in Pilot- und Roll-Out-Phasen zu unterteilen.

Essenziell ist die Abstimmung der Projektleitung mit sämtlichen beteiligten Parteien (Qualifizierungs- und Validierungsverantwortlichen, Key User, operativer Qualitätssicherung, Herstellungsleitung, IT-Abteilung, Produktion etc.). Diese Abstimmung ist notwendig, um eine realistische Projektplanung sowie eine effiziente Qualifizierungs- und Validierungsstrategie zu erarbeiten.

Die Hardwarequalifizierung und Softwarevalidierung muss sich über alle im Serialisierungsprozess involvierten Systeme erstrecken (siehe Abb. 1). Der ISA-95 Standard definiert hierbei in einer hierarchischen Struktur verschiedene Produktionslevel:

1. Hardware (ISA-95 Level 1): Serialisierungs- und Aggregationsstationen, Siegeletikettierer, Kartonierer, Palletierer
2. Linien-Manager-Software zur Steuerung der Verpackungsanlage und zur Verwaltung der Serialnummern auf der Anlage (ISA-95 Level 2)
3. Seriennummer-Management-System (SMS) inklusive Datenbanken und Nacharbeit-Stationen (ISA-95 Level 3)
4. Kommunikation des SMS mit unternehmenseigenem ERP-System (ISA-95 Level 4) und Kunden über definierte Schnittstellen

Umsetzung

Die Qualifizierung und Validierung von Serialisierungsanlagen kann in zwei Phasen umgesetzt werden: Außerhalb der Verpackungslinie wird die Hardwarequalifizierung und die Computer-System-Validierung (CSV) durchgeführt. Nach Transfer in die Verpackungslinie folgen Leistungsläufe, End-to-end-Tests und (ggfs. darin integrierte) Prozessvalidierungen (siehe Abb. 2 für eine beispielhafte Übersicht aller notwendigen Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten).

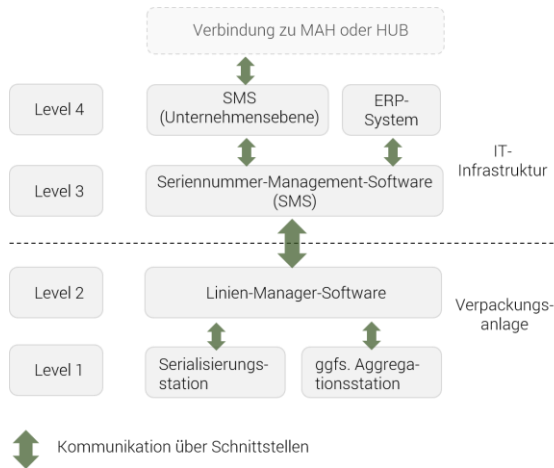


Abb. 1: Schematische Struktur aller an einem Serialisierungsprozess beteiligten Systeme. Es sollte im VMP eine Gesamtstrategie zur Qualifizierung/Validierung der einzelnen Systeme ausgearbeitet werden. Bis zum Go-Live der Serialisierungslösung müssen alle Qualifizierungen/Validierungen der Anlagen abgeschlossen sein.

Um ein Serialisierungsprojekt erfolgreich abzuschließen und den Produktionsbetrieb aufzunehmen, müssen alle Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten an den oben genannten (Teil-)Systemen erfolgreich abgeschlossen sein. Darüber hinaus sollte sichergestellt werden, dass die Seriennummer-Management-Software auf einer qualifizierten Server-Infrastruktur installiert wurde.

Schon allein aus diesem Grund dürfen Anlagenqualifizierung und Validierung in einem Serialisierungsprojekt nicht isoliert betrachtet werden. Um die insgesamt benötigte Projektzeit möglichst kurz zu halten, ist ein Parallelisieren der Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten und eine kontinuierliche Absprache zwischen allen Projektbeteiligten dringend anzuraten. Darüber hinaus sollte ein zentraler Ort für die Datenablage festgelegt werden, um allen Projektbeteiligten Zugriff auf die Dokumentation zu ermöglichen.

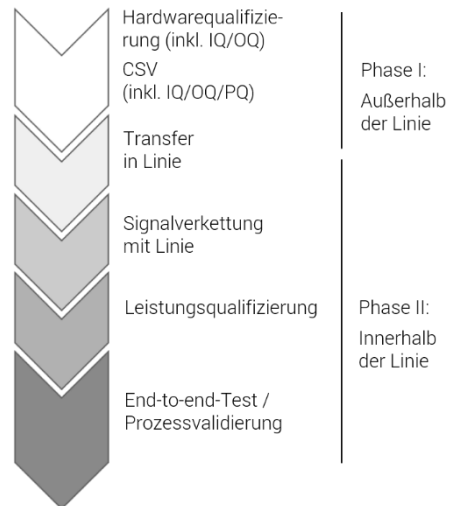


Abb. 2: Schema der Qualifizierung/Validierung von Serialisierungsanlagen (ISA-95 Level 1 und Level 2). Die Hardwarequalifizierung (einschließlich IQ/OQ) und die gesamte CSV (einschließlich IQ/OQ/PQ) für die Linien-Manager-Software werden außerhalb der Verpackungslinie durchgeführt. Nach Transfer der Maschinen in die Linie findet die Leistungsqualifizierung (PQ) und abhängig von Ihren bereits etablierten Vorgehen End-to-End-Tests mit ggfs. integrierter Prozessvalidierung statt.

Qualifizierung und Validierung außerhalb der Verpackungslinie

Die Anlagenqualifizierung wird gemäß im Unternehmen etablierten Standard Operating Procedures (SOPs) durchgeführt. Sollte

der Hersteller IQ- (Installation Qualification) und OQ- (Operational Qualification) Protokolle liefern, kann der Umfang der unternehmensinternen Prüfprotokolle entsprechend reduziert und interne Aufwände vermieden werden. Eine besondere Bedeutung kommt der Werksabnahme der Anlage zu (FAT; Factory Acceptance Test), die noch vor der Qualifizierung durchgeführt wird. Es empfiehlt sich diese Testphase intensiv zu nutzen, denn hier bietet sich Ihnen die Gelegenheit, die Anlage kennenzulernen und erste Fehler vorab zu beseitigen. Führen Sie beispielsweise nach Möglichkeit bereits Tests mit sämtlichen relevanten Produktformaten durch. Auch die Simulation relevanter Schnittstellen und deren Kommunikation sollte im Rahmen des FAT durchgeführt werden. Die zusätzliche Zeit, die Sie in diesen Schritt investieren, wird sich auf den weiteren Projektverlauf positiv auswirken.

Die IQ- und OQ-Tests der Anlagenqualifizierung können zunächst außerhalb der Verpackungslinie durchgeführt werden, sodass deren Betrieb nicht beeinträchtigt wird. Dabei sollte ein Techniker des Herstellers anwesend sein, der im Fall eintretender Probleme jederzeit eingreifen kann. Parallel zur Anlagenqualifizierung wird die CSV durchgeführt.

Die CSV wird ebenfalls nach unternehmensinternen SOPs durchgeführt. Häufig wird bei der CSV noch immer auf das klassische V-Modell zurückgegriffen. Hierbei ist vorab zu klären, welche Anlagenteile validierungspflichtig sind. Die Einstufung sollte risikobasiert erfolgen und muss entsprechend dokumentiert werden. Die gesamte CSV inklusive IQ-, OQ-, und PQ- (Performance Qualification) Tests kann außerhalb der Verpackungslinie durch-

geführt werden, sofern am Computersystem keine Veränderungen mehr nach Installation an der Verpackungslinie vorgenommen werden. Dieses Vorgehen erlaubt es Ihnen, die Liniendowntime und damit verbundene Produktionsausfälle auf ein Minimum zu beschränken. Die Testschritte innerhalb der CSV sollten auch Schnittstellentests zum übergeordneten SMS beinhalten. Erfahrungen haben gezeigt, dass es hier sinnvoll ist, einen besonderen Fokus auf das Systemverhalten bei Fehlern (z.B. Netzwerkausfällen) zu legen. Dadurch kann eine reibungslose Kommunikation des Linien-Managers mit dem SMS sichergestellt werden. Aufgrund der Komplexität der Validierung eines SMS einschließlich Schnittstellen, kann diese Thematik hier nur kurz angerissen werden. Sollten Sie an weiteren Informationen zur Validierung eines SMS interessiert sein, sprechen Sie uns gerne unverbindlich an.

Qualifizierung und Validierung in der Verpackungslinie

Nach Abschluss der Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten außerhalb der Linie wird die Anlage in die Verpackungslinie eingebaut und die Signalverkettung mit der Linie hergestellt. Hierbei muss sichergestellt werden, dass alle benötigten Schnittstellen vorhanden und funktionsfähig sind. Denken Sie außerdem daran, rechtzeitig die technische Änderung der Linie zu beantragen und von der Qualitätssicherung genehmigen zu lassen. Die Liniendowntime sollte exakt zusammen mit der Produktionsplanung festgelegt und in den Produktionsplan eingetaktet werden, um eine möglichst geringe Störung der Abläufe sicherzustellen.

In der Produktionslinie werden format-spezifische Leistungsläufe durchgeführt.

Hierbei wird die Funktionalität der Verpackungslinie entsprechend der Nutzeranforderungen mit auch später verwendetem Packmaterial demonstriert. Es kann dabei von Vorteil sein, geplante Verpackungsformate ebenfalls zu berücksichtigen, auch wenn diese aktuell nicht genutzt werden. Dies reduziert einen späteren Qualifizierungsaufwand. Planen Sie bei Leistungsläufen Zeit für die Formatwechsel ein und stellen Sie rechtzeitig ausreichend Material bereit.

Sind die Qualifizierungs- und Validierungsschritte der einzelnen Teilsysteme erfolgreich abgeschlossen, kann ein End-to-End-Test (E2E-Test) die Funktionalität des Systems über alle ISA-95 Level (1-4) nachweisen. Für CMOs gilt: Führt ein CMO einen E2E-Test in Abstimmung mit dem Zulassungsinhaber durch, kann der gesamte Geschäftsprozess inklusive der Seriennummer-Transaktionen simuliert und zusätzliche Prozesssicherheit gewonnen werden.

Der EU-GMP-Leitfaden macht keine genauen Vorgaben über eine Prozessvalidierung bei Sekundärverpackungen und lässt Ihnen daher Freiheiten bezüglich deren Umsetzung. Mittels einer initialen Risikoanalyse können Sie bewerten, in welchem Umfang eine Prozessvalidierung des gesamten Verpackungsprozesses nach Einbau einer Serialisierungsstation notwendig ist. Abhängig von den in Ihrem Unternehmen etablierten Verfahren kann es sinnvoll sein, eine Prozessvalidierung in den E2E-Test zu integrieren oder eigenständig durchzuführen. In jedem Fall sollte Ihr Vorgehen rational begründet sein und entsprechend im VMP festgehalten werden.

Es ist anzuraten, im Rahmen der Prozessvalidierung sowohl eine stichprobenartige Sichtprüfung der Sekundärverpackung auf

Beschädigungen und Eingruppierung in entsprechende Fehlerklassen als auch eine Prüfung der Codequalität mittels eines Codeprüfgerätes durchzuführen. Der Stichprobenumfang sollte statistisch begründet sein. In der Prozessvalidierung einer Serialisierungsanlage werden ausschließlich verpackungsspezifische und keine produktspezifischen Merkmale berücksichtigt. Daher ist es sinnvoll – in Abstimmung mit allen Beteiligten – die Validierung produktunabhängig und nur einmal pro Verpackungsformat durchzuführen. Damit kann unnötiger Validierungsaufwand vermieden werden. Sofern dies in Ihrem Validierungsplan vorgesehen ist, kann die Prozessvalidierung in Abstimmung mit der Qualified Person und Ihrer Qualitätssicherung chargenbegleitend d.h. mit einer kommerziellen Charge durchgeführt werden.

Qualifizierungs- und Validierungsabschluss

Nach Abschluss aller Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten kann das System wieder für den Produktivbetrieb freigegeben werden. Vor Aufnahme der Produktion müssen sämtliche betroffenen Mitarbeiter geschult werden und es muss sichergestellt sein, dass nur geschulte Mitarbeiter Zugriff auf die Anlage erhalten. Bedenken Sie, dass auch nach dem erfolgreichen Projektabschluss weiterhin Ressourcen für die Aufrechterhaltung des qualifizierten und validierten Zustandes notwendig sind. Regelmäßige periodische Reviews sind ebenso notwendig wie Audit Trail Reviews und Account Reviews. Sollten Softwareupdates oder Hardwareanpassungen notwendig sein, um beispielweise Serialisierungsanforderungen für neue Zielmärkte zu

erfüllen, können Revalidierungen oder Requalifizierungen notwendig werden.

Projektrisiken

- Qualifizierungs- und Validierungsprozesse sind im Unternehmen nicht ausreichend definiert / unklare oder fehlende SOPs
- Mangelnde Ressourcenverfügbarkeit (z.B. keine Verfügbarkeit von Servicetechnikern während der Qualifizierung/Validierung)
- Technisch unausgereifte Anlagendesigns aufgrund von ungenauen/fehlerhaften Anforderungen
- Mangelhafte Kommunikation zwischen Projektmitgliedern
- Unklare Rollen/Verantwortlichkeiten
- Verschiebungen des Go-Live durch Fehlkalkulationen im Projektplan oder mangelnde Berücksichtigung von Pufferzeiten z.B. für Lieferverzögerungen oder Abarbeitung von Abweichungen im Rahmen der Validierung eingeplant
- Fehlende Transparenz
- Meilensteine nicht definiert

Vorteile externer Unterstützung durch Thescon

Die letzten Seiten haben Ihnen einen Einblick in die Komplexität und den Umfang von Qualifizierungs- und Validierungsprojekten für Serialisierungsanlagen gegeben. Eine detaillierte Betrachtung möglicher Validierungsstrategien würde den Rahmen dieses Whitepapers sprengen. Die Wahl der passenden Vorgehensweise und eine effiziente Umsetzung sind entscheidend, um Zeit, Geld und Ressourcen zu sparen und

um eine Beeinträchtigung Ihrer Produktionsfähigkeit zu vermeiden.

Als führendes Beratungsunternehmen in der regulierten Industrie hat Thescon jahrelange und umfangreiche Erfahrung in der Qualifizierung und Validierung unterschiedlichster Anlagen und kennt die Erfordernisse aber auch Fallstricke in komplexen Serialisierungsprojekten.

Wir unterstützen Sie gerne dabei, die für Ihr Unternehmen passende Validierungsstrategie zu formulieren und umzusetzen, damit Sie Ihr Serialisierungsprojekt termingerecht abschließen und Ihre Produktionsfähigkeit sicherstellen können.