



BLUTSPENDE SRK SCHWEIZ
TRANSFUSION CRS SUISSE
TRASFUSIONE CRS SVIZZERA

Seitenhistorie

 Freigegeben ("Gültig" anzeigen)

Versionen im Vergleich

	3	Aktuell
◀	Admin Fabienne Brunner 05.05.2021	Stefanie Mast 12.05.2023

Seitenhistorie anzeigen

Schlüssel

Diese Zeile wurde hinzugefügt.
~~Diese Zeile wurde entfernt.~~
Formatierung wurde geändert.

Majorversion: 5 Minorversion: 5.0

Kapitel 13: Qualifizierung/Validierung und Change Management

REFERENZEN

- 1 - EudraLex EU GMP-Guide, Annex 15
- 2 - PIC/S GMP Guide for Blood establishments - PE 005-3, Chap. 7 / 8 / 9.8 / 9.12 / 11.4 / 11.5 / 11.8 / 11.20 / 13.2 / 14.5
- 3 - Council of Europe, EDQM - Good Practice Guidelines, Chap. 4.3
- 4 - Good Practice Guidelines - EDQM - 4.2; 4.3; 4.4; 4.5, aktuelle Version
- 2 - United States Pharmacopeia <1058> Analytical Instrument Qualification
- 5 - 3 - Wegleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten - Swissmedic - aktuelle Version
- 6 - EudraLex EU GMP-Guide, Annex 11
- 7 - ISBT-Guidelines for validation and maintaining the validation state of automated systems in blood banking-Vox sanguinis - 85; S1; 2003
- 8 - EudraLex EU GMP-Guide, Teil 1, Kapitel 4
- 9 - PIC/S GMP Guide for Blood establishments - PE 005-3, Chap. 5.7 / 5.8
- 10 - Council of Europe, EDQM, - Good Practice Guidelines, Chap. 4.5
- 11 - Council of Europe, EDQM, 2017, Standards, Chap.5
- 12 - Verordnung - 4 - Good Practice Guidelines - EDQM - 4.2, aktuelle Version
- 5 - Good Practice Guidelines - EDQM - 4.6, aktuelle Version
- 6 - EDQM - 5, aktuelle Version
- 7 - Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV) – Art. 30-32 und Anhang 5 Ziffer 2 -2019 - aktuelle Version

13.1 Qualifizierung und Validierung

13.1.1 Einleitung

Räumlichkeiten und Geräte müssen vor Inbetriebnahme qualifiziert werden. Systeme, Prozesse und Analysen müssen vor der Anwendung validiert bzw. verifiziert werden [1; 2; 3; 5]. Unter dem Begriff Validierung werden Prozess-, Computersystem-, Methoden und Transportvalidierung zusammengefasst.

Qualifizierungen und Validierungen sind anwendbar für die Entnahme, Verarbeitung, Testung, Freigabe, Lagerung, Vertrieb und Transport von Blutkomponenten. Es ist die Aufgabe jedes Blutspendedienstes die kritischen Aspekte seiner Tätigkeiten der Herstellungsbewilligung durch Qualifizierung und Validierung über den ganzen Lebenszyklus eines Produktes und Prozesses zu kontrollieren. Validierungen und Qualifizierungen werden risikobasiert durchgeführt, d.h. der Umfang und das Ziel einer Qualifizierung/Validierung werden mittels eines Qualitätsrisikomanagements evaluiert.

Jeder Regionale Blutspendedienst legt seine eigene Validierungspolitik fest. Alle Qualifizierungs- und Validierungstätigkeiten werden in einem Validierungsmasterplan (VMP) zusammengefasst und dokumentiert. Der Validierungsmasterplan ist ein übergeordnetes und koordinierendes Dokument, das die grundlegenden formellen und inhaltlichen Anforderungen an eine Qualifizierung/Validierung und das Format der Dokumentation festlegt. Der Validierungsmasterplan gibt eine kurze und präzise Zusammenfassung zur Validierungspolitik, zur organisatorischen Struktur der Validierungs- resp. Qualifizierungsaktivitäten, stellt alle zu validierenden oder qualifizierenden Einrichtungen, Geräte oder Prozesse dar, legt das Dokumentationsformat fest, enthält einen Zeitplan, legt die Änderungskontrolle fest und verweist auf bestehende Dokumente.

13.1.2 Planung und Dokumentation von Qualifizierungen und Validierungen

Qualifizierungen und Validierungen müssen geplant, dokumentiert und das involvierte Personal geschult werden.

Vor der Durchführung einer Qualifizierung/Validierung muss ein dokumentierter und genehmigter Plan vorliegen, welcher die kritischen Parameter und die dazugehörigen Akzeptanzkriterien definiert. Jede Diskrepanz zum Plan muss behandelt werden. Resultate der Qualifizierung/Validierung, welche die Akzeptanzkriterien nicht erfüllen, müssen umfassend untersucht und im Bericht beschrieben werden.

13.1.3 Qualifizierung

Jeder Blutspendedienst kategorisiert seine Geräte und Einrichtungen auf Grund seiner Qualifizierungspolitik.

Folgende vier Kategorien [4] sind hierfür vorgesehen und stellen eine erste risikobasierte Einteilung dar:

a) Einfache Geräte, Hilfsgeräte

- Diese Geräte führen keine Messung durch und haben auch keine kalibrierbaren Funktionen. Sie steuern keine Prozessparameter. Diese Geräte werden aber im GMP-Bereich eingesetzt.
- Diese Geräte werden einem Funktionstest unterzogen, weitere dokumentierte Qualifizierungsschritte können evtl. entfallen.

b) Standardgeräte mit Messfunktion oder Kontrolle von Prozessparametern

- Diese Geräte führen eine Messung durch oder steuern Prozessparameter und können demnach kalibriert werden. Es sind einfache Standardgeräte, welche aus dem „Katalog“ bestellt werden (out-of-shelf).
- Die Einrichtungen dieser Kategorie werden mit einem gekürzten Qualifizierungsprogramm aus URS, DQ, IQ, OQ und gegebenenfalls PQ qualifiziert.

c) Komplexe Messgeräte, Seriengerät

- Diese Geräte sind ebenfalls Seriengeräte (out-of-shelf), es handelt sich aber um komplexere Geräte, welche auch evtl. durch Software gesteuert werden. In diese Kategorie fallen auch Geräte, welche kritische Prozessparameter (für die Produktqualität) steuern.
- Diese Kategorie muss mittels eines umfangreichen Qualifizierungsprogramms inklusive URS, DQ, IQ, OQ und gegebenenfalls durch eine PQ qualifiziert werden.

d) Komplexe Messgeräte, keine Seriengeräte

- Diese Geräte sind keine Seriengeräte, sondern wurden speziell für den Einsatz bei einem individuellen Blutspendedienst entwickelt.
- Die Einrichtungen dieser Kategorie muss umfassend und individuell qualifiziert werden. Alle Parameter (URS, DQ, FAT/SAT, IQ, OQ, PQ) müssen qualifiziert werden.

e) Nicht GMP-relevante Geräte

- Diese Geräte sind nicht GMP-relevant, haben also weder einen direkten noch einen indirekten Einfluss auf die Produktequalität.
- Die Einrichtungen dieser Kategorie werden nicht qualifiziert.

Eine Qualifizierung beinhaltet je nach Kategorisierung folgende Qualifizierungsschritte:

User Requirements Specification (URS, Pflichtenheft, Lastenheft)

Die Anforderungen an eine neue Räumlichkeit, ein neues Gerät oder System werden definiert und in einer URS dokumentiert. Dieses Dokument dient als Referenz durch den ganzen Qualifizierungszyklus. Eine URS sollte für alle Gerätekategorien erstellt werden, mindestens aber für die Kategorien b)-d).

Designqualifizierung (DQ)

In der DQ wird überprüft, ob die Anforderungen aus der URS mit der geplanten Anschaffung übereinstimmen. Die DQ sollte für alle Kategorien durchgeführt werden.

Factory Acceptance Test (FAT)/Site Acceptance Test (SAT)

Für Einrichtungen der Kategorie c) und d) ist es empfehlenswert vor der Anlieferung beim Hersteller eine FAT durchzuführen um die korrekte Funktionsweise prinzipiell aufzuzeigen. Allenfalls kann die FAT durch eine SAT beim Blutspendedienst vor Ort ersetzt werden.

Installationsqualifizierung (IQ)

Die Installationsqualifizierung kann folgende, nicht abschliessende Punkte umfassen:

- a) Vollständigkeit der Lieferung, Beschädigungen, Aufstellungskontrolle. Bei Geräten der Kategorie d) muss auch eine Vollständigkeitskontrolle der Komponenten erfolgen.
- b) Überprüfung von Medienanschlüssen für die Installation der Einrichtung oder des Gerätes (Strom, Druckluft) und deren Sicherheit
- c) Korrektheit der Automatisierung (z.B. Schnittstellen zu weiteren Computersystemen)
- d) Vollständigkeit der Dokumentation des Herstellers (Arbeitsanweisungen, Zertifikate, usw.)
- e) Kalibrierung der Instrumentierung inkl. der dazugehörigen Zertifikate der Prüfgeräte

Eine IQ wird mindestens für die Kategorien b) – d) erstellt.

Funktionsqualifizierung (Operational Qualification: OQ)

Normalerweise folgt die OQ der IQ, aber je nach Komplexität des Gerätes kann auch eine kombinierte Installation/Operation-Qualifizierung (IOQ) erfolgen.

Die Operationsqualifizierung kann folgende, nicht abschliessende Punkte umfassen:

- a) Tests der Alarmer (visuell und akustisch), evtl. auch unter „worst case“-Bedingungen
- b) Betriebstests, welche die realen Betriebsbedingungen miteinbeziehen

Der erfolgreiche Abschluss der OQ führt zum Punkt

- c) Erstellen der Instandhaltungspläne, des Gerätedossiers und der Gerätevorschrift (inkl. Wartung und Reinigung)

Eine OQ sollte mindestens für die Kategorien b) - d) erstellt werden.

Leistungsqualifizierung (Performance Qualification: PQ)

Die PQ folgt einer erfolgreichen IQ und OQ. Die PQ kann auch als Teil der OQ oder in einer Prozessvalidierung erfolgen.

Die Performancequalifizierung kann folgende, nicht abschliessende Punkte umfassen:

- a) Leistungstests mit Produktionsmaterial oder simulierten Produkten, welche zeigen, dass die Einrichtung/Gerät unter normalen Bedingungen geeignet ist.
- b) Leistungstests mit oberen und unteren Betriebsgrenzen um zu zeigen, dass die Einrichtung/Gerät auch im Bereich der Betriebsgrenzen geeignet ist.

Eine PQ muss zwingend für die Kategorie d) erstellt werden.

13.1.4 Prozessvalidierung

Prozessvalidierungen werden für Prozesse über die ganze Herstellungskette von der Entnahme, über die Produktion bis zum Vertrieb und der Freigabe von Blutprodukten durchgeführt. Dazu gehört die Validierung eines neuen Prozesses wie auch die Validierung von abgeänderten Prozessen oder bei Standortumplatzierungen. Mittels Risikoanalyse werden die zu validierenden kritischen Prozessschritte definiert und festgelegt, wie diese während der Prozessvalidierung überprüft werden. Hierzu werden die kritischen Prozessparameter und die kritischen Qualitätsattribute definiert und mit Akzeptanzkriterien belegt. Die verwendeten Geräte/Einrichtungen müssen vorher qualifiziert und die verwendeten Analysemethoden validiert sein.

Prospektive Prozessvalidierung

Herstellungsprozesse werden grundsätzlich vor der Freigabe der Produkte validiert. Wird das für die Prozessvalidierung eingesetzte Material nach erfolgreicher Prozessvalidierung für die Freigabe vorgesehen, muss dies schon vorab im Validierungsplan beschrieben sein und die Freigabe muss in der Verantwortung durch die fachtechnisch verantwortliche Person erfolgen.

Begleitende Prozessvalidierung (concurrent)

In Ausnahmefällen (wo ein grosser Gewinn für den Empfänger besteht), kann es akzeptabel sein, dass eine begleitende Validierung durchgeführt wird. Dieser Entscheid muss begründet und dokumentiert werden. Auch in diesem Fall muss die Freigabe der Produkte in der Verantwortung durch die fachtechnisch verantwortliche Person erfolgen.

Der Validierungsplan umfasst eine kurze Beschreibung des Prozesses und der kritischen Qualitätsattribute sowie der kritischen Prozessparameter und deren Akzeptanzkriterien.

Für die regelmässige Bewertung des Validierungsstatus (ongoing process verification) können statistische Werkzeuge genutzt werden. Modifikationen an den Prozessen müssen bewertet werden und allfällige Massnahmen via Change Management (Kapitel 13.2) definiert werden.

Validierungsumfang bezüglich der Hämolyserate

Im Rahmen der Validierung soll gezeigt werden, dass am Ende der Laufzeit des Produktes die Hämolyserate bei $\geq 90\%$ der durchgeführten Tests $< 0.8\%$ der Erythrozytenmasse beträgt [44 6].

Weitere Informationen sind in der Empfehlung der AG LPNM/QM „Stellungnahme zum Validierungsumfang der Hämolyserate“ nachzulesen.

13.1.5 Transportvalidierung

Transporte von Entnahmezentren zu Verarbeitungszentren, von Blutkomponenten zwischen Zentren und zu Kunden müssen validiert sein. Für die Validierung sollen die variablen Faktoren, welche den Transport beeinflussen können mitberücksichtigt werden (Transportrouten, saisonale Witterungsbedingungen, Verzögerungen beim Transport, Art des Transports, Ausstieg von Dataloggern, usw.). Durch eine Risikoanalyse soll der Einfluss der variablen Faktoren abgeschätzt werden und die Transportvalidierung geplant werden.

13.1.6 Methodenvvalidierung

Es dürfen nur Tests (Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik) verwendet werden, die von Swissmedic als geeignet bezeichnet sind [5 3 , 42 7]. Demzufolge müssen diese Tests ein Konformitätsbewertungsverfahren gemäss Medizinprodukteverordnung durchlaufen haben und ein entsprechendes Konformitätskennzeichen tragen (CE Markierung). Die angewendeten Methoden müssen für ein bestimmtes Reagenz und bestimmte Geräte verifiziert werden, bevor sie in der Spendenanalytik Anwendung finden. Die Anforderungen gemäss Wegleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten [5 3] sind einzuhalten.

13.1.7 Computersystemvalidierung

Werden Computersysteme bei der Herstellung, bei der Testung von Blutprodukten oder bei anderen Prozessen, welche die Qualitätsparameter der Produkte beeinflussen, eingesetzt, müssen diese vorab validiert werden [6;7 4]. Die Validierung von Computersystemen muss die Kritikalität und die Komplexität des Systems berücksichtigen und der Validierungsumfang kann mittels Risikoanalyse festgelegt werden. Die Benutzeranforderung an solch ein System müssen ebenfalls in einer URS definiert werden. - Grundsätzlich wird der Umfang und Ziel einer Computersystemvalidierung mittels eines Qualitätsrisikomanagements evaluiert

Änderungen an validierten Computersystemen müssen je nach Umfang validiert oder verifiziert werden.

13.1.8 Requalifizierung

Einrichtungen, Räumlichkeiten, Systeme und Geräte müssen regelmässig evaluiert werden um den Qualifizierungsstand zu gewährleisten.

13.1.9 Änderungskontrolle

Änderungen im Rahmen von Qualifizierungen und Validierungen müssen über das QM-System behandelt werden und Abweichungen während der Qualifizierung und Validierung sind im Rahmen der Qualifizierung und Validierung zu bearbeiten, beurteilen und zu dokumentieren. Dabei soll mit einem Risikomanagement der Einfluss der Änderungen auf den Qualifizierungsstand bewertet werden und über einen dokumentierten Prozess (siehe Kapitel 13.2) abgearbeitet und genehmigt werden.

13.2 Change-Management (Änderungsmanagement)

Jeder Blutspendedienst muss ein Änderungsmanagement implementiert haben, welches erlaubt, Änderungen, welche die Qualität der hergestellten Produkte, die Rückverfolgbarkeit, die Sicherheit von Spendern oder Empfängern beeinflusst, zu planen, zu evaluieren und zu dokumentieren um die gleichbleibende Qualität der Blutprodukte und die Reproduzierbarkeit der Prozesse sicherzustellen [5]. Das Change-Management gewährleistet somit, dass nach Implementierung der Änderung an qualifizierten oder validierten Einrichtungen, Geräten oder Prozessen die Qualitätsziele weiterhin erreicht werden und dass die Änderung keinen negativen Einfluss auf die Produktqualität bewirkt.

Alle Prozesse im Rahmen des Änderungsmanagements sind in einer Arbeitsanweisung festgehalten und beinhalten die Antragsstellung der Änderung (Änderungsantrag), die Dokumentation der Änderung mit Analyse der möglichen Auswirkung und allenfalls zu treffender Massnahmen, Genehmigungsprozess, Implementierungs- und Evaluationsvorgehen.

Der mögliche Einfluss einer geplanten Änderung an Einrichtungen, Systemen (inkl. Computersysteme), Geräten und Methoden muss durch eine sorgfältige Analyse der Risiken evaluiert werden. Aus dieser Risikoanalyse werden die

Notwendigkeit und das Ausmass einer Requalifizierung oder Revalidierung abgeleitet - ~~{8; 9; 10}~~. Der Umfang dieser Risikoanalyse soll der Komplexität der Änderung angepasst werden.

Gewisse Änderungen können erst nach der Meldung und Genehmigung von involvierten Behörden oder der Blutspende SRK Schweiz freigegeben und implementiert werden.

Blutspende SRK

Change File Book

Qualifizierung/Validierung und Change Management

Version	In Kraft ab In Kraft bis	Änderungen
04	01.02.2020	<p>Aktualisierung der Referenzen: 5 «Wegleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten - Swissmedic - aktuelle Version». Alt: «Swissmedic, Verwaltungsverordnung-Anleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten, Kapitel 3, 2009». Neue Referenz 12 «Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV) – Art. 30-32 und Anhang 5 Ziffer 2 – 2019»</p> <p>In 13.1.1 neu: «...vor der Anwendung validiert bzw. verifiziert werden (1,2,3,5)»</p> <p>In 13.1.6 neu: »Es dürfen nur Tests (Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik) verwendet werden, die von Swissmedic als geeignet bezeichnet sind [5], [12]. Demzufolge müssen diese Tests ein Konformitätsbewertungsverfahren gemäss Medizinprodukteverordnung durchlaufen haben und ein entsprechendes Konformitätskennzeichen tragen (CE Markierung). Die angewendeten Methoden müssen für ein bestimmtes Reagenz und bestimmte Geräte verifiziert werden, bevor sie in der Spendenanalytik Anwendung finden. Die Anforderungen gemäss Wegleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten [5] sind einzuhalten.»</p> <p>In 13.1.6 gelöscht: »Die für die Screeningtests eingesetzte Methoden werden von der B-CH SRK freigegeben und müssen sich bezüglich Empfindlichkeit, Spezifität und Robustheit für das Austesten von Blutspenden besonders eignen. Nur diese Tests dürfen, unter Berücksichtigung der «anzuwendenden Methode, in der B-CH SRK für das Screening von Blutspenden eingesetzt werden. Jeder Blutspendedienst muss diese Methoden nochmals bei sich validieren, was meistens eine Überprüfung der vom Hersteller angegebenen Nachweisgrenze sowie der Robustheit beinhaltet (siehe auch Kapitel 11.3.3.1). Für die Validierung von NAT-Methoden müssen die Vorgaben von Swissmedic berücksichtigt werden (5).»</p> <p>In 13.2 «B-CH» gestrichen, neu: «Blutspende SRK Schweiz».</p>
03	01.02.2019 - 31.01.2020	<p>Aktualisierung der Referenzen 3 und 10. Neue Referenz: 11.</p> <p>In 13.1.4 neu: „Validierungsumfang bezüglich der Hämolyserate: Im Rahmen der Validierung soll gezeigt werden, dass am Ende der Laufzeit des EK-Produktes die Hämolyserate bei $\geq 90\%$ der durchgeführten Tests $< 0.8\%$ der Erythrozytenmasse beträgt [11]. Weitere Informationen sind in der Empfehlung der AG LPNM/QM „Stellungnahme zum Validierungsumfang der Hämolyserate“ nachzulesen.“</p>
02	01.01.2015 - 31.01.2019	<p>Änderung des Titels, neu: Qualifizierung/Validierung und Change Management; alt: Changemanagement und Validierung. Komplettüberarbeitung gemäss den regulatorischen Vorgaben, insbesondere Berücksichtigung von Annex 15 des GMPGuides und Einführung von Begriffen wie Validierungsmasterplan sowie Aktualisierung der Referenzen.</p>
01	01.01.2006 - 31.12.2014	Neuauflage



BLUTSPENDE SRK SCHWEIZ
TRANSFUSION CRS SUISSE
TRASFUSIONE CRS SVIZZERA