



 Siehe **Dokuman**: Kapitel 13

- 14.1. Einleitung
- 14.2. Planung und Dokumentation von Qualifizierung und Validierung
- 14.3. Qualifizierung
  - 14.3.1. Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ)
  - 14.3.2. Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ)
- 14.4. Prozessvalidierung
  - 14.4.1. Prospektive Prozessvalidierung
  - 14.4.2. Begleitende Prozessvalidierung (concurrent)
  - 14.4.3. Validierungsumfang bezüglich der Hämolyserate
- 14.5. Transportvalidierung
- 14.6. Methodvalidierung
- 14.7. Computersystemvalidierung
- 14.8. Requalifizierung
- 14.9. Änderungskontrolle

### 14.1. Einleitung

Räumlichkeiten und Geräte müssen vor Inbetriebnahme qualifiziert werden. Systeme, Prozesse und Analysen müssen vor der Anwendung validiert bzw. verifiziert werden ([GPG](#), [S1](#), [L1](#)). Unter dem Begriff Validierung werden Prozess-, Computersystem-, Methoden- und Transportvalidierung zusammengefasst.

Qualifizierungen und Validierungen sind anwendbar für die Entnahme, die Verarbeitung, die Testung, die Freigabe, die Lagerung, den Vertrieb und den 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 eines 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 RBSD 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. der Qualifizierungsaktivitäten, stellt alle zu validierenden oder zu qualifizierenden Einrichtungen, Geräte oder Prozesse dar, legt das Dokumentationsformat fest, enthält einen Zeitplan, legt die Änderungskontrolle fest und verweist auf bestehende Dokumente.

### 14.2. Planung und Dokumentation von Qualifizierung und Validierung

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.

### 14.3. Qualifizierung

Jeder Blutspendedienst kategorisiert seine Geräte und Einrichtungen aufgrund seiner Qualifizierungspolitik.

Folgende fünf Kategorien ([S1](#)) 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 evtl. auch von einer Software gesteuert werden. In diese Kategorie fallen zudem 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 müssen 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 Produktqualität.
- Die Einrichtungen dieser Kategorie werden nicht qualifiziert.

Eine Qualifizierung beinhaltet je nach Kategorisierung folgende Qualifizierungsschritte:

1. **User Requirements Specification (URS, Pflichtenheft, Lastenheft)** Die Anforderungen an eine neue Räumlichkeit, an 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 bis d**.
2. **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.
3. **Factory Acceptance Test (FAT)/Site Acceptance Test (SAT)** Für Einrichtungen der Kategorie **c und d** ist es empfehlenswert, vor der Anlieferung beim Hersteller einen FAT durchzuführen, um die korrekte Funktionsweise prinzipiell aufzuzeigen. Allenfalls kann der FAT durch einen SAT beim RBSD vor Ort ersetzt werden.
4. **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 bis d** erstellt.

### 14.3.1. Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ)

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



Die Funktionsqualifizierung kann folgende, nicht abschliessende Punkte umfassen:

- a. Tests der Alarme (visuell und akustisch), evtl. auch unter «Worst case»-Bedingungen.
- b. Betriebstests, welche die realen Betriebsbedingungen mit einbeziehen.
- c. Erstellen der Instandhaltungspläne, des Gerätedossiers und der Gerätevorschrift (inkl. Wartung und Reinigung) nach erfolgreichem Abschluss der OQ.

Eine OQ sollte mindestens für die Kategorien **b bis d** erstellt werden.

### 14.3.2. 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 PQ kann folgende, nicht abschliessende Punkte umfassen:

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

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

## 14.4. Prozessvalidierung

Prozessvalidierungen werden für Prozesse über die ganze Herstellungskette von der Entnahme, über die Produktion bis zum Vertrieb und zur Freigabe von Blutprodukten durchgeführt. Dazu gehört die Validierung eines neuen Prozesses wie auch die Validierung von abgeänderten Prozessen oder bei Standortänderungen. Mittels Risikoanalyse werden die zu validierenden kritischen Prozessschritte definiert und wird 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.

### 14.4.1. 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 der fachtechnisch verantwortlichen Person erfolgen.

### 14.4.2. 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 der fachtechnisch verantwortliche Person erfolgen.

Der Validierungsplan umfasst eine kurze Beschreibung des Prozesses und der kritischen Qualitätsattribute sowie der kritischen Prozessparameter und ihrer 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* ([Artikel 19, Punkt 19.1.](#)) definiert werden.

### 14.4.3. Validierungsumfang bezüglich der Hämolyserate

Im Rahmen der Validierung soll gezeigt werden, dass am Ende der Laufzeit des Produktes die Hämolyserate <0,8% der Erythrozytenmasse beträgt, und das bei  $\geq 90\%$  der durchgeführten Tests ([EDQM](#)). Weitere Informationen sind in der Empfehlung der AG LPNM/QM «[Stellungnahme zum Validierungsumfang der Hämolyserate](#)» nachzulesen.



### 14.5. Transportvalidierung

Transporte der Blutprodukte von den Entnahmezentren zu den Verarbeitungszentren, von den RBSD zu den 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 und die Transportvalidierung geplant werden.

### 14.6. Methodvalidierung

Es dürfen nur Tests (Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik) verwendet werden, die Swissmedic als geeignet bezeichnet ([L1](#), [AMBV](#)). 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 für bestimmte Geräte verifiziert werden, bevor sie in der Spendenanalytik Anwendung finden. Die Anforderungen gemäss Wegleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten ([L1](#)) sind einzuhalten.

### 14.7. 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 ([GPG](#)). Die Validierung von Computersystemen muss die Kritikalität und die Komplexität des Systems berücksichtigen und der Validierungsumfang kann mittels Risikoanalyse festgelegt werden. Die Benutzeranforderung an ein solches System müssen ebenfalls in einer URS definiert werden. Änderungen an validierten Computersystemen müssen je nach Umfang validiert oder verifiziert werden.

### 14.8. Requalifizierung

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

### 14.9. Änderungskontrolle

Änderungen und Abweichungen während der Qualifizierung und der Validierung sind im Rahmen der Qualifizierung und der Validierung zu bearbeiten, zu beurteilen und zu dokumentieren. Dabei soll mit einem Risikomanagement der Einfluss der Änderungen auf den Qualifizierungsstand bewertet werden und über einen dokumentierten Prozess (Change-Management, [Artikel 19, Punkt 19.1.](#)) abgearbeitet und genehmigt werden.