

Erreichung und Sicherstellung von *Validierungsstandards* in den Forschungsverbänden der TMF

(Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e. V.)

GMDS 2006, 13.09.2006

Projektgruppe Systemvalidierung TMF

M. Wittenberg (KKS Marburg), R. Speer,

W. Kuchinke, R. Weber, G. Antony, M. Käßler,

J. Kotsch, C. Meisner, S. Müller, R. Peters, S. Wiegelmann

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

↪ Validierung

↪ Ausgangspunkt

↪ Ziele

↪ Voraussetzungen

↪ Gesetzliche Grundlagen

↪ V-Modell (Lebenszyklus)

↪ SVMP, SOPs, etc.

↪ Risikoanalyse

↪ Standards

↪ GAMP

↪ Change Control

↪ Schulung / Validierungskompetenz

Definitionen Validierung

↳ Wikipedia

↳ **Validierung** oder **Validation** (von lat. *validus*: *stark, wirksam, gesund*) ist die Prüfung einer These, eines Plans oder Lösungsansatzes in Bezug auf das zu lösende Problem, die mit der Verifizierung, Falsifizierung oder unklar endet.

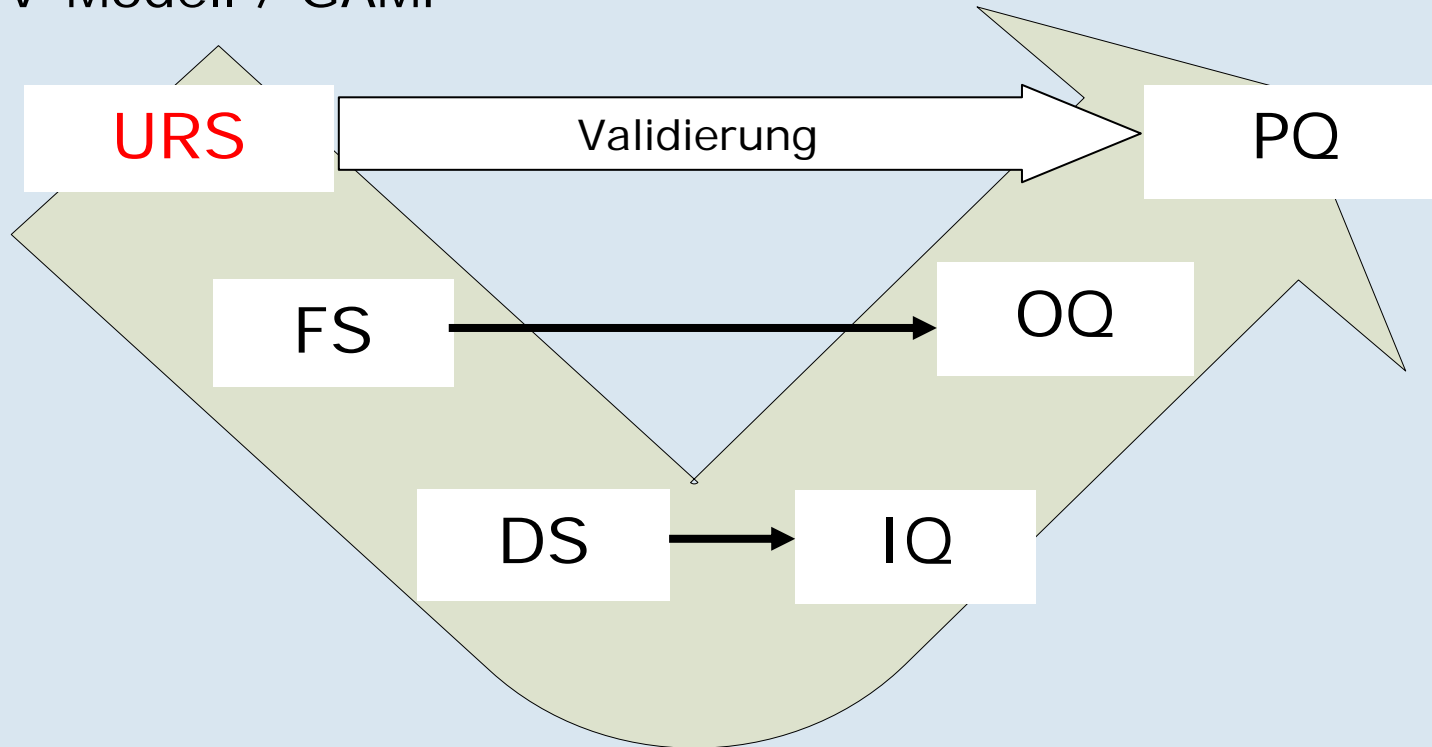
↳ Annex 11 zum EG-Leitfaden

↳ „Validierung eines **computergestütztes Systems** ist der **dokumentierte Nachweis**, dass das System den regulatorischen Anforderungen genügt und so arbeitet und in Zukunft arbeiten wird, wie es dies laut Spezifikation tun soll.“

↳ ...

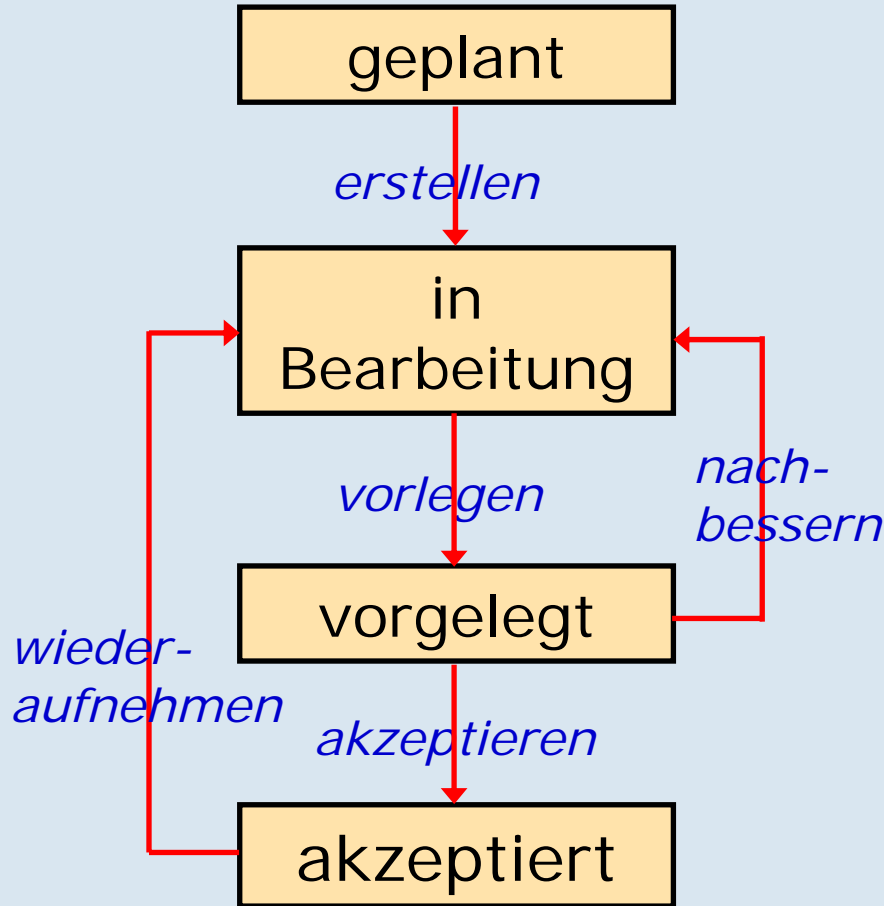
Was muss validiert werden?

- ↳ **URS** (User Requirement Specification)
- ↳ V-Modell / GAMP



→ Systemvalidierung

↪ Stati des V-Modell



↪ Tätigkeiten

- ↪ Projektmanagement
- ↪ Risikomanagement
- ↪ Qualitätsmanagement
- ↪ Konfigurationsmanagement
- ↪ Änderungsmanagement

↪ Validierung in der Software-Qualitätssicherung

↪ 'Bauen wir das richtige Produkt?'

↪ Antwort: Effektivität der Entwicklung sicherstellen!

↪ Zusammenhang mit dem V-Modell

↪ Validierung ist Überprüfung der Eignung der
Anforderungsdefinition (URS)

↪ Abgrenzung zur Verifikation

↪ 'Bauen wir das Produkt richtig?'

↪ Durch Testen/Prüfen wird sichergestellt, dass die
Anforderungen in der praktischen Anwendung erfüllt sind

↪ 'Need to have'

↪ Für IT-Systeme, die in klinischen Studien eingesetzt werden, ist entsprechend den Regularien von ICH-GCP und FDA eine Validierung erforderlich !

↪ **ABER:**

↪ Der Validierungsprozess und notwendige Umfang in seinen Einzelschritten sowie in seiner Durchführung ist nur unzureichend beschrieben.

- ↪ **Problem:** Verständnis für Validierung
 - ↪ 'Software ist doch schon validiert !'
 - ↪ Komplexität wird oftmals unterschätzt
 - ↪ Ressourcen und Erfahrungen nicht ausreichend

↪ Lösungsmöglichkeiten

Validierung durch Externe	Validierung durch FV
zügige Realisierung (+)	zeitintensiver (-)
hohe Kosten (-)	- Kosten (?)
keine eigene Kompetenz (-)	eigene Kompetenz/Erfahrung (+)

↳ Datamanagement-SW (Erfassung, Management)

↳ eResearchNetwork

↳ MACRO

↳ secuTrial

↳ OrgDB

↳ PhOSCo

↳ ...

↳ Weitere 'individuelle' SW-Lösungen (Auswertung)

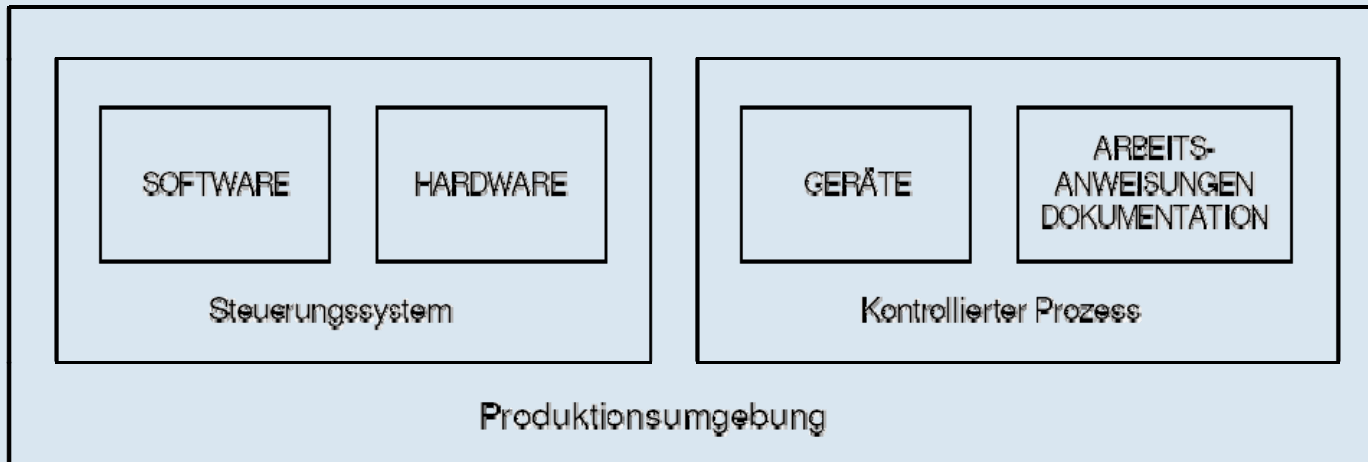
↳ CDISC

↳ Kodierungen

↳ ...

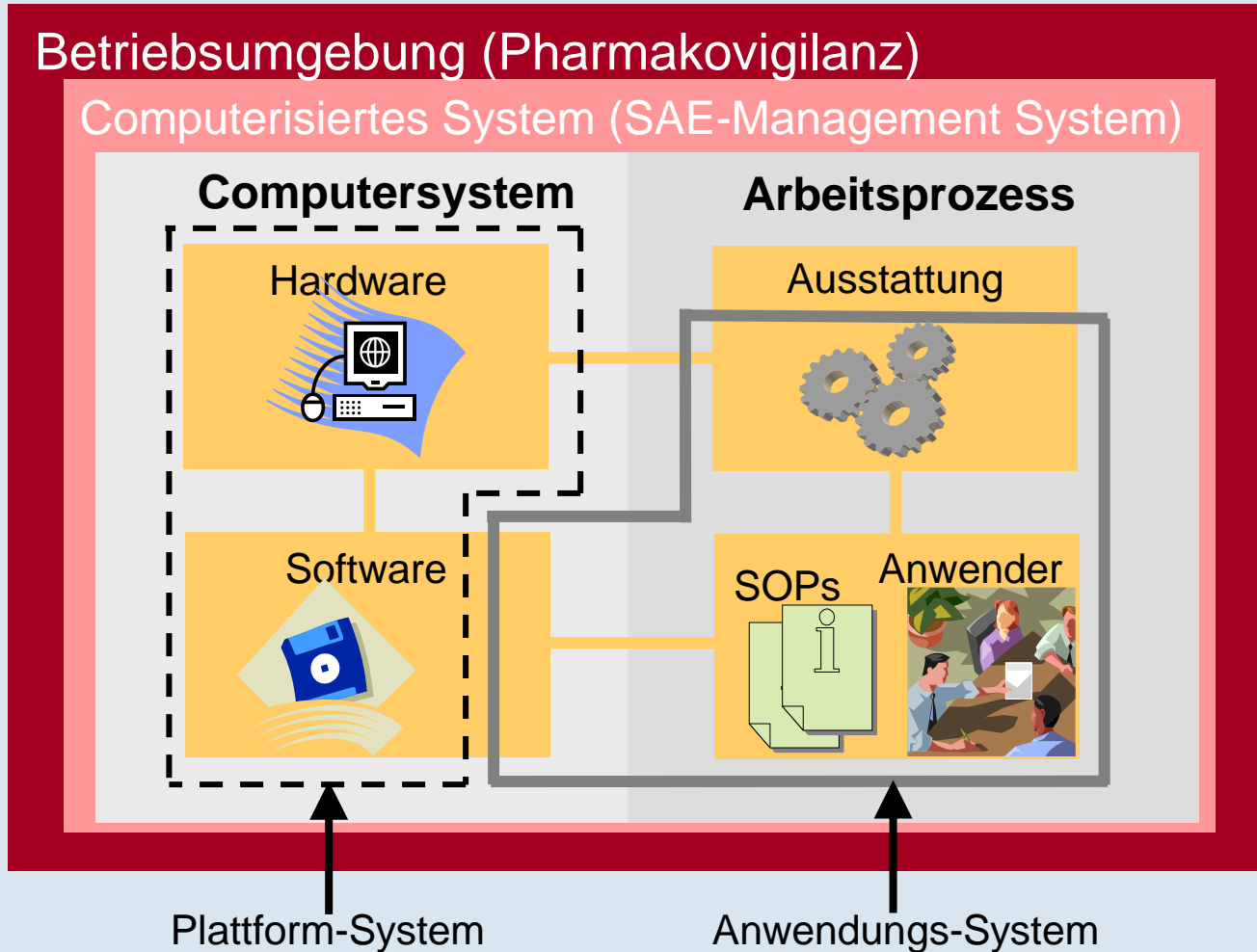
- ↪ Workflow-Prozess für die Systemvalidierung definieren
 - ↪ Prozessverständnis erhöhen durch besseres Systemverständnis
 - ↪ Vertrauen in das computergestützte System erhöhen
 - ↪ Risiko von Fehlfunktionen minimieren
 - ↪ Allgemeingültigen Validierungsunterlagen bereitstellen (SVMP, SOPs, Checklisten, Konzepte)
 - ↪ Validierungskompetenz auf- und ausbauen
 - ↪ Qualitätsmanagement etablieren
- ➔ zur Genüfung der gesetzlichen Anforderungen**

↪ Computergestütztes System



- ➡ nicht nur Soft- und Hardware !
- ➡ SOPs, Anwender, Peripherie, etc.

↪ Beispiel: Konfiguration eines Systems zum SAE-Management



- ↪ Rechtsgrundlagen, Normen, Standards
 - ↪ AMG, PharmBetrV
 - ↪ ICH-GCP
 - ↪ GAMP-Guide
 - ↪ PIC: Empfehlungen, Guideline
 - ↪ EG-Leitlinie computergestützter Systeme (Annex 11)
 - ↪ US-FDA: Guidelines, Guidance for Industry
 - ↪ FDA: **21 CFR Part 11**
(Electronic Records and Electronic Signatures)
 - ↪

↪ Compliance mit 21 CFR Part 11

↪ **Audit Trail** → Nachvollziehbarkeit

- ↪ alle Änderungen an Daten und Dokumenten sind mit Datum, Uhrzeit und Name nachvollziehbar
- ↪ über die gesamte Lebensdauer der Aufzeichnung

↪ **Datensicherheit** als Schutz vor Manipulation

- ↪ Rollen basierte Zugriffsregelung
- ↪ Verfügbarkeit von Trainingsdaten
- ↪ Aktuelle und praktikable SOPs

↪ **Electronic Signatures**

- ↪ eindeutige Zuordnung zu einer Person
- ↪ nicht wieder verwendbar

- ↳ Risikoanalyse: Bedeutung für CSV
 - ↳ Ist das System validierungspflichtig?
 - ↳ Wie ausführlich muss die Validierung sein?
 - ↳ Welche Aspekte des Systems sind **kritisch** bezüglich Produktion und Patientensicherheit?
 - ↳ Welche Aspekte des Systems sind **kritisch** bezüglich des Geschäftsziels?

„It is impractical to completely test every aspect of an automated system; therefore the effort should be focused on **critical areas**.“

(nach: GAMP 4)

↳ Grobe Risikobewertung

↳ Auf Ebene der URS (Anwenderanforderungen)

↳ Ziel: Feststellung, ob System validierungspflichtig ist

↳ Kriterium für Risiko: GCP-Relevanz

↳ Detaillierung der Risikobewertung

↳ Auf Ebene der FS (Funktionale Spezifikation)

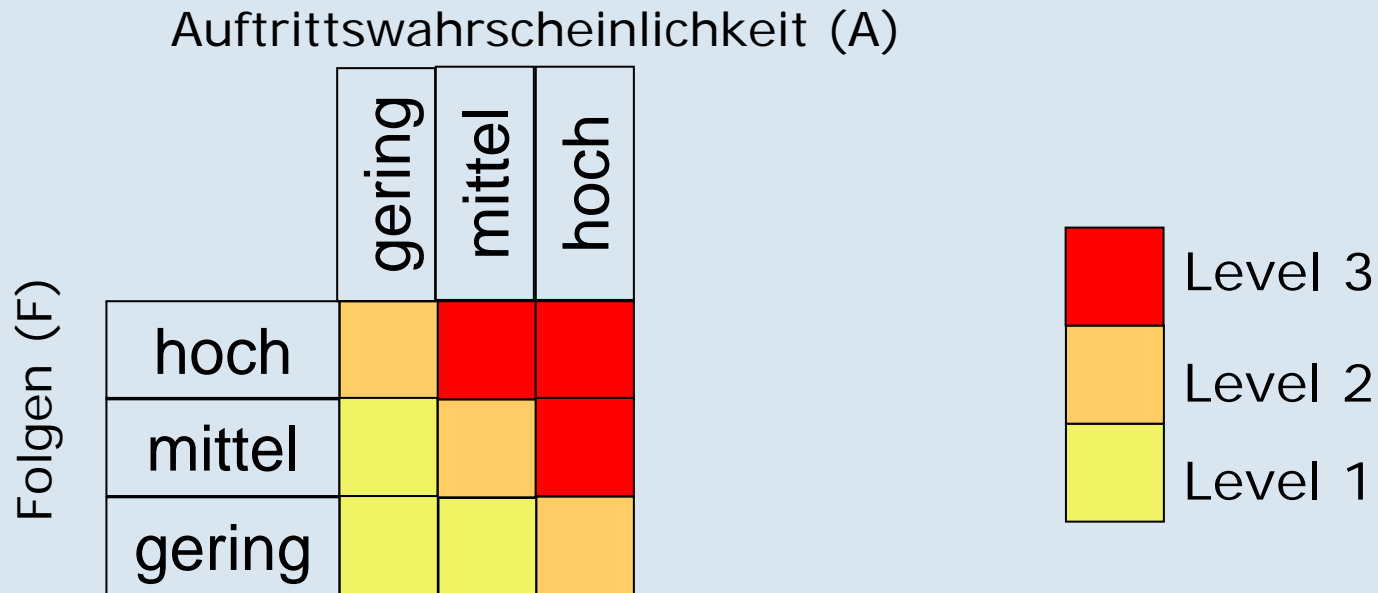
↳ Ziel: Detaillierte Analyse und Bewertung der Risiken

↳ Kriterium für Maßnahmen (z.B. Tests)

↪ Risikobewertung nach GAMP 4

Kriterium	Ausprägung
A: Auftrittswahrscheinlichkeit	1 (hoch), 2 , 3 (gering)
F: Folgen (Business impact)	1 (keine), 2 (moderate), 3 (schwerwiegend)
E: Entdeckungswahrscheinlichkeit	1 (gering), 2 , 3 (hoch)
R: Risikoklasse (aus A und F)	siehe Matrix

Risikoklassifizierung



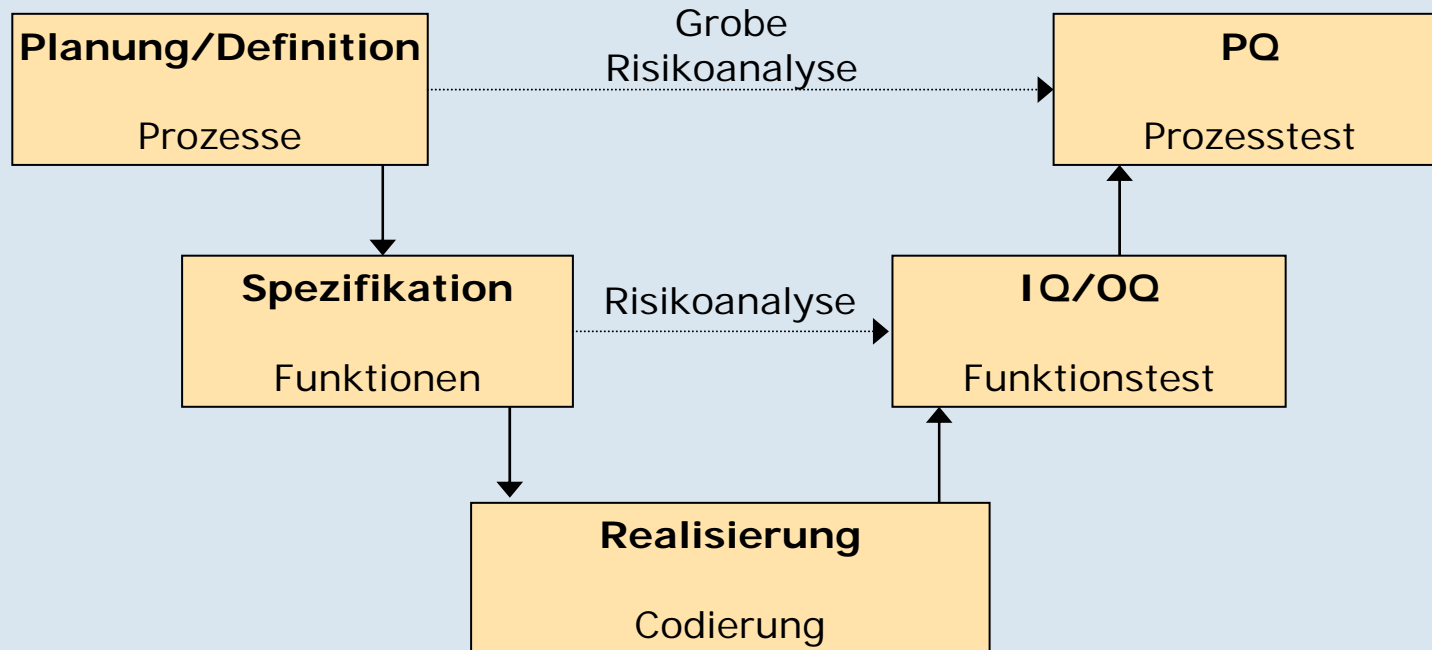
Risikominderung

- vorbeugende Maßnahmen => Reduzieren von **A**
- vermindernde Maßnahmen => Reduzieren von **F**

↪ Verifizierungsphasen im V-Modell

↪ Grobe Risikoanalyse: auf Ebene der Planung \leftrightarrow PQ

↪ Verfeinerung: auf Ebene Spezifikation \leftrightarrow IQ/OQ

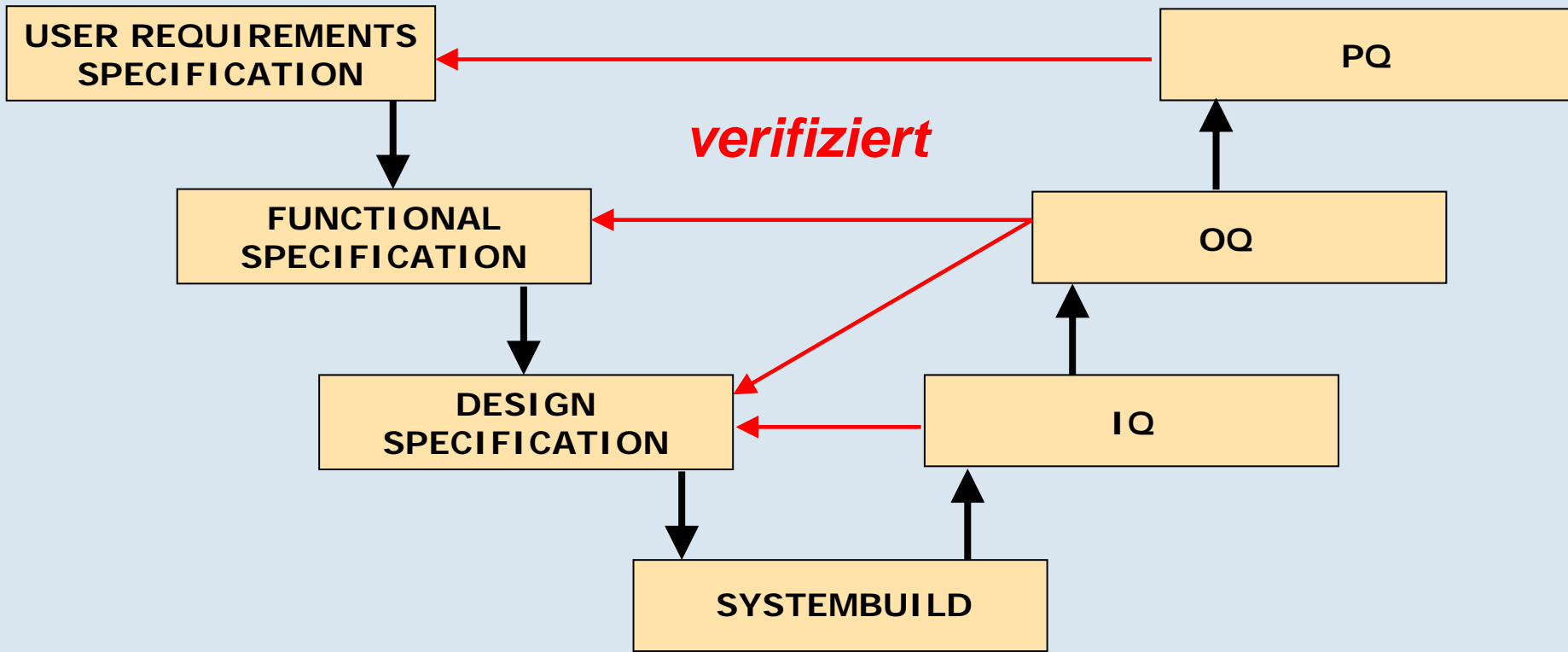


- ↳ GAMP (seit 1995, aktuell: Version 4)
 - ↳ Good Automated Manufacturing Practice
 - ↳ UK Pharmaceutical Industry Computer Validation Forum
 - ↳ Standardregelwerk für die Validierung computergestützter Systeme in der pharmazeutischen Industrie
 - ↳ Keine gesetzliche Bindung
 - ↳ Abweichende Formen der Validierung von computergestützten Systemen **möglich und sinnvoll**

Good Automated manufacturing Practice (GAMP) guidance aims to achieve validated and compliant automated systems meeting all current healthcare regulatory expectations, by building upon existing industry good practice in an efficient and effective manner.

(nach: GAMP 4)

GAMP's Qualification Framework



- Bildung eines Validierungsteams
- Systemvalidierungsmasterplan als zentrales Instrument der CSV
- SOPs und Checklisten
- Konzepte: Audit, Vendraudit, Schulung
- Risikomanagement
- Änderungsmanagement (Change Control)

↪ Change Control

↪ Änderungen kontrollieren und
nachvollziehbar **dokumentieren**

↪ Ohne Change Controll: Blockade-Taktik

↪ „Never touch a running system?“: Stand einfrieren!

↪ Empfehlung: Lassen Sie keine Benutzer an das System

↪ Schliessen Sie alle Computer weg.

↪ Lösung:

↪ Lernen mit Fehlern zu leben

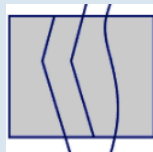
↪ ggf. SOPs schreiben

- ↪ Das Change Control Verfahren stellt sicher, dass:
 - ↪ alle planbaren Änderungen werden kontrolliert umgesetzt
 - ↪ das Lebenszyklusmodell wird gemäß dem systemspezifischen Projekt-/ Validierungsplan angewendet
 - ↪ jede Änderung unterliegt einem Genehmigungsprozess
 - ↪ jede Änderung wird bezüglich ihrer Auswirkung auf das Gesamtsystem bewertet (Risikoanalyse),
 - ↪ aus der Bewertung werden nachvollziehbare Maßnahmen abgeleitet

- ↪ Modulares Schulungskonzept
 - ↪ Warum ist Validierung notwendig?
 - ↪ Systembetrieb (Erhaltung des validen Zustandes)
 - ↪ Umfang der Validierungsmassnahmen
 - ↪ Rollen / Verantwortlichkeiten
 - ↪ Durchführung einer Validierung
 - ↪ Schulung / Ausbildung
 - ↪ Audit-Konzept (interne Überprüfung)
 - ↪ Dokumentation, Dokumentation, Dokumentation, ...

- **Aufbau von Qualitätsmanagement**
- **Aufbau von Validierungskompetenz**

- ↪ Projektträger/Förderer: BMBF / DLR
- ↪ TMF-GS für Unterstützung (organisatorisch und fachlich)
- ↪ Projektgruppe Systemvalidierung
- ↪ AG IT-QM
- ↪ Externe Berater: PMK Consulting, V. Hattwig



↪ Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung