

Warum Validierung?

Systemvalidierung Schulung (Modul 2)

Version: V03

Ronald Speer

LIFE Leipzig

Inhalt

GCP

Motivation / Vorteile der Validierung

Aufwand/Nutzen-Relation

Gesetzeslage

kosteneffektive Validierung

System Validierung (CSV) und GCP (1)

- ▶ Die Verbände verfolgen das Ziel einer **qualitativ hochwertigen klinischen Forschung** überwiegend auf der Basis der Good Clinical Practices (GCP)
- ▶ eine **GCP-gerechte Durchführung** von Studien sicherzustellen, ist eine zentrale Forderung verschiedener Gesetze und Richtlinien
- ▶ Die 12. AMG-Novelle und die dazugehörige GCP-Verordnung sind am 6. August 2004 in Kraft getreten
- ▶ **ICH Topic E 6** - Guideline for Good Clinical Practice, July 2002:
„When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:
 - ▶ a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor’s established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. **validation**).

System Validierung (CSV) und GCP (2)



- ▶ Validierung von computergestützten Systemen ist ein elementarer Bestandteil der Qualitätssicherungssysteme
- ▶ Validierte Systeme sind die Basis für alle Arten von Studien

Motivation / Vorteile der Validierung

- ▶ steigert das Verständnis und die Nachvollziehbarkeit von Prozessen (Daten, Systeme, Change Management, ...)
- ▶ erhöht Vertrauen der Anwender in das computergestützte System, Zuverlässigkeit
- ▶ legt GCP-Risiken offen und ermöglicht vorbeugende Massnahmen zur Reduzierung
- ▶ ist ein entscheidender Wettbewerbsvorteil für die Durchführung von GCP-Studien und bei der Akquisition von Studien für die Pharmaindustrie
- ▶ steigert die Sorgfalt im Umgang mit Daten und Dokumenten
- ▶ erhöht die Datensicherheit durch kontrollierte Systeme
- ▶ steigert die Arbeitseffektivität durch getestete und gesicherte Abläufe

Bedenke: Hoher Nachbesserungsaufwand bei Nicht-GCP-Compliance

Aufwand/Nutzen-Relation: ökonomisch sinnvoll

Validierte Systeme sind zwingende Voraussetzung für Profit-Studien:

- ▶ Investitionskosten zzgl. ca. 20 % für (Erst-)Validierung bei der System-Entwicklung/-Einführung
- ▶ Betriebskosten zzgl. ca. 10 %, um Systeme im validierten Zustand halten

Kostenreduzierung durch gemeinsames Vorgehen
(TMF-geführte PG „Systemvalidierung“), z. B.

- ▶ Lieferanten-Audit
- ▶ Schulungen
- ▶ gegenseitiges Internes Audit
- ▶ Gemeinsame Nutzung von Validierungsdienstleistungen der Systemanbieter
- ▶ Nutzung von Verbund übergreifender Validierungskompetenz
- ▶ Gemeinsame Nutzungskonzepte (Hosting, ASP, Technology transfer)

Aufwand/Nutzen-Relation: notwendige Ressourcen (1)

personelle Ressourcen

- ▶ „Wird nebenbei gemacht...“? Validierung benötigt ein Team, deshalb: Projektmanagement mit definierten Rollen / Verantwortlichkeiten
- ▶ explizite Prioritäten nach GCP-Kritikalität setzen und im Team kommunizieren

infrastrukturelle Ressourcen

- ▶ vorhandene Infrastruktur soll genutzt werden (evtl. gemeinsame Nutzung / Verbund-übergreifend)
- ▶ Bereithalten einer Testumgebung für Entwickeln und Testen einer Studienimplementation, die klar von der Produktivumgebung getrennt ist.

Aufwand/Nutzen-Relation: notwendige Ressourcen (2)

Aufwand/Nutzen konkretisieren

- ▶ für die Validierung eines Standardsystems braucht ein qualifiziertes Team je nach System-Komplexität ca. 8 – 25 MT (mit vorhandenen Templates für alle notwendigen Dokumente)
- ▶ bei ungeschultem oder wenig erfahrenem Personal kann sich der Aufwand um den Faktor 2-3 erhöhen.
- ▶ je ungleicher die Systeme desto mehr Ressourcen

Gesetzeslage – formale Anforderung (1)

Überblick:

- ▶ ISO
- ▶ GCP
- ▶ PICS
- ▶ Aktuelle Gesetzeslage

Aber: Validierung nicht nur um gesetzliche Auflagen zu erfüllen

Gesetzeslage – formale Anforderung (2)

Rechtsgrundlagen, Normen, Standards:

- ▶ AMG, PharmBetrV, GCP-V
- ▶ ICH-GCP E6
- ▶ US-FDA - 21 CFR Part 11 (Electronic Records; Electronic Signatures)

- ▶ EU-GMP-Richtlinie und –Leitfaden mit ergänzender Leitlinie computergestützte Systeme (Annex 11)
- ▶ GAMP-Guide und APV Interpretation des Annex 11
- ▶ PIC Guideline für computergestützte Systeme (PI-011)
- ▶ US-FDA - Guide to Inspection of Sponsors, CROs and Monitors
- ▶ US-FDA – Guidance for Industry “Computerized Systems used in Clinical Trials”

Stand von Wissenschaft und Technik

US-FDA – Guidance for Industry “Computerized Systems used in Clinical Trials, 04/99” (1)

- A. Each study protocol should identify **at which steps** a computerized system will be used to create, modify, maintain, archive, retrieve, or transmit data.

- B. For each study, documentation should identify what **software and**, if known, what **hardware** is to be used in computerized systems that create, modify, maintain, archive, retrieve, or transmit data. This documentation should be retained as part of study records.

- C. **Source documents** should be retained to enable a reconstruction and evaluation of the trial.

- D. When original observations are entered directly into a computerized system, the electronic record is the source document.

- E. The design of a computerized system should **ensure that all** applicable **regulatory requirements** for recordkeeping and record retention in clinical trials **are met** with the same degree of confidence as is provided with paper systems

US-FDA – Guidance for Industry “Computerized Systems used in Clinical Trials, 04/99” (2)



F. Clinical investigators should retain either the **original or a certified copy of all source documents** sent to a sponsor or contract research organization, including query resolution correspondence.

G. Any change to a record required to be maintained should not obscure the original information. The record should clearly **indicate that a change was made** and clearly provide a means to locate and read the prior information.

H. Changes to data that are stored on electronic media will always require an **audit trail**, in accordance with 21 CFR 11.10(e). Documentation should include who made the changes, when, and why they were made.

I. The FDA may inspect all records that are intended to support submissions to the Agency, regardless of how they were created or maintained.

J. Data should be retrievable in such a fashion that all information regarding each individual subject in a study is **attributable** to that subject.

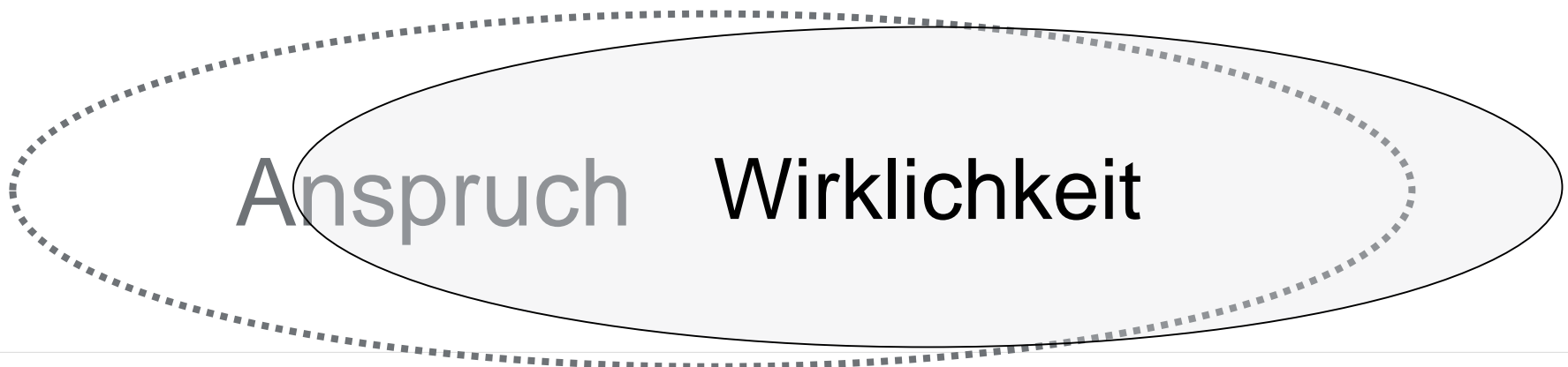
US-FDA – Guidance for Industry “Computerized Systems used in Clinical Trials, 04/99” (3)

K. Computerized systems should be designed:

(1) So that **all requirements assigned to these systems** in a study protocol are **satisfied** (e.g., data are recorded in metric units, requirements that the study be blinded); and,

(2) to preclude errors in data creation, modification, maintenance, archiving, retrieval, or transmission.

L. Security measures should be in place to **prevent unauthorized access** to the data and to the computerized system.



Compliance mit 21 CFR Part 11 (1)



§ 11.1 Scope

(b) This part applies to records in electronic form that are **created, modified, maintained, archived, retrieved, or transmitted, under any records requirements set forth in agency regulations.**

This part also **applies to electronic records submitted to the agency** under requirements of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and the Public Health Service Act, even if such records are not specifically identified in agency regulations.

Record = Aufzeichnung (Beleg, Dokument, Datensatz)

Predicate Rule:

...trifft immer dann zu, wenn der „Record“ in irgendeiner Vorschrift erwähnt wird

§ 11.1 Scope ...

(e) **Computer systems** (including hardware and software), controls, and attendant documentation maintained under this part **shall be readily available for, and subject to, FDA inspection.**

Electronic Records Management:

- ▶ Computer System Validierung als Grundvoraussetzung
- ▶ Risikobasierter Fokus auf unterstützte Prozesse
- ▶ Der kontrollierte Zugriff auf den „Record“ muss über den gesamten Lebenszyklus gewährleistet sein

Compliance mit 21 CFR Part 11 (3)



- ▶ **Audit Trail** als Grundbedingung für Nachvollziehbarkeit:
 - ▶ Alle Änderungen an Daten und Dokumenten sind mit Datum, Uhrzeit und Name nachvollziehbar; Änderungen an Dokumenten können systemseitig verhindert werden.
 - ▶ Grund der Änderung („reason for change“)
 - ▶ Über die gesamte Lebensdauer der Aufzeichnung; Archivierungssysteme eingeschlossen

- ▶ **Datensicherheit** als Schutz vor Manipulationen:
 - ▶ Rollen-basierte Zugriffsregelungen; Alarmfunktion bei unberechtigtem Zugriff
 - ▶ Verfügbarkeit von Trainingsdaten; ohne Training keine Sicherheit
 - ▶ Aktuelle und praktikable Arbeitsanweisungen (SOPs)

- ▶ **Electronic Signatures** (closed systems):
 - ▶ Wenn nicht biometrisch, dann mindestens 2 Komponenten: Benutzername, Passwort
 - ▶ Wird eineindeutig einer Person zugeordnet; nicht wiederverwendbar.
 - ▶ Signatur ist lesbar, ggf. dekodieren.
 - ▶ Brief an FDA: ... , dass die Firma „intends to use electronic signatures as binding equivalent to handwritten signatures“
 - ▶ Höhere Anforderungen in „offenen Systemen“
 - ! Bei unterschiedlichen Zeitzonen:
Zeitstempel synchronisieren
 - Verschlüsselung
 - Public Key Infrastructure (PKI)

Gesetz über Rahmenbedingungen für elektronische Signaturen (Signaturgesetz – SigG)

- ▶ “elektronische Signaturen” sind Daten in elektronischer Form, die anderen elektronischen Daten beigefügt oder logisch mit ihnen verknüpft sind und die zur Authentifizierung dienen
- ▶ fortgeschrittene elektronische Signaturen
- ▶ qualifizierte elektronische Signaturen
- ▶ Nicht in den üblichen EDC-Systemen, aber in Zukunft in elektronischer Patientenakte

Maßnahmen für eine kosteneffektive Validierung



- ▶ Projektmanager bestimmen
- ▶ Validierungsaktivitäten (Prioritäten, Ressourcen) planen
- ▶ Verantwortlichkeiten regeln
- ▶ Aufgaben an Systemanbieter/Lieferanten übergeben
- ▶ generische Validierungsdokumente verwenden
- ▶ risikobasierten Ansatz zur Aufwandsreduzierung nutzen
- ▶ Erfahrungswissen der anderen Verbünde nutzen
- ▶ rechtzeitig den Projektmanager und das Validierungsteam schulen
- ▶ Plattformen und IT-Infrastrukturen vereinheitlichen
- ▶ Standard-Software und COTS verwenden

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Mehr Information:

<http://www.tmf-ev.de/>