

8. TMF – JAHRESKONGRESS

GCP-KONFORME IT-UNTERSTÜTZUNG IN DER FORSCHUNG

(e)volution – Moderne Validierung und Auditierung von computergestützten GCP-Systemen

Ort: Oldenburg
Datum: 17. März 2016
Referent: Oliver Herrmann
Managing Director Q-FINITY



KURZVITA OLIVER HERRMANN



- **Gründer** und CEO von Q-FINITY
- **Dipl. Inf.** mit Vertiefung in Geschäftsprozess und Workflow Management, **MCSE, MRQA**
- Stellv. Leiter ISPE GAMP D-A-CH
- Member ISPE GAMP EU Steering Committee
- Co-Chair ISPE GAMP Global R&D and Clinical Systems SIG
- **Seit 2002** in der **Life Science** (in GxIP) Industrie tätig
 - Beratung, Schulung, Audits, Projektmanagement
 - Aufbau und Erhalt von QM-Systemen
 - Validierung von Einzelsystemen und integrierten Lösungen
 - Seit 2008 zusätzlich Intensivierung der Aktivitäten im GCP-Bereich
- **Nebenberuflich / Volunteering** Aktivitäten:
 - 2009 CLIN/STAT/S Arbeitsgruppe im GAMP D-A-CH
 - 2011 Leiter der ISPE GAMP R&D and Clinical Systems SIG (seit 2014 Kooperation mit DIA)
 - Seit 2012 GAMP GCP Vertretung bei **ISPE Annual Meeting** San Francisco (2013 Washington D.C., 2014 Las Vegas, 2015 Philadelphia)
 - 2013 Präsentation der SIG Aktivitäten bei der **FDA** (Jonathan Helfgott)
 - 2014 Durchführung Trainingssession / Workshop **EMA GCP IWG Meeting** Paris
 - 2015 GAMP SME beim **EMA GCP IWG ICH E6 Addendum Stakeholder Meeting** in London
 - 2016 Publikation des **GAMP Good Practice Guide** „Validierung computergestützter GCP Systeme“

WAS SEHEN SIE HIER?



...UND WAS SEHEN SIE HIER?



???



Themen

- Regulative Anforderungen
- Interpretationshilfen
- Vereinfachung
- Computergestütztes System
- Perspektive (faktisch)
- Perspektive (theoretisch, konzeptionell)
- Datenfluss und -integrität
- Aufwandsminimierung
- Auditierung von Computergestützten Systemen

EUDRALEX VOLUME 10

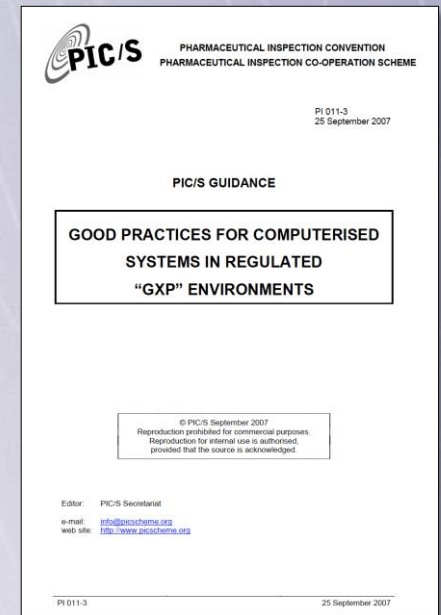
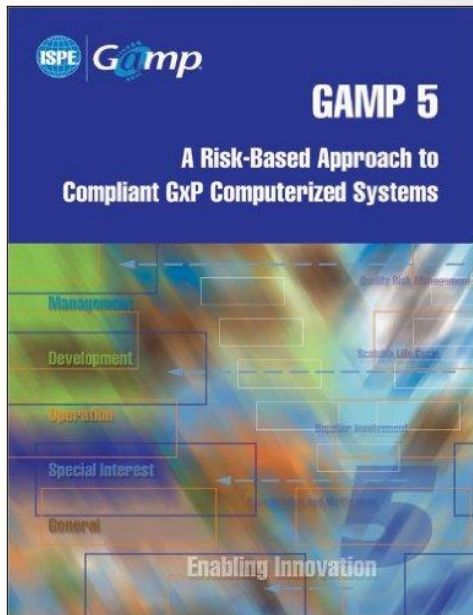
- ICH E6 in Chapter 5 referenziert
 - „i.e. validation“ !!!!!
- Gemäß Chapter 4 (Inspections), Annex 3, ist der
 - **PIC/S 011-3 Guidance On Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments** bei der Inspektion von GCP-Systemen anzuwenden
 - Ausbildungsmanual für Inspektoren (Anwendungsbereich: GxP)
 - Der PIC/S 011-3 ist zu verwenden wenn computerized Systems inspiziert werden, die gemäß den Anforderungen des Annex 11 des EU-GMP-Leitfadens aufgebaut wurden
 - Dadurch lässt sich indirekt die Anwendbarkeit des Annex 11 für den GCP-Bereich ableiten.
 - Der PIC/S 011-3 referenziert direkt auf den GAMP Guide als Referenzmodell zu Validierung Computergestützter Systeme und
 - CR CSV Computerised Systems Validation in Clinical Research, A practical Guide V2 ist ebenfalls als Referenz aufgeführt

EUDRALEX VOLUME 10

- Diese Herleitung täuscht nicht darüber hinweg, dass konkrete und rechtsverbindliche Anforderungen (Gesetz/Verordnung) zur Validierung von computergestützten Systemen im GCP-Bereich auf Länderebene fehlen.
- CAVE:
 - In der behördlichen Überwachungspraxis rücken computergestützte Systeme sowie das Thema Datenintegrität zunehmend in den Fokus der Inspektionen
- Hilfreich:
 - „Reflection Papers“ der EMA spiegeln die Meinung der EU Inspektoren in schriftlicher Form wider

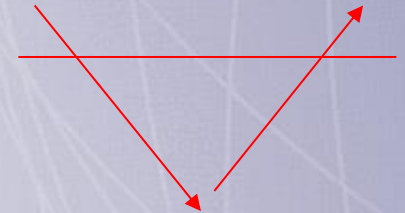
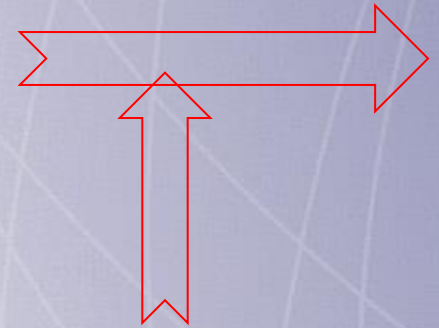
INTERPRETATIONSHILFEN

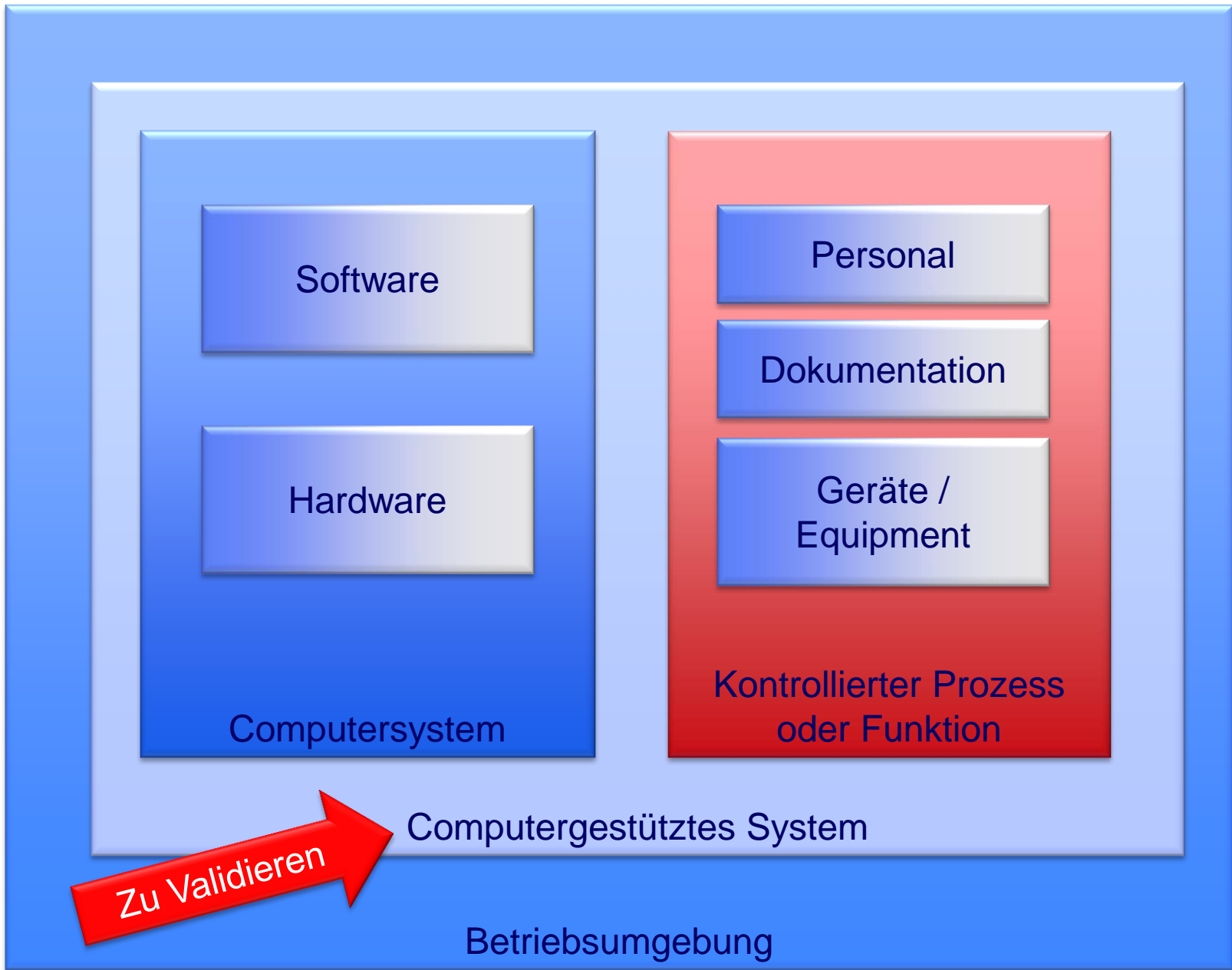
- GAMP® 5
- ACDM CR CSV
- PIC/S PI 011-3



VEREINFACHUNG (DUALITÄT)

- Validierung & Qualifizierung
 - Dinge, die man nicht anfassen kann vs. Gegenstände
- Prozess & Werkzeug
 - Bildaufhängen vs. Hammer (herstellen)
- Prozesseigner & Werkzeugeigner
 - Rechenschaftspflicht vs. Verantwortung
- Auftraggeber & Auftragnehmer
 - Reguliertes Unternehmen vs. Lieferant (auch interne IT)
- Quality Assurance & Quality Control
 - Validiert Prozesse und deren Output (independent) vs. wird im Prozess durchgeführt und qualifiziert gegen spezifizierte Vorgaben





PERSPEKTIVE (FAKTISCH)

- Prozess
- Applikation (Werkzeug)
- IT-Infrastruktur (Betriebsumgebung)

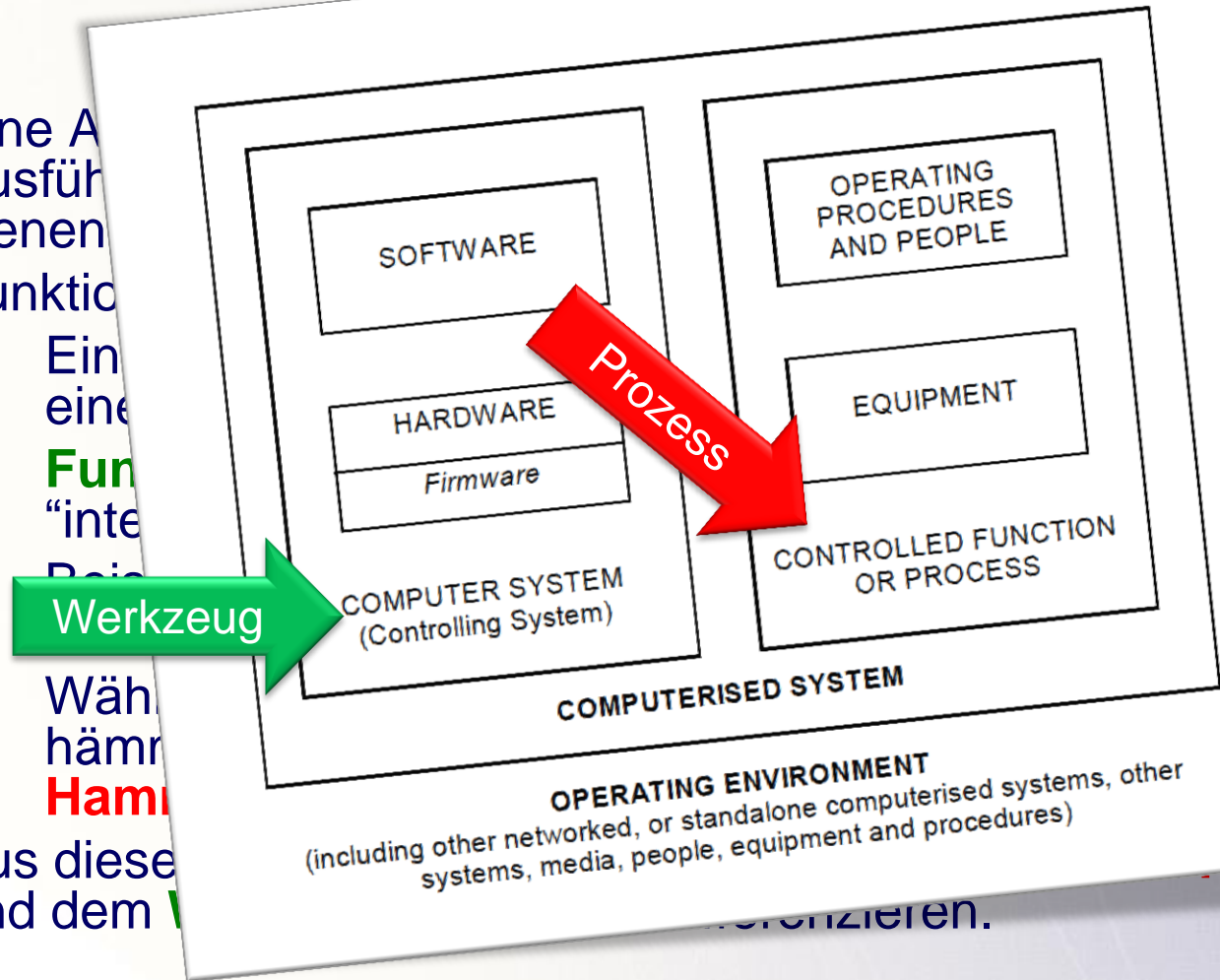
Prozesse



#	Process	Subprocess	Short Description
...
...
8	SAE-Reporting		
8.1		SAE-recording and reporting	<i>In order to maximize patient safety during a clinical trial, it is essential to record and analyze all serious and non-serious adverse events. The timely and appropriate reporting of these events to the Regulatory Authorities and other parties like central and Local Ethics Committees as well as to the participating sites of a study is a regulatory requirement in most countries. Furthermore, in case of incorrect or inconsistent data, Follow-up information has to be requested from the reporter / investigator. In addition to the individual cases, safety information must be reported in an aggregated form (e.g. Annual Safety Reports, PSURs, IND or NDA reports) to some authorities.</i>
8.2		Reconciliation	In order to assure data integrity across the several systems and processes, reconciliation of the SAE data between systems used for Drug Safety purposes and other systems like EDC or CTMS might be necessary. Any discrepancies must be investigated and resolved.
8.3		Signal Detection	To optimize the Risk Benefit Balance for the patient, all safety data have to be evaluated continuously for previously unknown drug related risks (signals). This evaluation can be done by statistical means and / or a continuous review of the safety data. If the analysis of the detected signals negatively influence the Risk Benefit Balance, this may lead to change in the Study design or the termination of the study due to safety concerns.
...
...

Applikation (Werkzeug)

- Eine A...
- Ausführ...
- dienen...
- Funktio...
- Ein...
- eine...
- **Fun**...
- "inte...
- Bei...
- **Werkzeug** →
- Wäh...
- häm...
- **Hami**...
- Aus diese...
- und dem...



use"

oder führt.

ZU

er zu

PROZESS

erenzieren.

IT-Infrastruktur (Betriebsumgebung)

- Computergestützte Systeme bestehen aus Ebenen (“Layer”).
 - Der Nutzer agiert ausschließlich auf der Applikationsebene.
- Applikationen benötigen eine funktionierende, qualifizierte IT-Infrastruktur.
- GAMP klassifiziert Infrastruktur als Kategorie 1 (HW und SW).
 - Dies bedeutet die niedrigste Risikoebene, da Infrastrukturkomponenten in der Regel gut etabliert, weit verbreitet und hochgradig standardisiert sind
 - d.h. einfache IQ- und Konfigurationstests meist ausreichend

PERSPEKTIVE (THEORETISCH, KONZEPTIONELL)

- Baustein-Konzept („Building-Blocks“)
- Aufbau von Ebenen / Plattformen
- 4 Ebenen Modell (Layermodell)

Konzept des Bausteins (Building Block)

- Baustein = ein einfaches Element oder Teil eines Ganzen
- Ein Baustein verbirgt seine innere Komplexität
- Ein Baustein wird in der Regel über seine Schnittstellen definiert
- Bausteine mit identischen Schnittstellen können gegeneinander ausgetauscht werden.
 - Ein Nutzer muss nur die Schnittstellen kennen.
- Typischerweise hat ein Baustein einen generischen Charakter
 - Dies bedeutet, dass ein Baustein ein oder mehrere **Komponente(n)** bzw. **System(e)** darstellen kann.

Bausteinprinzip

Building Block

Operating System

Client

System

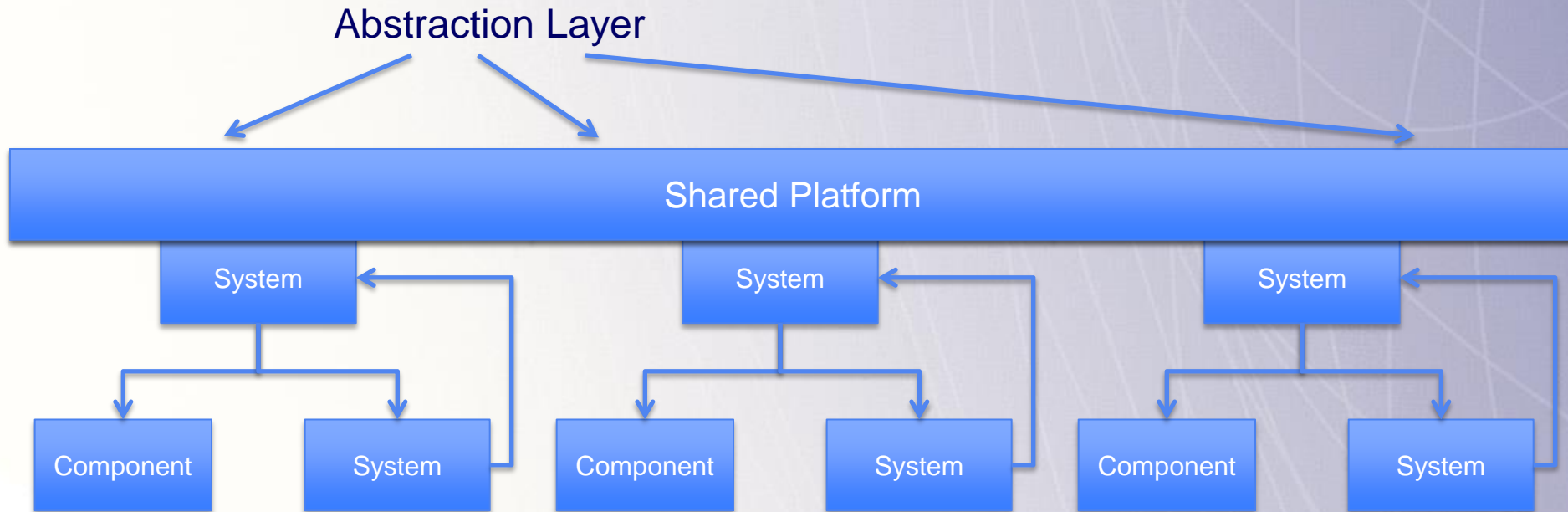
Motherboard

Server

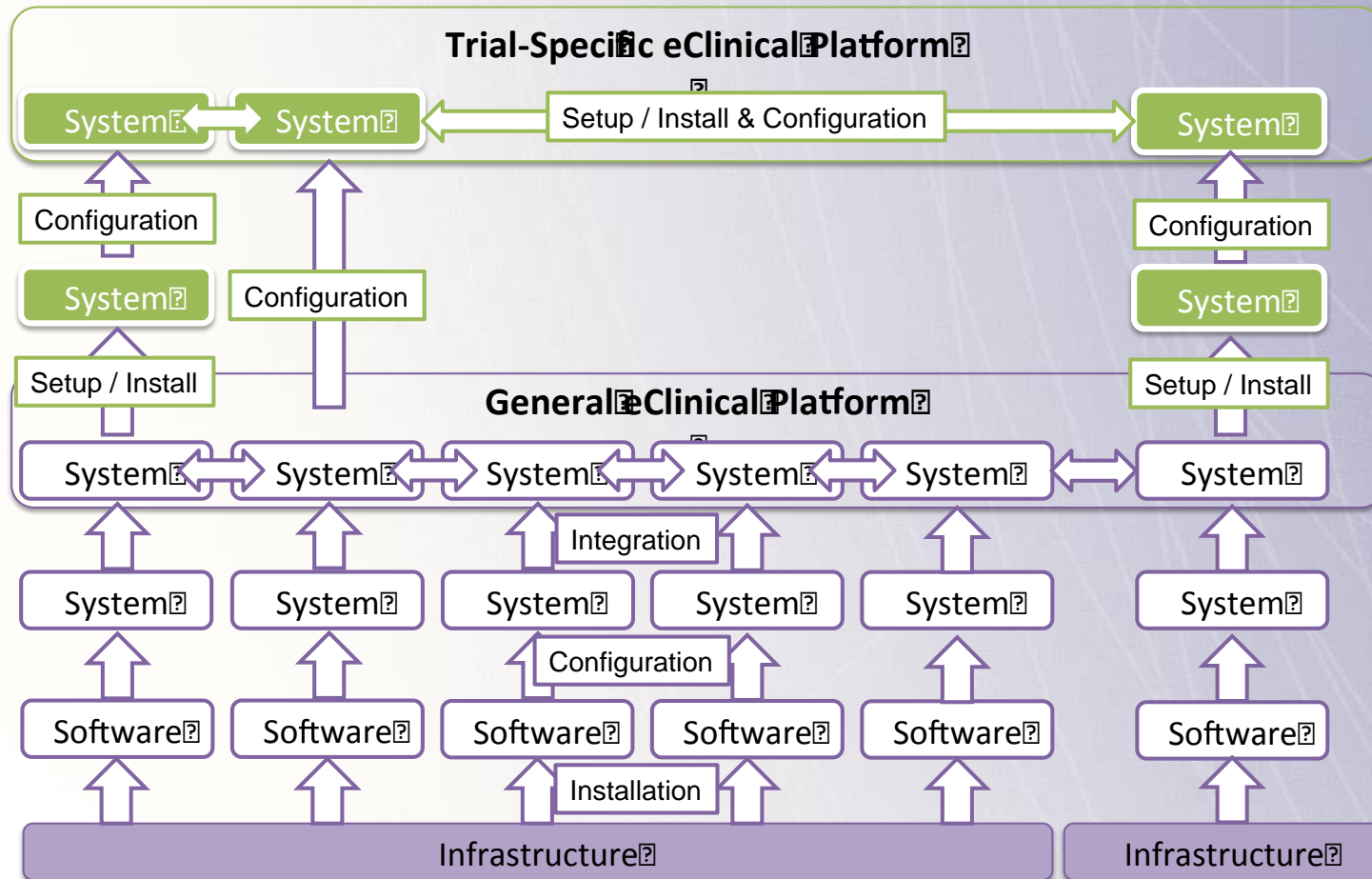
Component

Network

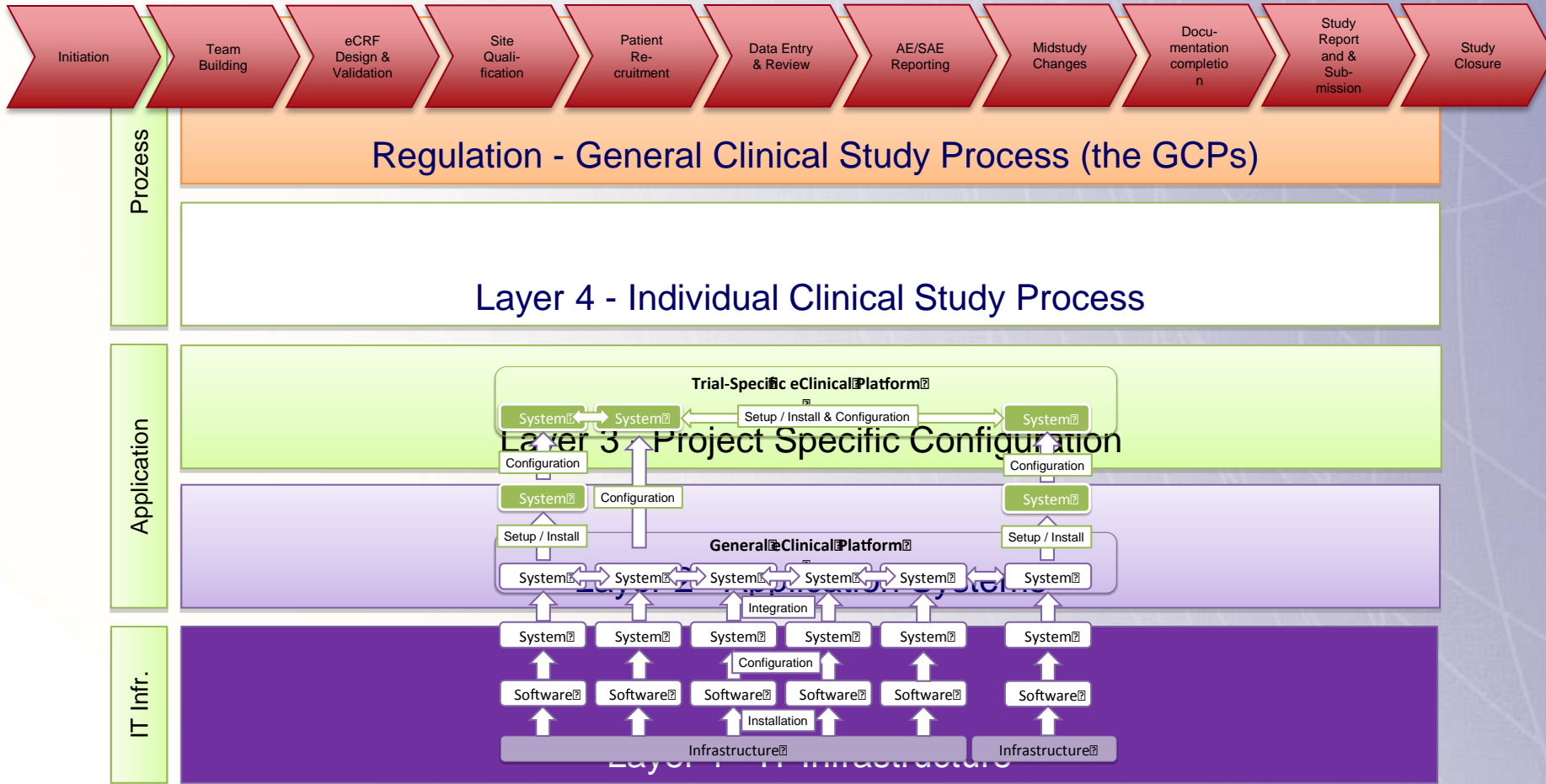
Bausteine als Grundelemente von Plattformen (Layer)



Spezifisches Plattform/Layermodell die „eClinical Platform“

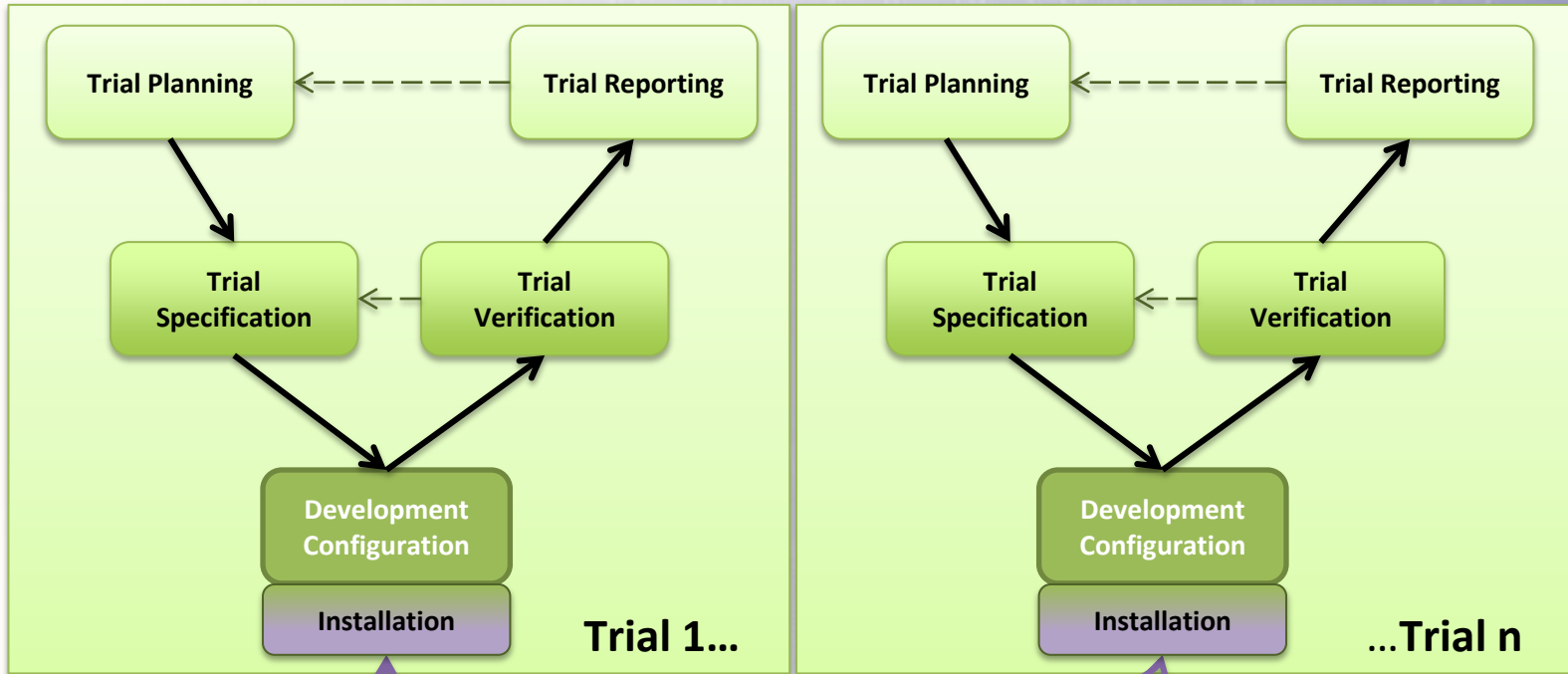


BIG PICTURE

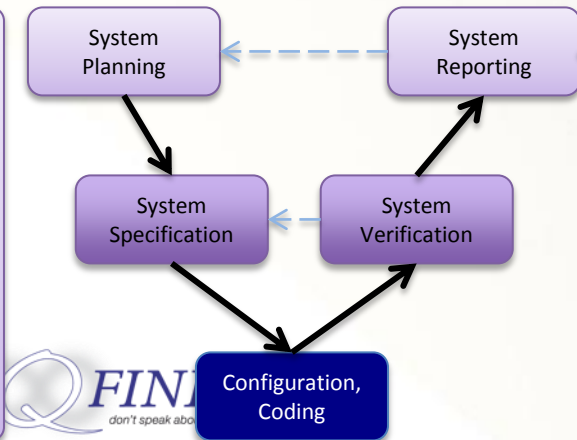


BEISPIEL

Trial Life Cycle



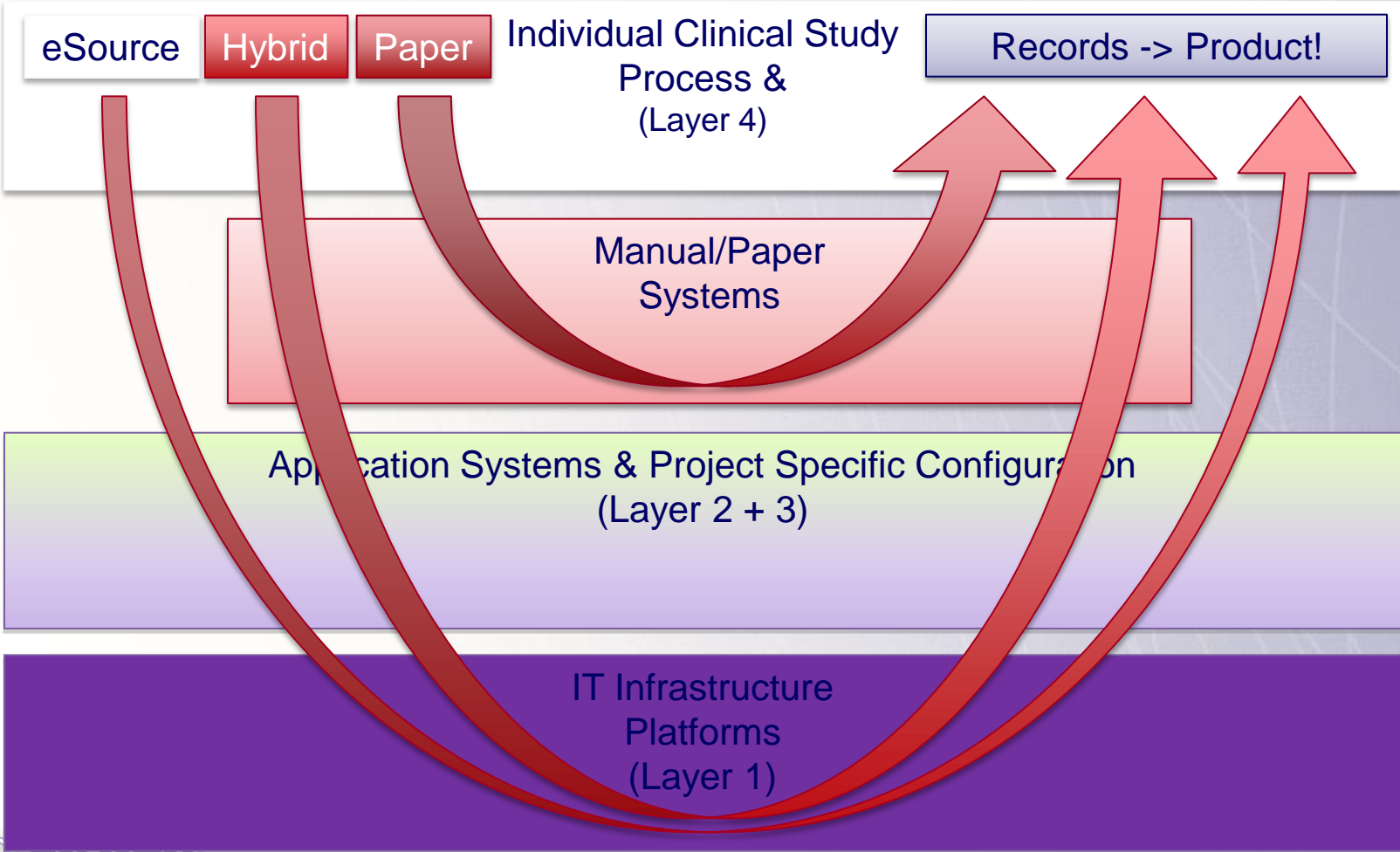
System Life Cycle



DATENFLUSS



Regulation - General Clinical Study Process (the GCPs)



DATEN / DATENINTEGRITÄT

Initiation

#		Process	Subprocess	Daten / Dokumente	Scope	Kurzbeschreibung	Input / Output (i/O)	Aufzeichnung gefordert gemäß (z.B. Predicated Rule/Paragraph)	Unterschrift erforderlich (Form)
...
...
8		SAE-Reporting						ENTR/CT3	
8.1	1		SAE-recording and reporting	SAE Form (1.1.15)	All	Sekundärliteratur (e.g. ICH), Glossar	Input	ICH-GCP (E6): 4.11	-
8.1	2			SAE Reports including Appendices	All	Sekundärliteratur (e.g. ICH), Glossar	Output	ICH-GCP (E6): 4.11, 5.17, 8.3.16, 8.3.17	Signature
8.1	3			SAE Follow Up Reports	All	Sekundärliteratur (e.g. ICH), Glossar	Output	ICH-GCP (E6): 4.11, 5.17, 8.3.16, 8.3.17	Signature
8.1	4			Annual Safety Reports (-> Authority and Ethics)	All	Sekundärliteratur (e.g. ICH), Glossar	Output	ICH-GCP (E6): 4.10.1, 8.3.19, 8.3.17	Signature
8.2	1		Reconciliation	Reconciliation Form (merge Study Database (DM) and Pharmacovigilance Database)	All	Sekundärliteratur (e.g. ICH), Glossar	Output	-	Signature
8.3	1		Signal Detection	Signal Detection Safety Report (wording!?!?) Remark if to much signals, its possible to stop the study prematurely	All	Sekundärliteratur (e.g. ICH), Glossar	Output	-	Signature
...
...

Study Closure

ALCOA

#	engl. Bedeutung	deu. Äquivalent	Erklärung / Kurzbeschreibung	Eindeutige Frage(n)
A	Attributable	Zurückführbar zuordenbar	Die Kontrolle des Zugangs zu einem computerisierten System ist essenziell für die Erhaltung der Datenintegrität und nur mittels kontrolliertem Zugang kann man gewährleisten, dass jede Aktion auf ein spezifisches Individuum zurückzuführen ist.	Gibt es einen validen Prozess zur Benutzer- und Rechteverwaltung? Sind Systemverwaltung und Systemnutzung getrennt? Werden Verwaltungsaktionen über Logfiles dokumentiert?
L	Legible	Lesbar	Daten sollten nach der Erhebung lesbar sein und in einem dauerhaften Medium aufgezeichnet werden.	Sind die Daten nach Erfassung im System direkt oder über qualifizierte Werkzeuge lesbar?
C	Contemporaneous	Zeitgleich	Daten sind nur glaubwürdig, wenn sie zum Zeitpunkt der Messung oder einer relevanten Aktion und in der richtigen Reihenfolge aufgezeichnet werden.	Werden die Daten und ihre Metadaten zeitnah zur Messung oder zum Ereignis erfasst?
O	Original	Original	Sobald ein Datenpunkt oder Ereignis zum ersten Mal aufgezeichnet wird, wird dieses Medium zum Quelldokument und repräsentiert die originalen Rohdaten	Sind die Daten und Metadaten seit Ersterfassung <u>unverändert</u> ? Sind Änderungen über Audit Trails nachvollziehbar?
A	Accurate	Fehlerfrei	Ein wichtiger Faktor für die Sicherstellung der Datenintegrität ist die Korrektheit der Daten über den gesamten Lebenszyklus hinweg. Dies gilt sowohl für Daten, die von Menschen erhoben werden, als auch für jene Daten, die (teil)automatisiert erhoben werden.	Ist der Lebenszyklus der Daten bekannt? Sind alle Schnittstellen qualifiziert? Sind Datentransfers über Systemgrenzen („end to end“) hinweg getestet?

AUFWANDSMINIMIERUNG DURCH ANWENDUNG VON PRINZIPIEN (EINE AUSWAHL)

- Risikobasierter Ansatz
- Skalierbare Lebenszyklusaktivitäten
- Software-Kategorisierung

RISIKOBASIERTER ANSATZ

- Verwendung der „Top-Down“ Methode
 - Grundsätzliche Betrachtungsabfolge:
Prozesse, Systeme, Funktionen
- Wertvolle Ressourcen dort einsetzen, wo sich nachweislich die höchsten Risikopotentiale ergeben
- Reduzieren von Dokumentation im Bereich von Arbeiten mit niedrigem/keinem Risiko

LEBENSZYKLUSAKTIVITÄTEN

- Lebenszyklusmodell
 - definiert die Lebenszyklusphasen des Computergestützten Systems d.h.:
 - Konzept, Projekt, Betrieb und Außerbetriebnahme und
 - beschreibt die innerhalb der PHASEN erforderlichen Aktivitäten
 - Beispiele:
 - Projekt (URS, FS, DS etc.)
 - Betrieb (Inbetriebnahme, Change Control, ... Außerbetriebnahme)
- Das Lebenszyklusmodell sollte klar beschrieben und Bestandteil des Qualitätsmanagement-Systems sein

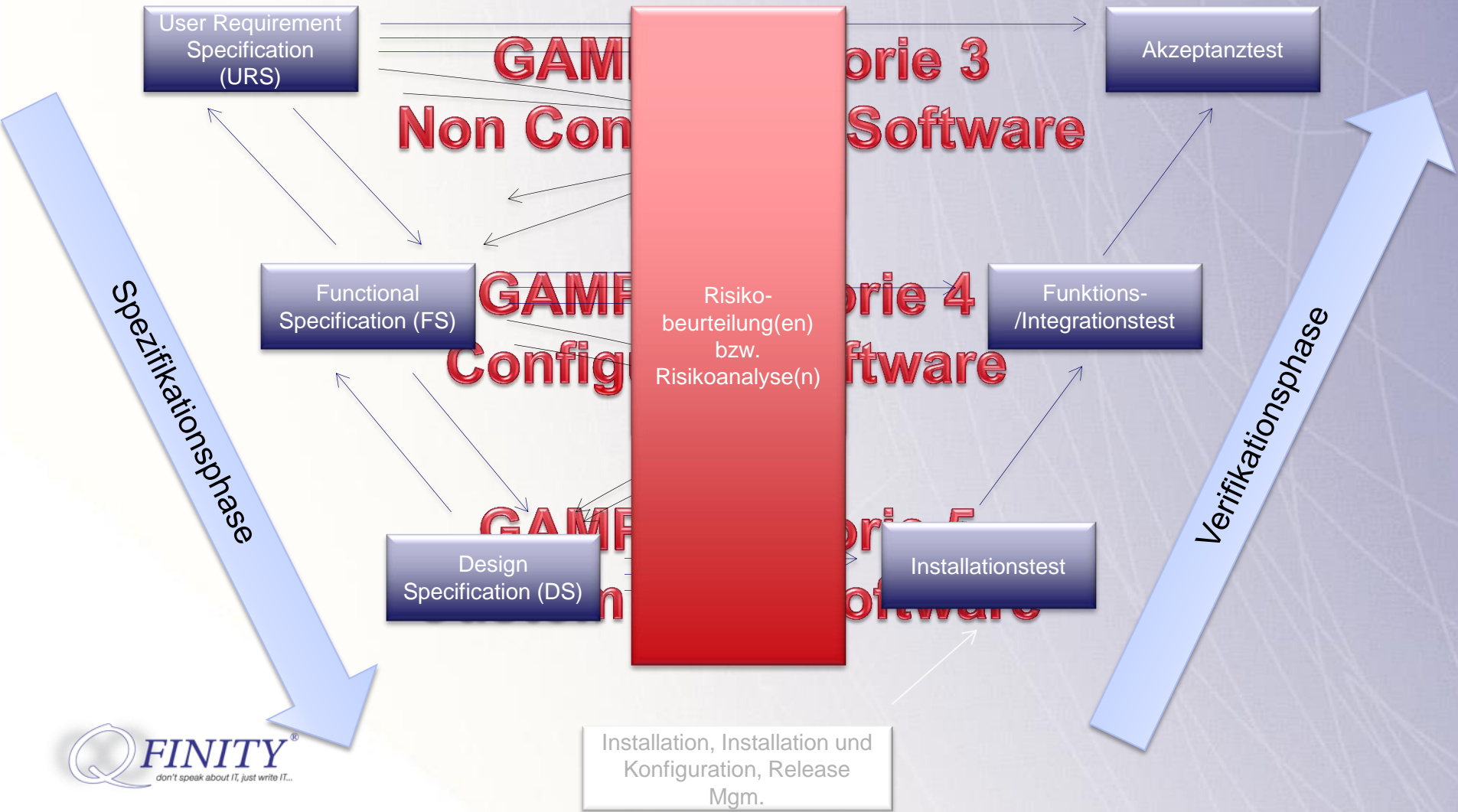
SKALIERBARE LEBENSZYKLUSAKTIVITÄTEN

- Kriterien, die eine funktionierende Skalierbarkeit maßgeblich beeinflussen, sind:
 - Patientensicherheit und Datenintegrität
 - Innovationsgrad des Systems (Neuheit)
 - Leistungsfähigkeit des Lieferanten
 - Kategorisierung von Systemen oder Systemkomponenten

KATEGORIEN VON COMPUTERGESTÜTZTEN SYSTEMEN

- Applikationssysteme
 - Standardsysteme (Non-Configured)
 - Konfigurierte Systeme (Configured)
 - Kundenspezifisch entwickelte Systeme (Custom Build)
- Sonder-Rolle
 - Infrastruktur Systeme
 - Bewährte / kommerziell verfügbare „unterlagerte“ Systeme („layered“)
 - Infrastruktursoftware /-Werkzeuge

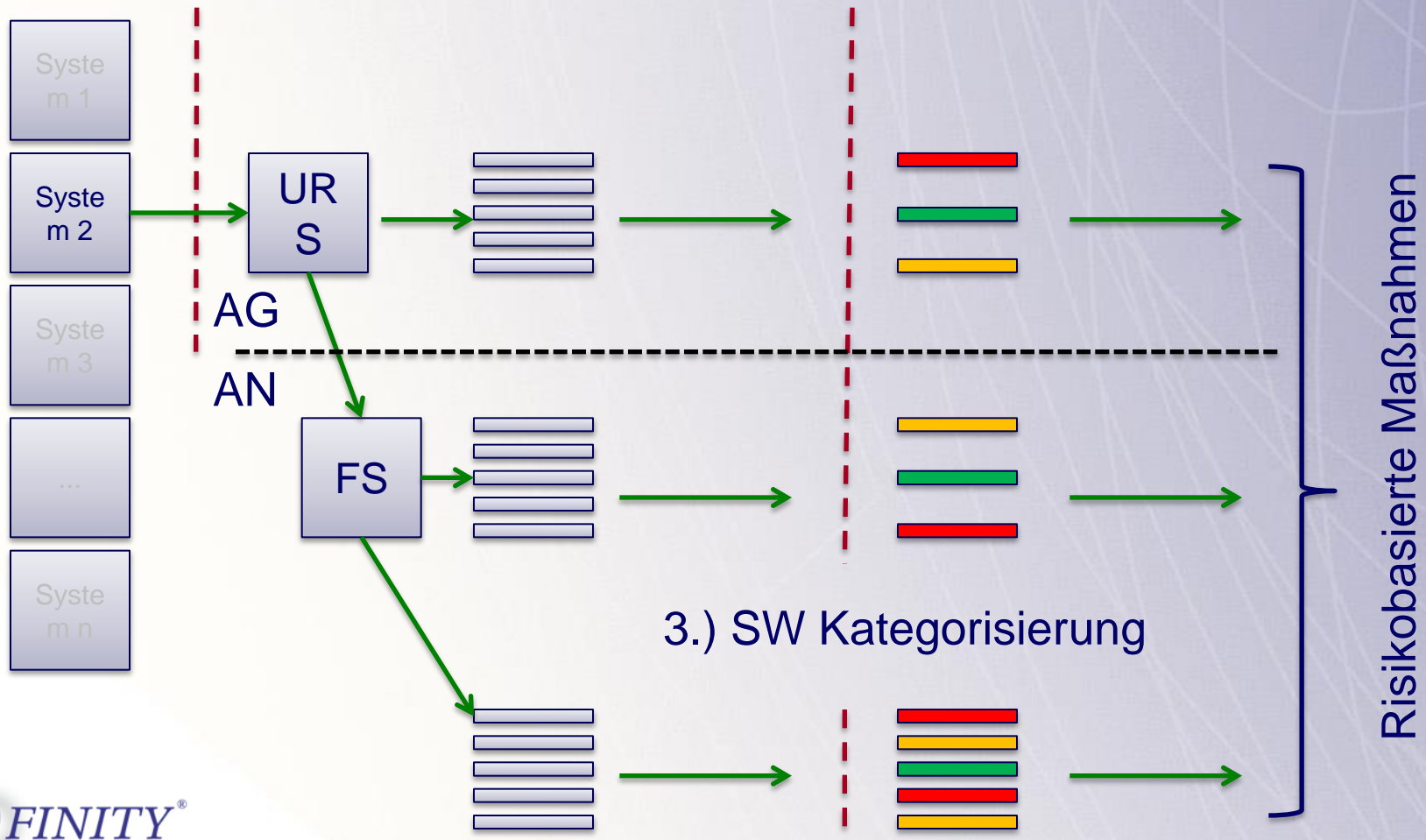
Anwendung der GAMP-Kategorisierung



Anwendungsbeispiel (risikobasierter Ansatz)

1.) Feststellung d. Vali Pflicht

2.) Risikoanalyse



AUDITIERUNG VON COMPUTERGESTÜTZTEN SYSTEMEN

- Verfahren / Rahmen durch ISO 19011
- Inhalte gemäß PIC/S PI 011-3

AUDITIERUNG VON COMPUTERGESTÜTZTEN SYSTEMEN

- Auditprogramm
 - betrifft Sponsor, CRO, Dienstleister
- Audit Team:
 - Audit Team: das Team, das das Audit plant und durchführt.
 - Lead Auditor : Leiter der Auditteams
 - Audit Client: die Organisation, die das Audit in Auftrag gibt
 - Observer: eine Person, die als Beobachter beim Audit dabei ist
 - Guide: ein Mitglied des Audit Teams mit beratender Funktion (hat Spezialwissen) = Subject Matter Expert
- Aufgaben im Auditablauf
 - Audit Initiierung
 - Bildung des Audit Teams
 - Kontakt zum Auditee herstellen (wenn nicht schon erfolgt)
 - „Audit feasibility“ Vorgespräche
 - Audit Vorbereitung
 - Auditagenda erstellen und abstimmen
 - Vorabreview von Dokumenten (sofern vom Auditee bereitgestellt)
 - Vorbereitung und Arbeitsdokumenten (Vorlagen, Checklisten)

AUDITIERUNG VON COMPUTERGESTÜTZTEN SYSTEMEN

- Auditdurchführung
 - Opening Meeting
 - Interviews
 - Dokumentenreview
 - Sammlung der Nachweise
- Auditbericht / Auditende
 - Erstellung des Auditberichts
 - Erstellung des Auditzertifikats
- Aufgaben nach Auditende
 - Falls durch Audit Client gewünscht, eventuell Corrective Action Review
 - Follow-up Audit zur Prüfung der Corrective Actions
 - Intern im Auditteam: lessons learned

OBSERVATIONS AND FINDINGS

- Definition nach ISO 19011:2011
 - **Audit** Ergebnisse (findings) resultieren aus der Bewertung der gesammelten **Auditnachweise (evidence)** im Hinblick auf **Auditkriterien**
 - Auditfeststellungen zeigen Konformität oder Nichtkonformität auf
 - **z.B. Abweichung von eigener SOP**
 - Auditfeststellungen können dazu führen, dass Verbesserungsmöglichkeiten aufgezeigt
 - Wenn die Auditkriterien aus rechtlichen oder anderen Anforderungen ausgewählt werden, wird die Auditfeststellung als Übereinstimmung oder Nichtübereinstimmung bezeichnet **compliance or non-compliance**
 - **z.B. Verletzung von GCP Vorschriften**
- Im allgemeinen Gebrauch sind „Findings“ eher die negativen Beobachtungen
- Nach ISO KANN ein Grading dieser negativen Findings stattfinden, MUSS jedoch nicht.

EMPFEHLUNG - GRADING VON FINDINGS



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 March 2013
EMA/INS/GCP/588734/2012
Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

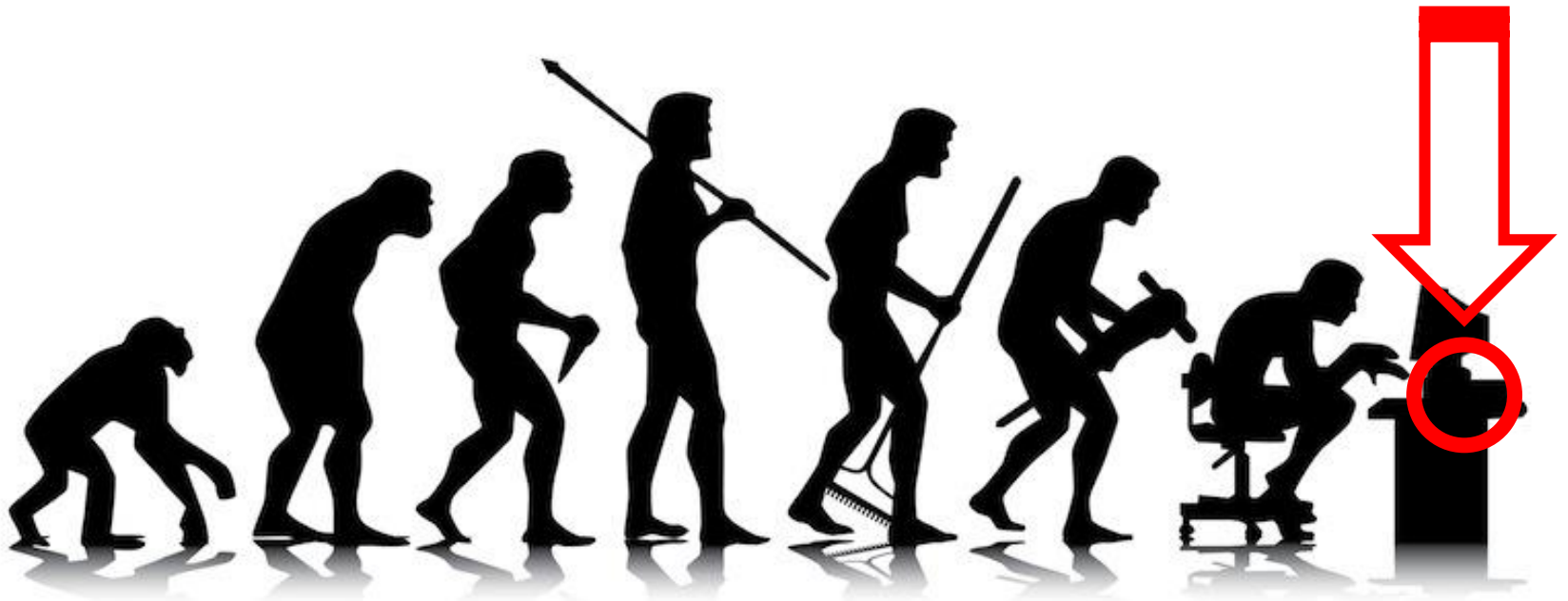
Procedure for reporting of GCP inspections requested by
the Committee for Medicinal Products for Human Use
(CHMP)

GCP Inspectors Working Group

Zusammenfassung

- Regulative Anforderungen
- Interpretationshilfen
- Vereinfachung
- Computergestütztes System
- Perspektive (faktisch)
- Perspektive (theoretisch, konzeptionell)
- Datenfluss und -integrität
- Aufwandsminimierung
- Auditierung von Computergestützten Systemen

FAZIT



Bildnachweis: patriziasoliani /flickr

FRAGEN

Wenn Sie weiterführende Informationen wünschen, wenden Sie sich einfach an uns.

Q-FINITY

Qualitätsmanagement

Wallerfanger Straße 27, D-66763 Dillingen

Telefon: +49 6831 51688 50

Fax: +49 6831 51688 51

E-Mail: kontakt@q-finity.de

Internet: www.q-finity.de

Twitter: <http://www.twitter.com/cQFINITY>

Facebook: <http://www.facebook.com/qfinity>

XING: <https://www.xing.com/companies/q-finity>



Q-RESSOURCEN

(VERÖFFENTLICHUNGEN, VERANSTALTUNGEN)

Pharmind 2/2016

- Validierung Computergestützter GCP-Systeme

Quasar 1/2016

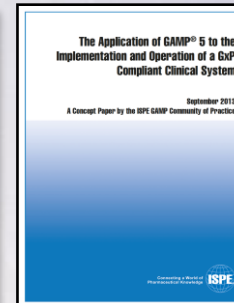
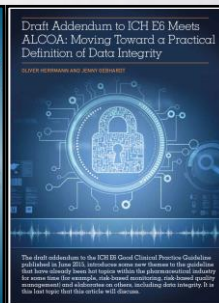
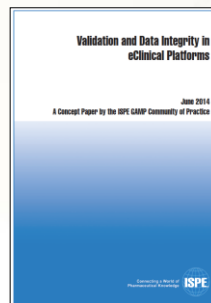
- Draft Addendum to ICH E6 Meets ALCOA: Moving Toward a Practical Definition of Data Integrity

PTJ Journal:

- [Fachartikel: Validierung Computergestützter GCP-Systeme: Grundlagen, Ansätze, Herausforderungen und Trends:](#)
- [Fachartikel: Enterprise-Managementsysteme als Basis für GxP-Compliance in der Life-Science-Industrie](#)

ISPE GAMP COP GCP Concept Papers:

- Validation and Data Integrity in eClinical Platforms
 - <http://www.q-finity.de/misc/GAMP%20GCP%20second%20concept-paper%20validation-data-integrity-eclinical-platforms.pdf>
- The application of GAMP5 principles to the implementation and operation of a GxP compliant Clinical system
 - <http://www.q-finity.de/misc/GAMP%20GCP%20Concept-paper.pdf>



2TE GAMP GCP KONFERENZ (2015)

GAMP® GCP-Konferenz
(e)Clinical Trials -
Clinical Research for the 21st Century

03. Dezember 2015
Dorint Kongresshotel, D-Mannheim

Schwerpunktt Themen:

- Risikobasiertes Qualitätsmanagement/Risikobasiertes Monitoring
- Herausforderungen bei der Umstellung von papierbasierten auf elektronische Lösungen
- Auditierung von computergestützten GCP-Systemen
- Die Rolle elektronischer Quelldaten (eSource) und elektronischer Unterschriften in klinischen Studien
- Archivierung von klinischen Daten
- Zeitgleiche Kopie von CRF-Daten
- Digitalisierung von Patientenakten
- Prozesse in klinischen Prüflaboren und Compliance der verwendeten Systeme gemäß GCLP

Eine Gemeinschaftsveranstaltung von
ISPE, APV, Concept Heidelberg und VDI/VDE-GMA

GAMP is a registered trademark of the International Society for Pharmaceutical Engineering Inc. and is used herein with their permission.

- Update Regulatorische Anforderungen
- Risikobasiertes Qualitätsmanagement, RBQM (inkl. Risikobasiertes Monitoring, RBM)
- Risikobasierte Auditierung von computergestützten GCP-Systemen
- Herausforderungen bei der Umstellung von papierbasierten auf elektronische Lösungen
- Die Rolle elektronischer Quelldaten (eSource) und elektronischer Unterschriften in klinischen Studie
- Prozesse in klinischen Prüflaboren und Compliance der verwendeten Systeme - GCLP (Case Study)

Diskussionsrunde 1

Risikobasiertes Qualitätsmanagement - Qualitätsverbesserung bei geringeren Kosten: Fiktion oder Realität?

Diskussionsrunde 2

Spezielle Themen im Kontext Daten und (e)Daten