

## Annex 11 Computervalidierung - Revision Januar 2011 -



Autor: Markus Roemer,  
comes compliance services, Ravensburg

Im Januar 2011 wurde der EudraLex Volume 4 GMP - Annex 11 – „Computergestützte Systeme“ veröffentlicht [1] - zeitgleich hierzu auch das Chapter 4 „Documentation“ [2]. Gültig und verbindlich werden beide Richtlinien zum 30. Juni 2011. Als Änderungsgrund für die neuen Revisionen wurde der vermehrte Einsatz von elektronischen Dokumenten und Daten genannt – ein Bedarf für eine aktualisierte Inspektionsgrundlage, da der noch aktuell gültige Annex 11 aus dem Jahr 1993 datiert, und die heutigen regulatorischen Erwartungen im Kontext zu den technischen Möglichkeiten, an die Industrie und deren Lieferanten und Dienstleistern definiert sein müssen.

Elektronische Daten und Aufzeichnungen werden heutzutage in vielen GMP Bereichen verwendet – für die Verwaltung, Kontrolle, Steuerung, oder Freigabe von QA/QM Dokumentation, Standardarbeitsanweisungen (SOP), Spezifikationen, diversen Qualitätsprozessen (z.B. Änderungs-, Beschwerde- und Abweichungsmanagement), der elektronischen Chargendokumentation (Produktion, Labor, Lager, etc.) und deren Freigabe, im papierlosen Labor, mit Tabellenkalkulationsprogrammen, oder Logbüchern und vielem mehr.

Im Oktober 2008, in dem Jahr, in dem übrigens auch der ISPE GAMP®5 veröffentlicht wurde, wurden der Annex 11 und das Chapter 4 als Entwürfe zur öffentlichen Kommentierung herausgegeben. Den Draft des Annex 11 könnte man eher als

„unglücklichen“ Wurf bezeichnen und die Expertenfachgruppe hatte daraufhin viele Kommentare in den letzten zwei Jahren zu bewerten. Um es vorwegzunehmen: Die Überarbeitungen bzw. das Warten auf die neue Revision des Annex 11 hat sich gelohnt.

### Neue Revision für den „Stand von Wissenschaft und Technik“

Im einführenden Grundlagenkapitel („principles“) des neuen Annex 11 ist bereits eine wesentliche Änderung dargestellt: „The application should be validated; IT infrastructure should be qualified.“ Die Qualifizierung der IT Infrastruktur reflektiert den heutigen Stand bzw. die Möglichkeiten der Technik und vor allem der gelebten Realität.

Die folgenden 17 Kapitel des neuen Annex 11 sind klar strukturiert und stellen die wesentlichen behördlichen Anforderungen dar. Die Kapitel, in denen sowohl tiefere Details aber andererseits gewisse Interpretations- bzw. Integrationsspielräume nötig sind (z.B. für lokal oder global agierende Unternehmen), haben die Autoren aus der Inspektionspraxis richtig und ziel-sicher ausbalanciert.

### Ansätze für das Risikomanagement

Wer die risikobasierten Ansätze und Konzepte des ISPE GAMP®5 (2008) [4] mit den zugehörigen GAMP®5 Good Practice Guides [5 & 6] realisiert hat, ist auch für den Annex 11 gut vorbereitet, der ebenso auf einer Systemkategorisierung, skalierbare Validierungsansätze und vor allem fundierte und dokumentierte Risikobewertungen basiert. Für das Thema der Qualifizierung der IT Infrastruktur soll hier exemplarisch als Referenz der ISPE GAMP® Good Practice Guide: *IT Infrastructure Control and Compliance* [5] genannt sein.

### Verantwortlichkeiten und Lieferanten

Eine weitere Parallele zwischen dem de-facto Validierungsstandard ISPE GAMP®5 und dem Annex 11 ist die gewünschte,

sogar geforderte stärkere Einbindung der IT-Verantwortlichen bzw. von Lieferanten und Dienstleistern. So müssen auf Basis einer Risikobewertung formelle Vereinbarungen oder Verträge für den Inspektor vorweisbar sein. Auch die interne IT-Abteilung wird dabei als Lieferant gesehen und ein Einblick für den Inspektor, ggf. über Audits, muss vorhanden sein.

Wer Software und Hardwarelösungen entwickelt, unabhängig davon ob intern oder extern, muss ein entsprechendes Qualitätsmanagementsystem vorweisen können, welches durch den pharmazeutische Betreiber bewertet sein muss (interne Audits, Lieferantenaudits, o.ä.).

### **GMP Dokumentationsanforderungen**

Die Forderung nach einer aktuellen Inventarliste aller relevanten Systeme ist eigentlich nichts Neues, kann aber unter einem risikobasierten Gesamtkonzept neu bewertet oder konkretisiert werden. Hierzu sollte man parallel zum Annex 11 auch die Anforderungen aus dem neuen Chapter 4 – Documentation – miteinbeziehen. Hier gilt generell die Unterscheidung von „Anweisungen / Spezifikationen“ (instructions) und „Aufzeichnungen / Berichte“ (records) – und fast noch wichtiger, zwischen papiergeführten und elektronischen Systemen, die in der Praxis oft in Mischformen auftreten und als Hybrid-Form („hybrid forms“) als akzeptabel gelten können.

### **Elektronische Signaturen**

Elektronische Signaturen auf elektronischen Aufzeichnungen können geleistet werden, sind aber generell nicht als Pflicht gefordert. Im Chapter 4 wird sinnigerweise explizit bei einer elektronischen Chargenfreigabe eine elektronische Signatur gefordert. Die APV-Empfehlung „Elektronische Signaturen“ kann hier entsprechend referenziert werden [7].

### **Votum der Expertenfachgruppe EFG 11**

Das von der ZLG am 05.01.2011 veröffentlichte EFG-Votum V11003 [3] konkretisiert die Sichtweise der deutschen Inspektoren bezüglich der Verwendung von

elektronischen Signaturen. Die kurzen aber präzisen Festlegungen des Votums spiegeln einen praxisorientierten, qualitätsverbessernden und empfehlenswerten Ansatz wieder (vgl. Festlegung Signaturgesetz).

### **Testautomatisierung**

Mit der Nennung von automatisierten Testanwendungen und entsprechenden Applikationen betritt der Annex 11 ein konzeptionelles Neuland und beweist die zukunftsgerichtete Auslegung der regulatorischen Anforderungen. Die Verwendung solcher Konzepte ist aus betriebswirtschaftlichen und qualitätsrelevanten Gesichtspunkten heutzutage hochinteressant. Dies gilt sowohl für einzelne oder verbundene Applikationen (Interface Test), aber auch für die Testbereiche aus Patch- und Releasemanagement aus Applikation(en) und/oder IT Infrastruktur.

### **Implementation & Compliance zum neuen Annex 11**

Bis zum 30.Juni 2011 sollten die pharmazeutischen Betreiber sowohl die Dokumentationsanforderungen (Chapter 4) und darauf folgend die Einhaltung des Annex 11 überprüfen. Die identifizierten Systeme, die an dieser geforderten GMP-Dokumentation direkt oder indirekt beteiligt sind, müssen den Anforderungen entsprechend gerecht werden, zum Beispiel die Qualifizierung der IT-Infrastruktur, elektronische Signaturen oder einer Lieferantenbewertung / -vertragswesen. Die Maßnahmen und deren Ergebnisse sollten risikobasiert bewertet und dokumentiert nachweisbar sein.

### **Fazit**

Die Inspektoren der US-FDA versuchen sich seit dem Jahr 2003 an einer entsprechenden Konsolidierung zwischen Computersystemvalidierung und elektronischen Aufzeichnungen / Signaturen: Als Resultat gab es lediglich eine Bekanntmachung im Jahr 2010, dass der 21 CFR Part 11 „bald“ mehr in den Inspektionsfokus rücken soll [8], wobei die Anforderungen nach wie vor

nicht wie im neuen Annex 11 & Chapter 4 (aktuell oder eindeutig) festgelegt sind. Die europäische Fachgruppe hat im Gegensatz dazu mit den regulatorischen Anforderungen im Annex 11 und z.B. mit dem EFG-Votum eine verständliche, transparente und eindeutige Grundlage geschaffen, sowohl für den Inspektionsalltag, aber auch für die mögliche Umsetzung von technischen Innovationen mit einem Zugewinn an Qualität, Transparenz und Effizienz.

### Globale Vorausschau

In die Zukunft betrachtet, könnte vielleicht dieser europäische Annex 11 über die ICH oder PIC/S auch für die FDA interessant bzw. gültig werden, wie z.B. der Annex 20 (ICH Q9) oder wegen der Zugehörigkeit der FDA zur PIC/S seit Ende 2010 (vgl. PI-011). Das wäre für viele pharmazeutische Hersteller wünschenswert, da diese sowohl für den europäischen als auch amerikanischen Markt herstellen.

### Quellen / Literatur

- [1] Eudralex – Volume 4 - Annex 11 – Computerised Systems – Revision January 2011
- [2] Eudralex – Volume 4 - Chapter 4 – Documentation – Revision January 2011
- [3] EFG Votum V11003 vom 22.12.2010 - Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz – EFG 11 – veröffentlicht am 05.01.2011
- [4] ISPE GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems
- [5] ISPE GAMP® Good Practice Guide: IT Infrastructure Control and Compliance (2005) / MES (2010)
- [6] ISPE GAMP® Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to Operation of GxP Computerized Systems (2010)
- [7] Empfehlung der Fachgruppe Informationstechnologie der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. (APV) – APV-Empfehlung: Elektronische Signaturen, Version 1.0 (4/2007)
- [8] Announcement: FDA To Conduct Inspections Focusing on 21 CFR 11 (Part 11) requirements relating to human drugs – 08. Juli 2010 (link: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm204012.htm> )

### Autor:

Markus Roemer  
comes compliance services (CCS)  
D-88214 Ravensburg  
Telefon: 0049(0)751 - 35450-890  
E-Mail: talk@comes-compliance.com  
www.comes-compliance.com

## EU-GMP-Leitfaden

Ringordner + CD-ROM

- EU-Richtlinien
- EU-GMP-Leitfaden Teil I für Arzneimittel
- EU-GMP-Leitfaden Teil II für Wirkstoffe
- Anhänge 1-20



Bestellen Sie noch heute und wir liefern Ihnen den EU-GMP-Leitfaden **inkl. dem neuen Kapitel 4 (Teil I) und Anhang 11** mit deutscher Übersetzung! (voraussichtlich März 2011)

Preis 98,- € zzgl. MwSt. + Versand  
Seiten 650  
ISBN 978-3-934971-24-0

Weitere Infos unter

[www.gmp-verlag.de/de/gmp-spezial.html](http://www.gmp-verlag.de/de/gmp-spezial.html)