

Validierung computergestützter Systeme – Rechtliche Aspekte Europa

Autor:

Markus Roemer
comes compliance services,
Ravensburg



Im EU-GMP-Leitfaden werden computergestützte Systeme an mehreren Stellen behandelt. Am bedeutendsten sind jedoch die 17 Paragraphen des Anhangs 11 des EU-GMP-Leitfadens. Parallel zum Annex 11 sind auch die Anforderungen aus dem Kapitel 4 „Dokumentation“ mit einzubeziehen. Hier wird zum einen zwischen verschiedenartigen Dokumententypen unterschieden (Anweisungen/Spezifikationen und Aufzeichnungen/ Berichte) und zum anderen – fast noch wichtiger – zwischen papiergeführten und elektronischen Systemen, die in der Praxis oft in Mischformen auftreten und als so genannte „Hybrid-Form“ als akzeptabel gelten.

Der Annex 11 wurde im Januar 2011 in einer aktualisierten Revision veröffentlicht. Diese Version ersetzt die vorherige (initiale) Version aus dem Jahr 1993.

EU-GMP-Leitfaden Anhang 11: Inhalte der Revision 2011
Grundsätze
Allgemeines
1. Risikomanagement
2. Personal
3. Lieferanten und Dienstleister (3 Unterpunkte)
Projektphase
4. Validierung (8 Unterpunkte)
Betriebsphase
5. Daten
6. Prüfung auf Richtigkeit
7. Datenspeicherung (2 Unterpunkte)
8. Ausdrucke (2 Unterpunkte)
9. Audit Trails
10. Änderungs- und Konfigurationsmanagement
11. Periodische Evaluierung
12. Sicherheit (4 Unterpunkte)
13. Vorfallmanagement
14. Elektronische Unterschrift (3 Anforderungen)
15. Chargenfreigabe
16. Kontinuität des Geschäftsbetriebs
17. Archivierung

Abbildung 1 Inhalte des EU-GMP-Leitfadens Anhang 11 (Revision 2011)

<http://www.gmp-verlag.de>

Im einführenden Kapitel „Grundsätze“ (Principles) des neuen Annex 11 werden bereits zwei wesentliche Anforderungen genannt:

- Die Anwendung soll validiert, die IT-Infrastruktur soll qualifiziert werden. Dabei reflektiert die Anforderung hinsichtlich der Qualifizierung der IT-Infrastruktur den heutigen Stand bzw. die Möglichkeiten der Technik und vor allem der gelebten Realität nach der Leitlinie ISPE GAMP®5.
- Ersetzt ein computergestütztes System einen manuellen Vorgang, dürfen weder die Produktqualität noch die Qualitätssicherung beeinträchtigt werden. Bei Ersatz von manuellen Prozessen durch automatische Systeme kann es zum Beispiel eine Option sein, beide Prozesse bzw. Systeme eine Zeit lang parallel zu betreiben. Dabei darf sich das Gesamtrisiko des Prozesses nicht erhöhen.

Dem Risikomanagement ist ein eigener, neu aufgenommener Abschnitt gewidmet. Nach den Annex-11-Anforderungen ist das Risikomanagement über den gesamten Lebenszyklus eines computergestützten Systems anzuwenden und dient u.a. der Festlegung des Validierungsumfangs, der Durchführung einer Systemanalyse (z.B. funktional oder technisch), oder der Bewertung von Änderungen (Updates, Patches). Durch ein dokumentiertes und fundiertes Risikomanagement sollen generell die getroffenen qualitätsrelevanten Entscheidungen (Quality Decisions) begründet und nachvollziehbar sein.

Da Systeme und Applikationen gemäß Annex 11 als kritische Komponenten eines computergestützten Systems identifiziert sind, sollten sie in Übereinstimmung mit einem Qualitätssicherungssystem erstellt, d.h. geplant, spezifiziert, entwickelt, implementiert und getestet werden. Anbieter von Lösungen oder Dienstleistungen sind entsprechend zu bewerten und gegebenenfalls im Rahmen einer Auditierung zu überprüfen.

Das Personal in Schlüsselstellungen sollte sehr eng mit dem IT-Personal zusammenarbeiten und bezüglich Planung und Verwendung des Systems angemessen ausgebildet sein. Die erforderliche Sachkenntnis für die Validierung, Installation und den Betrieb von computergestützten Systemen muss vorhanden und nachweislich geprüft sein. Der Annex 11 bindet dabei auch die Qualified Person in die Computersystemvalidierung mit ein.

Bei der Auslagerung von Tätigkeiten, dem so genannten Outsourcing, sollte eine formelle Vereinbarung geschlossen werden, in der die Verantwortlichkeiten des externen Unternehmens klar festgelegt sind.

Der Umfang der notwendigen Validierung hängt unter anderem vom Verwendungszweck des Systems ab. Die Validierung und Prüfung sollte vor dem Einsatz erfolgen. Sie sollte eine ausführliche Beschreibung des Systems beinhalten und ständig auf dem aktuellen Stand gehalten werden. Als Lebenszyklusphasen werden Design, Spezifikation, Programmierung, Testung, Installation, Betrieb und Wartung genannt.

Von zentraler Bedeutung ist die Betriebsphase, der im Annex 11 ein eigener, umfangreicher Abschnitt gewidmet ist.

Die Eingabe oder Änderung von Daten, z.B. die Chargenfreigabe zum Inverkehrbringen, darf nur durch berechtigte Personen erfolgen (Qualified Person). Außerdem müssen Daten physisch oder elektronisch gegen absichtliche und unbeabsichtigte Beschädigung gesichert und auf ihre Verfügbarkeit, Beständigkeit und Genauigkeit geprüft werden. Besondere Berücksichtigung erhält Kapitel 4 Dokumentation des EU-GMP-Leitfadens, das ebenso zur Umsetzung herangezogen werden muss. Eine sichere und regelmäßig überprüfte Datenspeicherung wird verlangt. Dabei sind sowohl die Zugriffsmöglichkeiten als auch die Wiederherstellung der gespeicherten Daten wichtige Aspekte.

Durch eine Plausibilitätsprüfung sollte die Eingabe und Verarbeitung der Daten auf

ihre Richtigkeit überprüft werden. Manuelle Eingaben von kritischen Daten (z.B. Gewicht und Chargennummer eines Wirkstoffs beim Einwiegen) sollten einer zusätzlichen Prüfung auf ihre Richtigkeit unterzogen werden.

Das System muss in der Lage sein, einen aussagekräftigen Ausdruck der elektronisch gespeicherten Daten zu ermöglichen. Ausgaben (vor allem Papierausdrucke) und Veränderungen sollten als Prozess schriftlich festgelegt sein.

Der Anhang 11 fordert einen Audit Trail für kritische Datenänderungen (z.B. Parameter), welcher ein vollständiges Protokoll der Änderungen darstellen soll. Der Audit Trail ist dabei nichts anderes als die Erfüllung der Anforderung auf Nachvollziehbarkeit, welche in den Grundsätzen von Kapitel 4 des EU-GMP-Leitfadens gefordert wird.

Änderungen an einem computergestützten System müssen gemäß einem festgelegten Verfahren durchgeführt werden. Dieses muss Bestimmungen zur Genehmigung der betroffenen Personen, der Validierung, Prüfung, Genehmigung und Einführung der Änderung enthalten. Fehler können prinzipiell im Änderungsmanagement behandelt werden, wobei diese zusätzlich zu untersuchen sind. Sämtliche Systeme, die vom pharmazeutischen Betreiber als kritisch eingestuft sind, sollen in einer Inventarliste aufgeführt und regelmäßig überprüft werden. Der Validierungsstatus muss dokumentiert über die periodische Evaluierung sichergestellt sein.

Das umfangreiche Thema der Sicherheit wird in vier wichtigen Unterpunkten behandelt. Dabei sollen Zutritts- und Zugriffskontrollen auf Daten, Systeme und Bereiche, welche im Rahmen einer Risikobewertung als kritisch identifiziert wurden, kontrolliert und dokumentiert werden. Die Anforderungen können über ein IT-Sicherheitskonzept erfüllt werden, das sich auch auf die IT-Infrastruktur ausweitet. Sicherheitsverletzungen (intern, extern) sowie Fehler oder Abweichungen im Sys-

tembetrieb müssen über ein Vorfalldmanagement (Incident Management) abgedeckt sein.

Die Festlegungen hinsichtlich der Verwendung von elektronischen Signaturen sind vor allem bei der elektronischen Chargenfreigabe von hohem regulatorischen Interesse. Dabei wird darauf hingewiesen, dass die elektronische Signatur gleichbedeutend mit einer handschriftlichen Unterschrift ist. Wenn ein computergestütztes System entsprechende Chargendaten elektronisch aufzeichnet, dann muss die Chargenfreigabe über eine elektronische Signatur (exklusiv von der Qualified Person) erfolgen.

Dem Systemausfall sollte mit geeigneten Alternativen begegnet werden, um die Kontinuität des Geschäftsbetriebs sicherzustellen. Diese Alternativen sollten festgelegt und validiert werden. Auch die Archivierung von Daten wird im Annex 11 genannt. Wenn eine (Langzeit-) Archivierung auf dedizierten Archivierungssystemen oder Umgebungen erfolgt, z.B. bei der Auslagerung von großen Datenvolumina zur Sicherstellung der Systemleistung des Produktionssystems o.Ä., müssen das Gesamtsystem und die Prozesse zur Datenwiederherstellung sichergestellt sein. Dies ist besonders zu berücksichtigen, wenn Änderungen am System vorgenommen werden.

Insgesamt gesehen entsprechen die regulatorischen Anforderungen des Annex 11 dem De-facto-Standard für die Computervalidierung gemäß ISPE GAMP®5.

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

Ergänzende Links:

- [Synopsis Annex 11](#)
- [LOGFILE zum Annex 11 \(Februar\)](#)
- [LOGFILE zum Annex 11 \(Januar\)](#)

Viele weitere Themen rund um Good Manufacturing Practice...

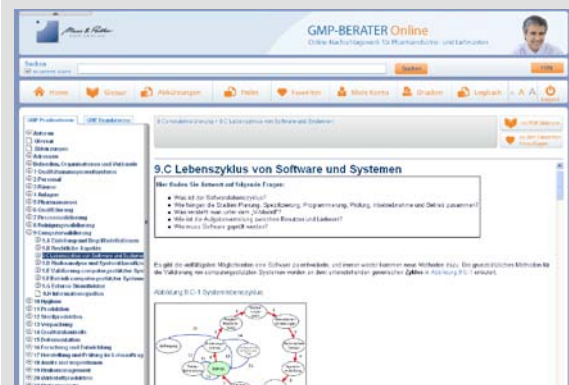
...finden Sie in unserem **GMP-BERATER**, dem umfassenden Nachschlagewerk für Pharmaindustrie und Lieferanten.



Loseblattsammlung + CD-ROM
(695,- € zzgl. MwSt)



CD-ROM
(595,- € zzgl. MwSt)



Online als Personen- oder Firmenlizenz

Weitere Infos unter

<http://www.gmp-verlag.de/>