Siegfried Schmitt (Hrsg)

Datenintegrität bei computergestützten Systemen

Umsetzung im Pharmalabor

Maas & Peither
GMP VERLAG

GMP-Fachwissen LABOR

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-157-5

1. Auflage 2019

Verlag: Maas & Peither AG – GMP-Verlag
Karlstraße 2
79650 Schopfheim (Germany)
Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

Originalausgabe:
Copyright © 2016 Siegfried Schmitt
Titel der englischen Originalausgabe: Assuring Data Integrity for Life Sciences

Herausgeber: Dr. Siegfried Schmitt
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, Maas & Peither AG
Redaktion, Lektorat: Thomas Peither, Maas & Peither AG
Korrektorat: Die Zeichen | Manufaktur, Pleinfeld
Übersetzung: CEREBRO AG, Adelzhausen
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen

Wichtiger Hinweis:
Die Daten und Informationen in diesem Werk wurden mit größter Sorgfalt erarbeitet und zusammengestellt. Verlag, Autoren und Übersetzer können jedoch für eventuell verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen.

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt.
Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

Vorwort

Es gehört zu den grundsätzlichen Bestimmungen der Guten Praxis (Gute Klinische Praxis (GCP), Gute Herstellungspraxis (GMP), Gute Vertriebspraxis (GDP) und Gute Pharmakovigilanzpraxis (GPvP)), dokumentierte Beweise für die ausgeführten Aktivitäten zu haben. Schriftliche Belege dienen als Beweis, dass eine bestimmte Aktivität ausgeführt wurde, wann dies geschehen ist und wer was gemacht hat. In der Gesundheitsbranche verlässt man sich in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Arzneimittelqualität auf solche Nachweise – das Leben von Patienten hängt davon ab! Auch wenn solche Nachweise in vielfältiger Form vorliegen, handelt es sich generell um bestimmte Daten. Die Vertrauenswürdigkeit solcher Daten wird als Datenintegrität (DI) bezeichnet. Die folgenden Kapitel dieses Buches gehen im Detail darauf ein, dass der Begriff „Daten" nicht notwendigerweise der am besten passende Ausdruck ist. Um jedoch eine Einheitlichkeit mit der Terminologie, die von Aufsichtsbehörden wie der „US Food and Drug Administration" (US FDA) oder der „European Medicines Agency" (EMA) verwendet wird, zu gewährleisten, wird der Begriff „Daten" benutzt. Begriffe wie Aufzeichnung, Dokument, Datei, Audit-Trail etc. werden deshalb generell als Daten bezeichnet.

Der Lebenszyklus eines Medikaments erstreckt sich typischerweise über Jahrzehnte, von der Forschung über die Entwicklung und das Marketing bis hin zur Einstellung der Vermarktung. In extremen Fällen kann sich solch ein Lebenszyklus auch über mehr als ein Jahrhundert erstrecken, man denke nur an Aspirin. Es ist offensichtlich, dass während einer solchen Zeitspanne von vielen Beitragenden eine große Menge an Daten erzeugt wird, die von vielen anderen überprüft werden. Zudem werden diese Daten in einer Vielzahl von Formaten und Repositorien erstellt und verwaltet. Im Laufe der Zeit verändern sich Technologien und damit die Datenverwaltung: Während früher Papier und Mikrofiche dominierten, gibt es heute zahlreiche digitale Speicherlösungen, obwohl Papier immer noch verbreitet ist. Die regulierte Gesundheitsbranche muss also die steigende Komplexität der Daten und die ständigen Veränderungen bei der Datenverwaltung in einer kontrollierten und konformen Weise bewältigen.

Auf eine spezifische Art hat das Papier, oder eher die Vorzeit der Personal-Computer, diejenigen, die Daten verwalteten, dazu gezwungen, bewusster mit dem Thema der Datenintegrität umzugehen. Denn handgeschriebene Dokumente müssen lesbar sein. Dokumente waren und sind oft mühsam zu erstellen, z. B. mithilfe von Schreibmaschinen, später Computern oder immer noch von Hand. Von Hand erstellte Dokumente sind dabei in Bezug auf Vollständigkeit und Wahrheit relativ einfach zu verifizieren, z. B. durch die Überprüfung der Unterschrift.

Man mag sich zunächst fragen, ob das jüngste Interesse an der Datenintegrität gerechtfertigt ist. Die Erfahrungen derjenigen, die sich täglich mit dem Thema der Konformität mit den gesetzlichen Bestimmungen im Gesundheits-

wesen befassen, werden die Regelkonformitätsmisere bestätigen. Auch „kleinere“ Fehler können ernste Konsequenzen nach sich ziehen. Die folgenden Beispiele sollen das verdeutlichen.

Dieses Buch adressiert gezielt Beispiele im pharmazeutischen Labor und Entwicklungslabor. Hier werden viele Daten erzeugt, die für die Beurteilung der Arzneimittelqualität wichtig sind.

Auch die Aufsichtsbehörden nehmen das sehr ernst, ungeachtet der Motive, die hinter den Datenintegritätsproblemen stehen.

Yingying Liu beschreibt in ihrem Kapitel „Durchsetzung der Vorschriften“ ein aktuelles Beispiel zur Sicherstellung der Integrität von klinischen Forschungsdaten. Sie diskutiert die von der „China Food and Drug Administration“ (Chinesische Aufsichtsbehörde für Lebensmittel und Medikamente, CFDA) Ende 2015 herausgegebene Handlungsempfehlung. In diesem Kapitel wird behandelt, wie die Träger einer Studie Vor-Ort-Audits vorbereiten und durchführen sollen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Datenintegrität. Das Nichteinhalten dieser Vorschriften kann weitreichende Konsequenzen haben. Dazu zählt ein Verbot zum Einreichen neuer Anträge für mehrere Jahre.

In der Tat ist eines der größten Probleme in der Branche, computergestütze Systeme zu haben, die wirklich validiert sind und die Bedürfnisse ihrer Nutzer erfüllen. Außerdem sind in der Branche üblicherweise nur die Systemeigner benannt, nicht aber die Besitzer der Daten. Daten bewegen sich auf einfache Weise zwischen Systemen hin und her: Denken Sie nur an eine Analyse, bei der das Ergebnis vom Analysegerät an das Laborinformations- und Management-System übertragen wird, welches dann ein Analysenzertifikat ausgibt. Dessen Ergebnisse werden dann an das ERP-System gesendet, um den Status eines Produkts zu managen. Es muss also einen Datenlebenszyklus geben. In vielen Fällen wird sich der Datenlebenszyklus vom Systemlebenszyklus unterscheiden.

Um diese wichtigen Aspekte der Datenintegrität entsprechend zu würdigen, finden sich in diesem Buch verschiedene Kapitel, die Ratschläge und zahlreiche Fallbeispiele zur Herangehensweise an das Thema Datenintegrität anbieten. Joseph Liscouski beginnt in seinem Kapitel „Überlegungen zur Datenintegrität in automatisierten Systemen“ mit einer allgemeinen Einführung. Geht es um Störungen der Datenintegrität, gehören Analyselabore zu den am meisten genannten Bereichen. Dieser kritische Aspekt wird von drei Autoren abgedeckt, die jeweils einen anderen Blickwinkel, aber gleichwohl eine stimmige Botschaft und einen einheitlichen Ansatz zum Sicherstellen der Datenintegrität anbieten. Bob McDowall deckt das Thema „Kontrollen zum Sicherstellen der Labordatenintegrität“ ab, Jeanne Moldenhauer die „Datenintegrität im Labor“ und Christoph Jansen bietet Einsichten zum Thema „Datenintegrität – Praxisnahe Aspekte aus der Sicht eines Gerätelieferanten“.

Wie eingangs erwähnt, stellt der Datenlebenszyklus in gewisser Weise ein neues Konzept dar, obgleich ein äußerst kritisches – hinsichtlich der Datenintegrität. Zwei Kapitel beschäftigen sich speziell mit diesem Thema, so Joseph Lis-

Datenintegrität © Maas & Peither AG – GMP-Verlag

couskis „Überlegungen zum Datenlebenszyklus im Hinblick auf die Datenintegrität in automatisierten Systemen“.

Den Abschluss bildet ein Anhang mit einem Fragenkatalog zur Datenintegrität. Mit dieser Checkliste kann man sich schnell ein Bild über die Situation der Datenintegrität im eigenen Unternehmen machen.

Der Leser findet in diesem Buch viele praxisnahe Beispiele und Empfehlungen.

Viel Spaß beim Lesen!
Dr. Siegfried Schmitt

Inhaltsverzeichnis

Vorwort i

1 Beurteilung der Datenintegrität bei klinischen Studien 3

2 Überlegungen zur Datenintegrität in automatisierten Systemen 10

2.A Einführung 10
2.B Die Bedeutung der Laborautomation 11
2.C Die wichtige Rolle der Automation in der Laborarbeit 11
2.D Alles dreht sich um den Prozess 12
2.E Arten der Implementierung in der Laborautomation 15
2.F Rollen und Verantwortlichkeiten beim Methodenumbau 23
2.G Zusammenfassung 24

3 Kontrollen zur Sicherstellung der Labordatenintegrität 25

3.A Einführung 25
3.B Datenintegrität in GXP-regulierten Laboratorien 25
3.C Labordaten versus Fertigungsinformationen 33
3.D Laborgeräte und Systeme 39
3.E Datenintegritätsprobleme in Zusammenhang mit einem vernetzten Chromatographie-Datensystem 46
3.F Verbessern des Labordaten-Systemdesigns 60
3.G Zusammenfassung 62

4 Datenintegrität im Labor 63

4.A Einführung 63
4.B Was sind Daten? 64
4.C Anforderungen bezüglich der Datenintegrität 64
4.D Daten-Stammbaum 65
4.E Regulatorische Erwartungen zur Datenintegrität 66
4.F Schwierigkeiten beim Zusammenstellen vollständiger Daten 67
4.G Evaluieren der Datenintegrität im Labor 67
4.H Auslöser für eine Überprüfung der Datenintegrität in Laboratorien 68
4.I Die Auswirkung persönlichen Verhaltens auf die Datenintegrität 73
4.J Schlussfolgerung 74

5 Datenintegrität – praxisnahe Aspekte aus der Sicht eines Geräteanbieters 75

5.A Einführung 75
5.B Traum und Wirklichkeit 75
5.C Strategien für einen vereinfachten Datenintegritätsprozess 84
5.D Papier vs. papierloses Labor 87
5.E Datenfluss 90
5.F Ergebnisse im elektronischen Datenfluss genehmigen 94
5.G Active Directory 94
5.H Transfer per Cursor 95
5.I Wer zahlt dafür? Überlegungen zum ROI – Amortisationszeit 96
5.J Feedback der Kunden 98
5.K Schlussfolgerung 99

6 Überlegungen zum Datenlebenszyklus im Hinblick auf die Datenintegrität in automatisierten Systemen 101

6.A Produkte einstellen und ersetzen 107
6.B Der potenzielle Einfluss von Datenaustauschstandards auf Datenlebenszyklen und Integrität 107

7 Anhang: Aide-Mémoire für Datenintegritätsaudits 110

7.A Schulungen: Sicherstellen, dass das Personal die richtigen Methoden kennt 110
7.B System zur Steuerung und Überwachung der Datenintegrität 110
7.C Kontrollmechanismen zur Datenintegrität 111
7.D Verifizierung der Datenintegrität 111

8 Glossar 114

9 Informationsquellen 124

10 Die Autoren 130

Index 133

1 Beurteilung der Datenintegrität bei klinischen Studien

Yingying Liu, Dr. Siegfried Schmitt

In pharmazeutischen Unternehmen bilden Daten die Grundlage für z. B. Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, anhand derer die Aufsichtsbehörden entscheiden, ob ein neues Arzneimittelprodukt auf den Markt kommen kann. Da diese Entscheidungen eine Auswirkung auf das Leben und Wohlbefinden der Patienten haben, ist es von entscheidender Bedeutung, dass diese Daten vertrauenswürdig sind. Gemeinhin wird die Vertrauenswürdigkeit von Daten als Datenintegrität bezeichnet. Datenintegrität ist also nichts Neues (siehe auch die für die Gesundheitsbranche geltenden Regeln, Gesetze und Vorschriften). In jüngster Zeit konzentrierten sich die Aufsichtsbehörden allerdings vermehrt auf die Datenintegrität. Viele dieser Bemühungen fokussieren auf die Gute Herstellungspraxis (GMP) und die Gute Vertriebspraxis (GDP), da diese ein ständiges Anliegen der Regulierer sind. Es ist deshalb von Interesse, dass die chinesische Aufsichtsbehörde, die CFDA, den ungewöhnlichen Schritt unternommen hat, mit der Durchsetzung bereits im klinischen Bereich zu beginnen – zusätzlich zu den für den kommerziellen Betrieb geltenden Maßnahmen. Dies mag weitgehend unbemerkt geblieben sein, da die CFDA ihre Vorschriften und Leitlinien meist nur in chinesischer Sprache veröffentlicht, abgesehen von diesbezüglichen Bekanntmachungen, die auch in englischer Sprache verfügbar sind.

Am 10. November 2015 veröffentlichte die CFDA Kernpunkte zur „On-site Verification of Drug Clinical Trial Data“ (Verifizierung von Daten zu klinischen Studien vor Ort), No. 228 (China Food and Drug Newsletter, 2015). Dieses Dokument ergänzt verschiedene Regulierungen zur Guten Klinischen Praxis (GCP) und sollte im Zusammenhang mit diesen gelesen werden. Dieses Dokument deckt insbesondere die Verifizierung von Daten vor Ort ab und findet Anwendung auf klinische Studien der Phasen II und III, humane Bioequivalenz- (BE) und humane Pharmakokinetikstudien (PK) sowie auf Studien zu Impfstoffen. Folglich müssen alle, die derzeit eine klinische Studie, die von diesem Dokument abgedeckt wird, durchführen oder kürzlich durchgeführt haben, eine solche Bewertung vor Ort vornehmen. Somit deckt die CFDA-Vorschrift mehr als nur die Datenintegrität ab. Dieser Artikel konzentriert sich jedoch insbesondere auf die hierin formulierten Datenintegritätsanforderungen.

Abschnitt I

Allgemeines – Kernpunkte zur Verifizierung von Daten zu klinischen Studien der Phasen II und III, zu Humanbioequivalenz- (BE) und zu Humanpharmakokinetik- (PK) sowie zu Impfstoff-Studien.

Absatz 1 ist benannt: Bedingungen und Compliance in Bezug auf klinische Studien und deckt die zu prüfenden Aspekte bezüglich der Rollen und Verantwortlichkeiten aller an klinischen Studien beteiligten Personen (einschließlich der von allen am Studienprojekt beteiligten Parteien angenommen Verantwortlichkeiten) ab, wie auch die Bedingungen, unter denen die Studien durchgeführt wurden, z. B. ob sie den Studienvorgaben und -protokollen entsprachen.

Absatz 2 dieser Vorschrift ist wie folgt betitelt: Klinische Studien (mit dem Fokus auf die Authentizität und Integrität von Forschungsdaten). Dieser Absatz deckt die Verifizierung von Daten ab, die mit dem Aufnahme- und Teilnahmeprozess zusammenhängen. Es ist eine bedauerliche Tatsache, dass manche Prüfzentren Patienten und/oder den Grad von deren Studienteilnahme erfunden oder nicht die laut genehmigtem Studienprotokoll verlangten Nachweise dokumentiert haben. Daher ist ein folgerichtiger Ansatz, die vollständige Rückverfolgbarkeit während des gesamten Lebenszyklus einer klinischen Studie zu verlangen. Dieser Abschnitt fokussiert besonders auf die „Informed Consent Forms“ (Einwilligungserklärungen, ICF) und „Case Report Forms“ (Prüfbögen, CRF). Außerdem werden sowohl Abstimmung und Management der Prüfpräparate als auch das Management biologischer Proben hier abgedeckt.

Absatz 3 trägt den Titel „Auftragsforschung“ und deckt Dritte ab, welche die entsprechende Studie unterstützen, wie etwa externe Analytiklabore, die für das Studienzentrum arbeiten.

Absatz 4, „Andere“ befasst sich mit behördlichen Inspektionen und nennt Beispiele, unter welchen Umständen die CFDA annimmt, dass ein Prüfzentrum eine Inspektion verweigert oder zu verweigern versucht. Dies ähnelt den von der US-FDA umrissenen Bedingungen (FDA, 2014).

Abschnitt II

Dieser Abschnitt spezifiziert Kernpunkte für die Verifizierung von klinischen Studiendaten zu BE- und PK-Studien.

Absatz 5 ist benannt: Analyse von biologischen BE- und PK-Proben (mit Fokus auf die Authentizität und Integrität von Testdaten). Dieser Absatz bietet detaillierte Anweisungen, was aus der Perspektive der Datenintegrität zu bewerten ist. Die Kommentare der Autoren sind *kursiv* dargestellt.

5.1 Sind die Analyseinstrumente und Bedingungen im Labor für das Testobjekt geeignet?

Die Sponsoren müssen vor Beginn einer klinischen Studie sicherstellen, dass die Ausrüstung geeignet ist. Es könnte für den Sponsor von Vorteil sein, die Ausrüstung zur Verfügung zu stellen, einschließlich der Qualifizierungsdokumentation.

5.1.1 Für die wichtigste Laborausrüstung und die wichtigsten Analyse- und Testgeräte sollten Wartungsprotokolle vorhanden sein.

5.1.2 Die Richtlinien für klinische Phase-I-Studien (Zwischenergebnisse) für Arzneimittel, die einzuhalten sind. Für Analysen, die nach dem 2. Dezember 2011 durchgeführt wurden, muss der Audit-Trail sowohl auf dem Quellcomputer (z. B. der Computer, auf dem die originären Daten gesammelt werden) als auch auf dem Arbeitsplatzrechner aktiviert sein.
Automatisierte Systeme müssen über eine Audit-Trail-Funktion verfügen und diese muss eingeschaltet sein.

5.2 Authentizität und Integrität von Analyseaufzeichnungen zum Analyseprozess biologischer Proben:

5.2.1 Es sollten vollständige und originäre Analyseaufzeichnungen für sämtliche biologische Proben vorhanden sein (einschließlich das die Tests ausführende Institut, Personal, Datumsangaben, Bedingungen und Ergebnisse). Die Vollständigkeit und Originalität der Aufzeichnungen muss überprüft werden.

5.2.2 Die Originaldaten, validiert durch die Analysemethode der biologischen Proben, sollten mit den Daten im zusammenfassenden Bericht übereinstimmen.
Es gibt viele Wege, die verlangten Informationen zu dokumentieren. So kann beispielsweise ein eigenes Logbuch für die Anwesenheit von Labortechnikern vorhanden sein und ein zweites, für die Geräteausstattung. Methoden und Parameter hingegen können in einer Ergebnisdatei gespeichert werden. Alle, welche diese Anforderungen verifizieren, müssen mit der unterschiedlichen Arbeitsweise verschiedener Analytiklabore vertraut sein.
Die Verifizierung bestimmt hier auch, ob die berichteten Ergebnisse durch die vorliegenden Daten (z. B. die Rohdaten) gestützt werden.

5.2.3 Die Konsistenz der Arzneimittelkonzentrationen im Blut mit den berechneten korrespondierenden Standardkurven sollte überprüft werden. Die Authentizität der Testdaten ist durch eine Nachberechnung vor Ort zu prüfen.
Nicht jedes Labor führt eine zweite Prüfung (Verifizierung) der Berechnungen durch und/oder dokumentiert diese vollständig. Deswegen werden Nachrechnungen als nötig erachtet.

5.3 Rückverfolgbarkeit von Trails zur Verwaltung biologischer Proben:

5.3.1 Die Originalaufzeichnungen zum Empfang, zur Lagerung und Aufbewahrung biologischer Proben sollten vorhanden sein. Sie sollten intakt sein

(Informationen wie Etikettierung, Nummer, Quellen, Transportortart, Ankunftsdatum und Probenstatus).

5.3.2 Originalaufzeichnungen zum Empfang und zur Lagerung biologischer Proben sollten vorhanden sein.

5.3.3 Die Aufbewahrung von gelagerten biologischen Proben und den zugehörigen Originalaufzeichnungen des Projekts innerhalb des definierten Zeitraums sowie die tatsächliche Anzahl aufbewahrter biologischer Proben und die Originalität der Aufzeichnungen sollten überprüft werden.
Auch wenn das Probenmanagement im Prüfplan zur klinischen Studie steht, kann es eine Herausforderung darstellen, die Vollständigkeit und Richtigkeit zu verifizieren. Im Normalfall sind mehrere Personen oder Abteilungen (z. B. Krankenschwestern, Ärzte, Laboranalysten etc.) in den Probenmanagementprozess involviert. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass die vorliegende Dokumentation verteilt und in verschiedenen Dokumenten an verschiedenen Orten aufbewahrt wird. Die Aufbewahrung und Vernichtung der Proben kann dann außerdem von einer weiteren Partei vorgenommen werden. Trotz dieser Herausforderungen sollte aus den Originalaufzeichnungen hervorgehen, was mit jeder einzelnen Probe passiert ist. Es wäre ein Worst-Case-Szenario, würden Analyseergebnisse gefunden oder berichtet, ohne dass eine Verfolgung zu den Ursprüngen der Probe möglich wäre.

5.4 Rückverfolgbarkeit der miteinander verknüpften Analyse- und Prüfdaten:

5.4.1 Die entsprechende Beziehung zwischen Dokumenten-/Testprobenschlüssel in den Unterlagen und den Schlüsseln der biologischen Proben der Testpersonen kann zurückverfolgt werden. Nicht rückverfolgbare Prozesse sollten überprüft und aufgezeichnet werden.

5.4.2 Sämtliche Unterlagen in Papierform enthalten vollständige Informationen (Zeitpunkt der Injektion, Peakhöhe/-bereich, Blut, Arzneimittelkonzentration etc.). Unvollständige Informationen sollten überprüft und aufgezeichnet werden.

5.4.3 Die Dokumentation unbekannter Proben, Proben zur Methodenvalidierung, begleitende Standardkurven und QS-Proben sollten geprüft und bis zum Quellcomputer nachverfolgt werden. Die Konsistenz der Aufschlüsselung in der Dokumentation mit den elektronischen Datenrelationen (Schlüsseln) der Arbeitsplatzrechner sollte geprüft werden. Die Testverfahren und die Anzahl inkonsistenter sowie nicht rückverfolgbarer Datensätze sollten aufgezeichnet werden.

5.4.4 Die korrespondierende Konsistenz der Datenrelation unbekannter Proben, begleitender Standardkurven und QS-Proben und der Zeitpunkt von deren Injektion/Einsammlung sollte zusammen mit der Dokumentenkodierungsreihenfolge und der Testzeitsequenz geprüft werden.

3 Kontrollen zur Sicherstellung der Labordatenintegrität

Dr. R.D. McDowall

3.A Einführung

Dieses Kapitel konzentriert sich auf Labordaten und die notwendigen Verfahrenskontrollen sowie technischen Überprüfungen, um deren Integrität zu sichern. Wir werfen zunächst einen Blick auf die Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität, die in den vergangenen 25 Jahren in nach der Guten Herstellungspraxis (GMP) und der Guten Laborpraxis (GLP) arbeitenden Laboratorien aufgekommen sind. Aus der Perspektive der US-GMP-Bestimmungen schauen wir zuerst auf den Unterschied zwischen Fertigungsinformation und vollständigen Labordaten, bevor wir einen Datenlebenszyklus für Labordaten beschreiben. Ein Datenlebenszyklus ist wenig nützlich, solange man nicht den vollen Umfang der zu verwaltenden Daten gänzlich verstanden hat. Deshalb ist eine Diskussion darüber notwendig, was vollständige Daten/Rohdaten/primäre Analyseaufzeichnungen ausmachen.

Um die Themen, denen ein reguliertes Analytiklabor gegenübersteht, darzustellen, werden wir drei Geräte bzw. computergestützte Systeme zusammen mit den Vorschlägen zum Sicherstellen der Datenintegrität betrachten. Diese sind:

- Analysenwaage zum Wiegen von Proben und analytischen Referenzmaterialien.
- Eigenständiges Nahinfrarot-(NIR-)Spektrometer zur Identifikation der Wareneingänge im Lager als hybrides System (elektronische Aufzeichnungen verbunden mit signierten Papierausdrucken).
- Vernetztes Chromatographie-Datensystem (CDS) mit elektronischer Signatur. Lediglich ein Abschlussbericht wird ausgedruckt.

Außerdem deckt das Kapitel Schulungen zur Datenintegrität einige spezielle Bereiche ab, wie den Betrieb von Chromatographie-Datensystemen in regulierten Laboratorien.

3.B Datenintegrität in GXP-regulierten Laboratorien

Datenintegrität in GXP-regulierten Laboratorien ist derzeit ein heißes Thema bei den Aufsichtsbehörden, entweder aufgrund der Fälschung von Daten oder wegen schlechter Datenmanagementmethoden. Datenintegrität ist nicht auf ein Land oder einen Kontinent beschränkt, sondern ist eine globale Angelegen-

heit, da viele Datenintegritätsprobleme eher auf schlechten und/oder veralteten Arbeitspraktiken beruhen als auf die wenigen Fälle von Datenfälschung.

Datenintegritätsprobleme im GXP-Labor reichen zurück bis in die frühen 90er-Jahre: Damals wurde in den Barr Laboratories ein Produktionsproblem festgestellt, das sich bis zum QS-Labor zurückverfolgen ließ. Es stellte sich heraus, dass dort wiederholt Proben gezogen und erneut getestet wurden, bis die Charge freigegeben werden konnte. Im folgenden Prozess entschied der Richter, dass Ausreißer nicht zurückgewiesen werden dürfen, sofern dies laut „US Pharmacopeia" (Arzneibuch der USA, USP) nicht ausdrücklich erlaubt ist (Davis, 1996). Die „Food and Drug Administration" (US-Aufsichtsbehörde für Lebensmittel und Medikamente, FDA) reagierte, indem sie 1993 einen Leitfaden zur „Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories" (Inspektion von pharmazeutischen Qualitätskontrolllaboren) herausgab (FDA, 1993). Diese Leitlinie ist auch heute noch gültig, da viele Prozesse in regulierten Laboratorien nach wie vor auf Papier oder auf hybriden Systemen basieren. Diese Leitlinie sollte gelesen werden, da sie gute Hinweise darauf gibt, wie die Behörden eine Inspektion in einem Qualitätskontrolllabor durchführen.

2005 fand der Betrugsfall „Able Laboratories" große Beachtung. Hier wurden Freigabedaten manipuliert oder gefälscht. Der Fall bereitete der FDA großes Kopfzerbrechen, da er nicht von den eigenen Inspektoren aufgedeckt wurde, sondern durch einen Informanten aus der Firma. Die FDA hatte jedoch bei den Able Laboratories sieben „Pre-Approval Inspections" (Inspektionen vor einer Zulassung, PAI) durchgeführt – und nichts entdeckt. Daraufhin verfasste die FDA ihren „Compliance Program Guide" (Vorschrift zur Regelkonformität, CPG) 7346.832 (FDA, 2010) für PAI komplett neu. Diese Vorschrift trat im Mai 2012 in Kraft. Die neue Version der CPG verfolgt drei Ziele:

1. Bereitschaft für die kommerzielle Herstellung,
2. Konformität mit dem Zulassungsantrag,
3. Datenintegritätsaudit.

Auf den ersten Blick liegt der Fokus bezüglich der Labordatenintegrität auf dem 3. Ziel. Liest man die CPG jedoch genauer, erkennt man, dass alle drei Ziele die Labordatenintegrität durchziehen. Die ausschließliche Fokussierung eines Labors auf das 3. Ziel wäre keine kluge Entscheidung.

In der Zeit der Neufassung der CPG hat die FDA ihre Inspektoren in Sachen Datenintegrität ausgebildet. Das bedeutet, dass der neue Fokus eher auf den computergestützten Systemen und den darin enthaltenen Daten liegt, weniger auf dem Papierausstoß. Bei hybriden und elektronischen Systemen richtet sich der Fokus der Inspektion zunächst auf den Zulassungsantrag und auf die elektronischen Aufzeichnungen, die jedes System erzeugt hat. Papierausdrucke sind im Hauptverlauf der Inspektion nebensächlich. Das Papier wird jedoch geprüft, um zu sehen, ob die Daten mit den zugehörigen elektronischen Aufzeichnungen übereinstimmen.

Zurück zur CPG (FDA, 2010): Das 3. Ziel beinhaltet einige Ratschläge für Inspektoren, die eine PAI vornehmen:

- Vergleichen Sie Rohdaten, Hardcopy- gegen elektronische Unterlagen, wie etwa Chromatogramme, Spektrogramme, Laborjournale und weitere Laborinformationen mit den Übersichtsdaten im eingereichten CMC-Abschnitt.
- Die Rohdatendateien sollten den Schluss zulassen, dass die Daten/Informationen im Zulassungsantrag vollständig sind. …
- Ein Mangel an kontextueller Integrität ist gleichbedeutend damit, dass der Antragsteller es ohne wissenschaftliche Begründung unterlassen hat, relevante Daten, wie abweichende Testergebnisse oder chromatographische Sequenzen, einzureichen (FDA, 2010).

Den oben gegebenen Ratschlag wiederholend, sollte dieses Dokument in Verbindung mit der Leitlinie zur Inspektion von pharmazeutischen Qualitätskontrolllaboren (FDA, 1993) gelesen werden. So bekommt man einen Gesamtüberblick dazu, wie behördliche Inspektionen in GXP-regulierten Laboratorien ablaufen.

Geht man über die FDA hinaus, stößt man auf die PIC/S, die ein *Aide-Mémoire* für Inspektoren zur Inspektion von pharmazeutischen Qualitätskontrolllaboren (PIC/S, 2007a) wie auch eine Leitlinie zu computergestützten Systemen in GXP-Umgebungen (PIC/S, 2007b) enthalten. Die frühere Publikation enthält einen Abschnitt zur Dokumentation. Darin finden sich kleine Unterabschnitte zur Datenrückverfolgbarkeit und zu computergestützten Systemen, die das Verständnis der Datenintegrität erleichtern können (PIC/S, 2007a). Die Abschnitte 23 und 24 decken Inspektionen von computergestützten Systemen ab: Abschnitt 23 verfolgt einen allgemeinen Ansatz in Bezug auf Inspektionen und Abschnitt 24 bietet sechs Checklisten für Systeme. Da das Dokument schon etwas älter ist, es beruht auf den GAMP-4-Prinzipien, befasst es sich nicht spezifisch mit der Datenintegrität (PIC/S, 2007b).

Zusammengenommen bieten diese vier regulatorischen Leitlinien jedoch einen umfassenderen Ansatz zur Auditierung sowohl von computergestützten Systemen als auch von Papieraufzeichnungen bezüglich ihrer Datenintegrität. Zusätzlich findet sich auf der FDA-Webseite ein Fragen-und-Antworten-Dokument *zur Aktuellen Guten Herstellungspraxis, Guten Beratungspraxis, Stufe-2-Leitlinien – Aufzeichnungen und Berichte* (FDA Q&A) zu einigen Aspekten der Datenintegrität, wie etwa zu gemeinsam genutzten Anmeldedaten, warum Papier keine Rohdaten von computergestützten Systemen sein können oder zur Nutzung von Probeninjektionen für den „System Suitability Test" (Systemeignungstest, SST):

Die folgende Frage 3 ist ein Auszug aus diesem Dokument:
Wie wirken sich die Bestimmungen von Teil 11 und die Anforderungen der Prädikatsregel (in 21 CFR Part 211) auf elektronische Aufzeichnungen aus, die in der Her-

3.C.1 Sind Daten und Informationen ein und dasselbe?

Deshalb haben wir vollständige Informationen zu Produktionsprotokollen und vollständige Daten zu Laboraufzeichnungen. Sind Daten und Informationen ein und dasselbe? Selbstverständlich nicht. Es ist zu bedenken, was die meisten Produktionsprotokolle ausmacht: Aufzeichnungen zu Materialgewichten, Temperaturen, relativer Luftfeuchte, Geschwindigkeiten von Produktionsanlagen, Drücken bei der Tablettierung etc. Diese Aufzeichnungen sind fest. Sie können gemittelt oder aufgetragen werden, um zu zeigen, dass sie festgelegten Kriterien entsprechen, aber die einzelnen Messungen müssen *per se* nicht interpretiert werden, da es sich um Festwerte handelt. Daher steht die Anforderung auf vollständige Fertigungsinformationen in den Bestimmungen.

Hingegen müssen die meisten Labordaten mit anderen Daten verknüpft oder interpretiert werden, um Informationen zu erlangen. Betrachten wir einen chromatographischen Analyselauf: Zusätzlich zu den eigentlichen Chromatogrammen muss die Verarbeitungsmethode die Dateien interpretieren. Es müssen Vergleiche stattfinden von Standardinjektionen mit Proben in Verbindung mit anderen Daten, wie zum Beispiel Referenzstandard-Reinheiten und/oder Wassergehalt, Probengewicht und Verdünnung etc. Bevor daraus Laborinformationen werden, müssen die originären Daten interpretiert und mit anderen Datenelementen und Metadaten verknüpft werden. Außerdem sind viele Labortechniken vergleichend und nicht absolut, das heißt, dass sie unter identischen Bedingungen mit einem Referenzprobenlauf verglichen werden. Daher die Anforderung auf vollständige Labordaten in den Bestimmungen.

In der Version vom März 2015 definiert die MHRA-Leitlinie zur Datenintegrität Daten jedoch wie folgt: *„Daten: Information (z. B. ein berichtetes Analyseergebnis), die aus Rohdaten abgeleitet oder gewonnen werden".*

Wie oben schon angedeutet, können Daten und Informationen nicht dasselbe sein. Dies werden wir im Folgenden weiter vertiefen.

3.C.2 Daten, Informationen und Wissen

Daten und Informationen können nicht gleichgestellt werden. Dies ist anhand von Abbildung 3-2 zu erkennen, die eine Pyramide versinnbildlicht, die aus Daten, Informationen und Wissen aufgebaut ist. In der Basis der Pyramide werden Daten während einer Geräteanalyse, wie etwa einer spektroskopischen oder chromatographischen Analyse, generiert. Hier fallen viele Daten an. Diese werden in der Mitte der Pyramide interpretiert und zu Informationen verarbeitet.

Informationen können abgeleitet oder mittels Verarbeitung oder Interpretation erlangt werden. Daten können jedoch niemals mit abgeleiteten Informationen gleichgesetzt werden. Wie in Abbildung 3-2 dargestellt, werden die Daten nach ihrer Akquisition zuerst zu Informationen konvertiert (zweite Ebene) und dann zu Wissen (dritte Ebene).

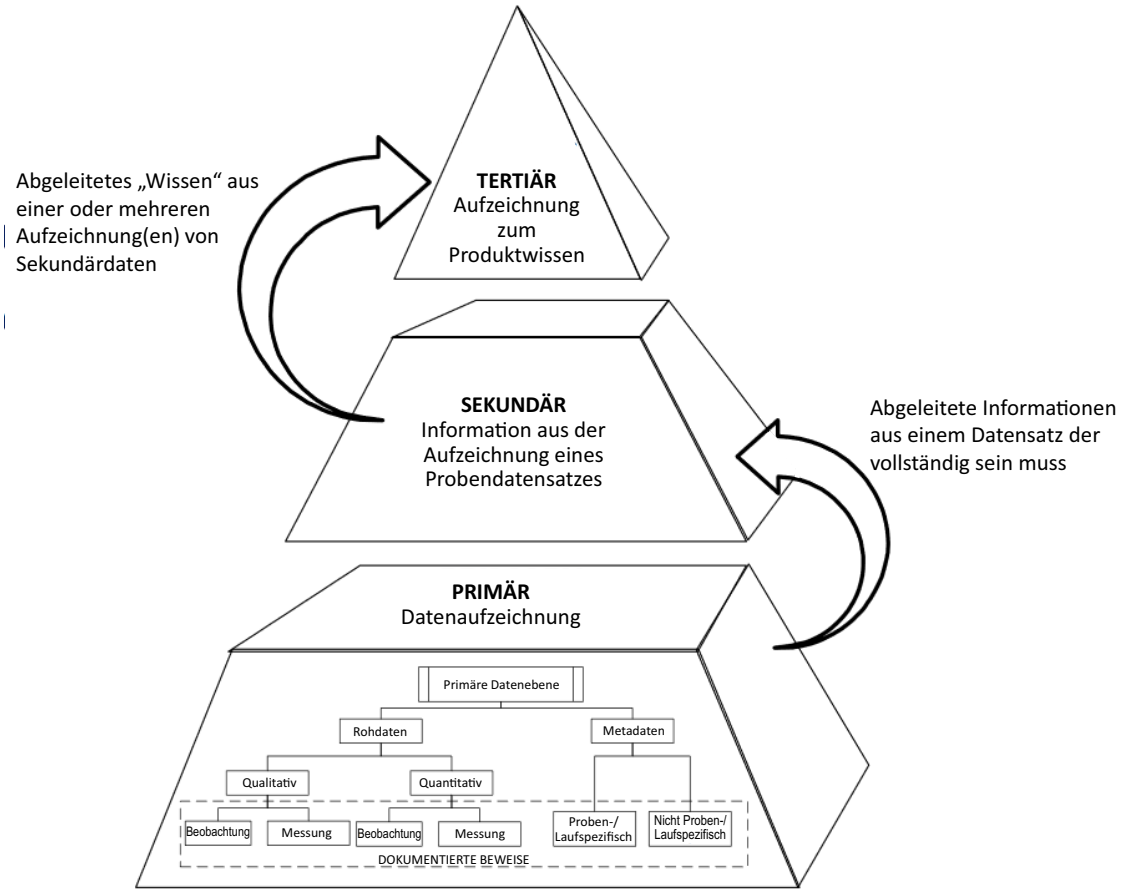

Abbildung 3-2 *Daten-, Informations- und Wissenspyramide (Burgess und McDowall, 2015)*

Hierbei ist zu bedenken, dass das Wissen des einen Labors die Daten einer anderen Abteilung sein können, falls es darum geht, die Produktqualität zu prüfen oder ein Produktbewertung auf Jahresbasis durchzuführen.

Dabei ist zu beachten, dass die Integrität über den gesamten Prozess der Akquisition, Konversion und Retention unter Einhaltung der ALCOA+-Prinzipien gewährleistet sein muss, wie wir weiter unten in diesem Kapitel sehen werden. Außerdem ist das Sicherstellen der Integrität der abgeleiteten Informationen und des abgeleiteten Wissens genauso wichtig, wie das Sicherstellen der Integrität der Daten.

3.C.3 Datenlebenszyklus

In der MHRA-Leitlinie zur Datenintegrität wird auch ein Datenlebenszyklus erwartet. Es werden aber keinerlei Hinweise gegeben, was dieser enthalten sollte (MHRA, 2015). Abbildung 3-3 zeigt beispielhaft, was ein Datenlebenszyklus zu Labordaten umfassen könnte. In einem Datenlebenszyklus zu Labordaten gibt es zwei Phasen: eine aktive und eine inaktive.

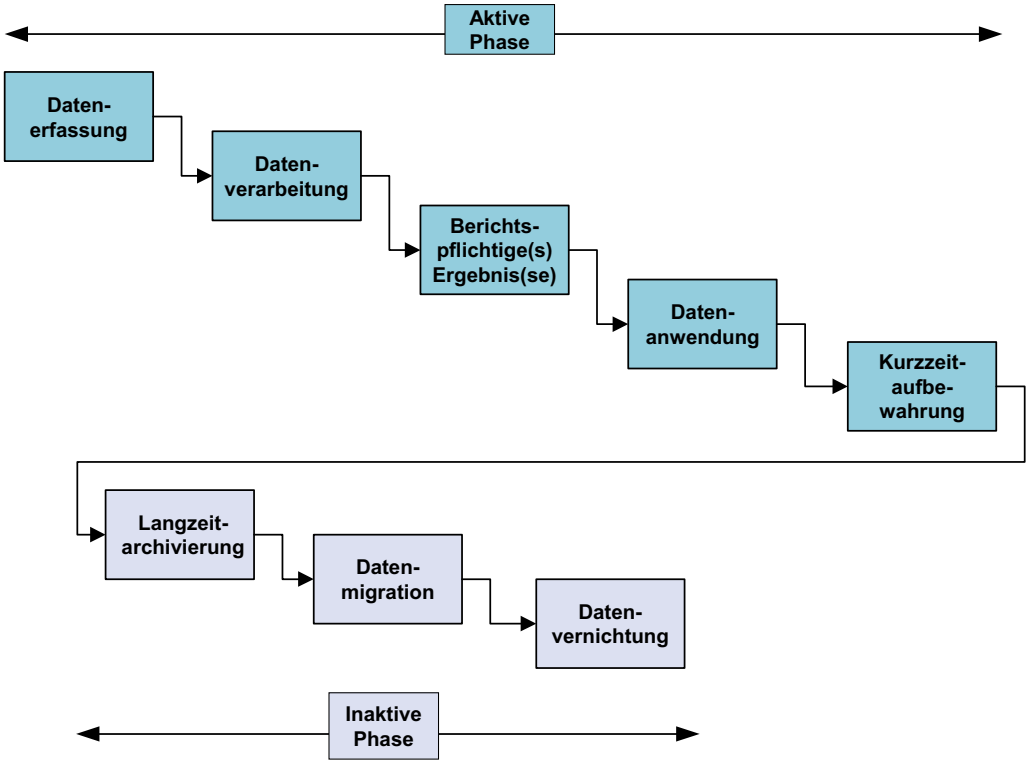

Abbildung 3-3 *Vorschlag zu einem Datenlebenszyklus (McDowall, 2015c (mit Genehmigung der Advantage Business Media reproduziert))*

Die aktive Phase eines Datenlebenszyklus umfasst die folgenden Aktivitäten:

- Datenerfassung: der Prozess des Kontrollierens und Aufzeichnens einer Beobachtung oder das Generieren der Daten in einem analytischen Verfahren.
- Datenverarbeitung: Interpretation oder Verarbeitung der originären Daten.
- Berichtspflichtige Ergebnisse generieren: Berechnung des berichtspflichtigen Ergebnisses zum Vergleichen mit den Spezifikationen.

3.F Verbessern des Labordaten-Systemdesigns

Da Labordaten interpretiert werden müssen, besteht eine gewisse Verwundbarkeit im Hinblick auf Fälschungen, wie z. B. nicht angemessene manuelle Integration von chromatographischen Daten, wie es bei den Able Laboratories (2005) vorgekommen ist. Die Verwundbarkeit wird oft verschlimmert durch die Konzeption und die Art des Betriebs von mit den Datensystemen assoziierten Analyseinstrumenten. Viele dieser Systeme sind für den computerunabhängigen Betrieb konzipiert. Sie werden oft wie folgt betrieben: Das Gerät ist mit einem Arbeitsplatzrechner verbunden, auf dem die Anwendungssoftware läuft, die das Gerät steuert und die Daten sammelt, verarbeitet und meldet. Die auf dem Arbeitsplatzrechner verarbeiteten Daten werden dann auf dessen lokaler Festplatte gespeichert. Das Labor muss diese Daten deshalb auf einem externen Gerät, z. B. auf Bändern oder einer externen Festplatte sichern. Vorzugsweise sollten die Daten aber auf einem Netzlaufwerk gespeichert werden, sodass die IT-Abteilung ihre effektivere und effizientere Datensicherung durchführen kann. Einzel-Backups in den jeweiligen Laboratorien werden entweder nicht häufig genug oder gar nicht durchgeführt, so wie es z. B. im FDA-Warning Letter (2009) an die Ohm Laboratories zu lesen war.

Viele eigenständige computergestützte Laborsysteme speichern außerdem die Aufzeichnungen und die zugeordneten Metadaten in Verzeichnissen des Betriebssystems. Der Zugriff auf solche Dateien ist einfach, da viele dieser Systeme einen Zugriff auf das Betriebssystem zulassen. Dadurch ist es relativ einfach möglich, Daten zu löschen. Hat ein Benutzer Zugriff auf die Systemuhr, kann er – falls er das möchte – auch „die Zeit verschieben". Das öffnet Tür und Tor für Fälschungen.

Welche neuen Funktionalitäten sollte also ein ideales CDS in einem regulierten Labor angesichts der neuen Anforderungen bieten? Aus der Sicht des Autors gibt es nur einen einzigen Weg: Es sollte nur voll elektronische Workflows geben, bei denen CDS-Anwendungen und -Geräte in ein LIMS integriert sind. Laborjournale aus Papier sollten durch elektronische Protokolldateien innerhalb der Anwendung ersetzt werden. Die gegenwärtigen CDS-Systems sind nicht wirklich für eine gänzlich elektronische Arbeitsweise geeignet.

McDowall und Burgess (2015 a–c; 2016) sprechen in vier Veröffentlichungen verschiedene Empfehlungen zu zukünftigen Installationen eines idealen CDS in regulierten Laboratorien aus. In Abbildung 3-10 sind die wichtigsten Empfehlungen dargestellt. Sie lassen sich in drei Hauptbereiche unterteilen:

- Systemarchitektur: Aufbau eines CDS.
- Zusätzliche Funktionen für elektronische Arbeitsabläufe.
- Weitere Ausstattungsmerkmale für bessere Regelkonformität.

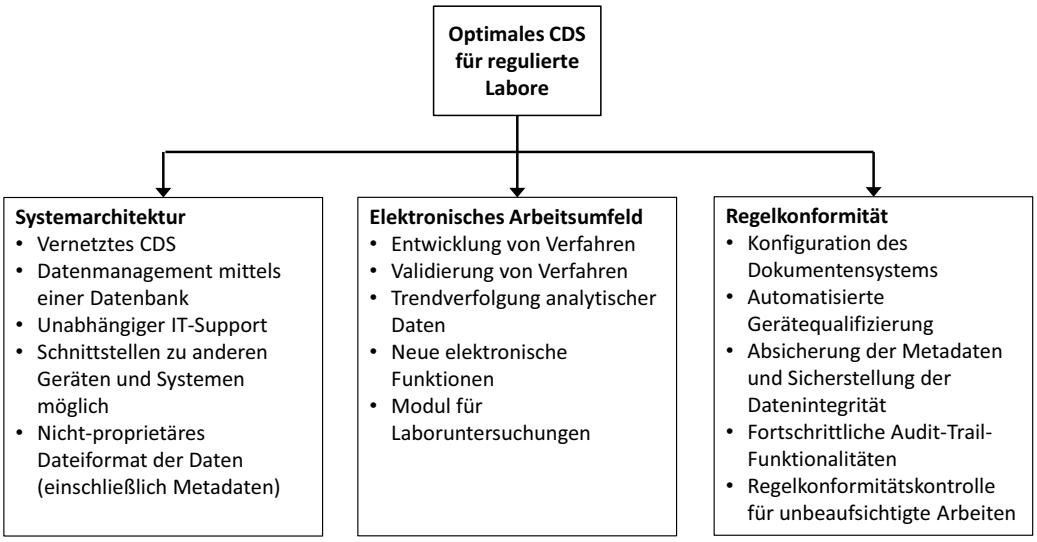

Abbildung 3-10 *Empfohlene neue Funktionen für ein optimales CDS in regulierten Laboratorien*

Eine volle Beschreibung dieser Anforderungen würde den Rahmen dieses Buches sprengen. Im Folgenden ist eine Auswahl zusammengestellt. Für weitere Informationen sei der Leser auf die Originalartikel verwiesen (McDowall und Burgess, 2015 a–c; 2016):

- *Keine eigenständigen Systeme*
  Sämtliche CDS müssen in der Lage sein, die erfassten Daten direkt im Datenspeicher des Netzwerks abzulegen – anstatt auf dem Festplattenlaufwerk eines eigenständigen Arbeitsplatzrechners. So kann sichergestellt werden, dass die Daten von der IT-Abteilung korrekt gesichert werden können.
- *Dokumentieren von Software und Systemkonfiguration*
  Dies ist in Bezug auf die Validierung und Datenintegrität ein Kernbereich. CDS-Lieferanten müssen also ein Hilfsprogramm zur Verfügung stellen, mit dem der Systemadministrator die Softwareeinstellungen dokumentieren und auflisten kann, welche Datenserver und Geräte (außerhalb des Systems) angeschlossen sind.
- *Automatisierte Gerätequalifizierung*
  Gegenwärtig werden die meisten Gerätequalifizierungen papiergestützt durchgeführt und aufbewahrt. Es wäre allerdings sehr zu bevorzugen, die Prüfpläne innerhalb der CDS zu halten, dort freizugeben und dann durchzuführen. Die Qualifikation kann so mit den Methoden des Systems durchgeführt, der Abschlussbericht elektronisch signiert werden. Die Genehmigung würde den Start einer neuen Qualifikationsperiode für ein bestimmtes Gerät

10 Die Autoren

Christoph Jansen
Technischer Großkundenmanager für Analyseinstrumente

Christoph Jansen machte seinen Abschluss in Chemie an der Universität Köln. In seiner Doktorarbeit beschäftigte er sich mit der FT-IR-Spektroskopie flüssigkristalliner Polymere. Im Anschluss an seine akademische Laufbahn setzte er seine Karriere in der Industrie fort und arbeitete für Unternehmen, die Analyseinstrumente für die Chemie-, Pharmazie- und Nahrungsmittelbranche herstellen. Derzeit ist er bei Mettler-Toledo an deren Hauptsitz in der Schweiz als technischer Großkundenmanager für Analyseinstrumente weltweit verantwortlich.

Joseph Liscouski
Ehemaliger geschäftsführender Direktor des „Institute for Laboratory Automation" (Institut für Laborautomatisierung, USA)

Joseph Liscouski ist im Ruhestand und Autor des Buches Computerized Systems in the Modern Laboratory: A Practical Guide. Er hat Nordamerika, ganz Europa und Asien bereist und zahlreiche Beratungsaufträge und Lehrveranstaltungen durchgeführt.

Yingying Liu
Beraterin der PAREXEL International China

Yingying Liu verfügt über 12 Jahre Erfahrung in der pharmazeutischen Industrie. Sie war in der Fertigungsqualitätssicherung tätig und spielte bei anderen Qualitätssicherungsmaßnahmen einschließlich Lieferantenaudits eine aktive Rolle. Außerdem hat Frau Liu für multinationale Blue-Chip-Unternehmen im Bereich regulatorische Angelegenheiten gearbeitet. Dort hat sie regulatorische Strategien CTA- und NDA-Einreichungen vorbereitet, Lizenzen für chemische und biologische Produkte, medizintechnische Geräte und Lebensmittelzutaten betreut, sowohl in China als auch in Deutschland. Sie steht in regem Kontakt mit verschiedenen Gesundheitsbehörden.

Dr. R.D. McDowall
Analytischer Chemiker

Dr. Bob McDowall hat mehr als 40 Jahre Erfahrung, darunter allein 35 Jahre mit LIMS und anderen Laborinformatiksystemen. Dr. McDowall war Herausgeber des ersten Buchs zu LIMS und hat ausgiebig zu dem Thema publiziert. Er hat mehr als 60 Artikel veröffentlicht und mehr als 50 Workshops auf internationalen Symposien und Meetings zu diesem Thema abgehalten. In Anerkennung

seiner Beiträge und Lehrtätigkeit hat ihn das LIMS Institute 1997 mit dem LIMS Award ausgezeichnet. Er hat ausführlich über die Themen elektronisches Arbeiten und elektronische Signaturen in Laboratorien publiziert und ist außerdem Autor des Buches Validation of Chromatography Data Systems. Die zweite Auflage erschien 2016. Dr. McDowall schreibt die Kolumne „Focus on Quality" im Magazin Spectroscopy und die Kolumne „Questions of Quality" im LC-GC Europe. Er ist Direktor der R D McDowall Limited und war von 1991 bis 2001 Gastwissenschaftler an der University of Surrey in Großbritannien. Dr. McDowall ist geschulter Auditor.

Er ist seit 2014 Industrieexperte der Kerngruppe der GAMP Data Integrity Special Interest Group (SIG) und hat zahlreiche Artikel zum Thema Datenintegrität und zur Interpretation der Bestimmungen im Gesundheitswesen verfasst. Dr. McDowall arbeitete an den GAMP-Regeln der Guten Praxis „IT Control and Compliance" (IT-Kontrolle und Regelkonformität) (2005) und „Risk Based Validation of Laboratory Computerised Systems" (Risikobasierte Validierung von computergestützten Laborsystemen) 2. Auflage (2012) mit. Er trägt außerdem wesentlich zum allgemeinen Kapitel <1058> der United States Pharmacopoeia (Arzneibuch der USA) zur „Analytical Instrument Qualification" (Qualifizierung von Analyseinstrumenten), das 2015 veröffentlicht und derzeit überarbeitet wird, bei.

Jeanne Moldenhauer
Excellent Pharma Consulting

Jeanne Moldenhauer besitzt mehr als 25 Jahre Erfahrung in der pharmazeutischen Industrie. Sie sitzt der „Environmental Monitoring/Microbiology Interest Group" (Interessengruppe Umweltüberwachung/Mikrobiologie) der PDA vor, ist Mitglied des „Scientific Advisory Board" (wissenschaftlicher Beirat) der PDA, gründete die „Rapid Microbiology User's Group™" und ist Mitglied bei ASQ und RAPS. Sie ist Autorin folgender Bücher: SteamSterilization: A Practitioner's Guide; Laboratory Validation: A Practitioner's Guide; Environmental Monitoring: A Comprehensive Handbook; Systems Based Inspections for Pharmaceutical Manufacturers: Rapid Sterility Testing (zusammen mit Margarita Gomez); Preparing for a Regulatory Inspection – Aseptic Processes and Non-Sterile Processes und zahlreicher anderer Publikationen.

Dr. Siegfried Schmitt
Leitender Berater bei der PAREXEL Consulting

Dr. Siegfried Schmitt berät Hersteller von Medizinprodukten und die pharmazeutische Industrie zu allen Aspekten der Regelkonformität, insbesondere in den Bereichen Gestaltung und Implementierung von Qualitätsmanagementsystemen und wettbewerbsorientierter Compliance. Er begann seine Karriere 1989 in der Schweiz bei Roche in Basel als leitender Produktionschemiker. Da-

nach folgten Stationen bei Raytheon als Validierungsmanager, bei ABB als leitender Hauptberater und bei GE Healthcare als globaler Direktor Qualität ehe er zu PAREXEL stieß. Sein erklärtes Interesse gilt zuverlässigen, wirksamen und effizienten Qualitätssystemen zum Sicherstellen der Compliance und nicht zuletzt der Datenintegrität.

Dr. Schmitt ist erfolgreicher Autor und Herausgeber. Er ist Mitglied im Redaktionsbeirat von PDA Letter, Pharmaceutical Technology, Journal of Validation Technology und RAPS Focus (Vorsitzender). Er ist der Präsident des PDA Chapters in Großbritannien und Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der PDA. Er ist außerdem aktives Mitglied in weiteren Industrieverbänden und Fellow der Königlichen Gesellschaft für Chemie.