

# **AG 8: Qualifizierung und Validierung**

## **Bericht der Arbeitsgruppe / Einführung in die Computervalidierung**

**Dr. Nils Hamann (Vibalogics GmbH, Cuxhaven)**

**6. GMP-Gesprächskreis Niedersachsen**

**Braunschweig, 20. März 2014**

# Themen der AG 8

- **Qualifizierung von Geräten und Anlagen (Laborgeräte → AG 3 Labor)**
  - **Life-Cycle-Management**
  - **Einbindung von ICH Q9 und ICH Q10**
- **Validierung computergestützter Systeme**
- **Qualifizierung externer Dienstleister (Wartung/Qualifizierung/Validierung)**
- **Prozessvalidierung**
- **Reinigungsvalidierung**

# Themen der AG 8

- **Qualifizierung von Geräten und Anlagen (Laborgeräte → AG 3 Labor)**
  - Life-Cycle-Management
  - Einbindung von ICH Q9 und ICH Q10
- **Validierung computergestützter Systeme**
- **Qualifizierung externer Dienstleister (Wartung/Qualifizierung/Validierung)**
- **Prozessvalidierung**
- **Reinigungsvalidierung**

# Treffen seit dem letzten GMP-Gesprächskreis

<b>09.04.2013</b>	<b>Sanum-Kehlbeck GmbH &amp; Co. KG, Hoya</b>
<b>04.06.2013</b>	<b>bela-pharm GmbH &amp; Co. KG, Vechta</b>
<b>30.09.2013</b>	<b>Vibalogics GmbH, Cuxhaven</b>
<b>13.01.2014</b>	<b>Eckert-Ziegler Radiopharma GmbH, Braunschweig</b>
<b>17.02.2014</b>	<b>Med-X-Press GmbH &amp; Co. KG, Goslar</b>

**Vielen Dank an die Organisatoren und Gastgeber!**

# Teilnehmer der Arbeitstreffen (AG 8)

*Frau Dr. Astner, Isabel  
Herr Bödecker, Bernd  
Frau Dr. Färber, Christa*

*Staatl. Gewerbeaufsichtsamt  
Staatl. Gewerbeaufsichtsamt  
Staatl. Gewerbeaufsichtsamt*

*Braunschweig  
Hannover  
Hannover*

Frau Buttler, Sabrina  
Herr Christ, Jens  
Frau Derksen, Anja  
Herr Dr. Ebisch, Boris  
Herr Esposto, Dino  
Herr Grummt, Thomas  
Herr Dr. Hamann, Nils  
Frau Jones, Gabriele  
Frau Knipper, Kristina  
Herr Koch, Matthias  
Frau Legath, Nicole  
Frau Maniera, Antoinette  
Frau Pfannmüller, Susanne  
Frau Dr. Lürer, Corinna  
Frau Dr. Pfitzner, Anne  
Herr Dr. Steinbach, Rolf  
Frau Stempel, Susanne  
Herr Thiering, Alexander  
Frau Willenkamp, Sabine

Paul Lohmann GmbH KG  
Barentz GmbH  
Vibalogics GmbH  
CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH  
Repha GmbH  
Sanum-Kehlbeck GmbH & Co. KG  
Vibalogics GmbH  
YES Pharma Services GmbH  
Fassisi GmbH  
Med-X-Press GmbH  
Klinikum Braunschweig  
Sanum-Kehlbeck GmbH & Co. KG  
Med-X-Press GmbH  
Fraunhofer ITEM  
Med-X-Press GmbH  
Hanosan GmbH  
Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH  
bela-pharm GmbH & Co. KG  
Sanum-Kehlbeck GmbH & Co. KG

Emmerthal  
Oberhausen  
Cuxhaven  
Burgdorf  
Langenhagen  
Hoya  
Cuxhaven  
Hamburg  
Göttingen  
Goslar  
Braunschweig  
Hoya  
Goslar  
Braunschweig  
Goslar  
Garbsen  
Braunschweig  
Vechta  
Hoya

# Einsatz von Computern

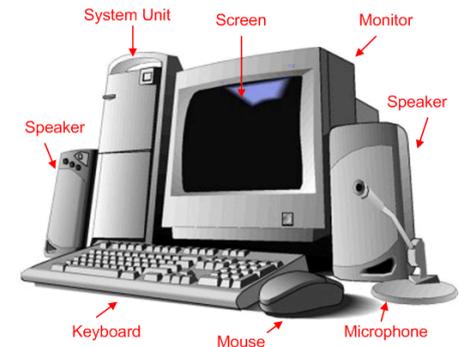


Über 20.000 Palettenstellplätze bei der Med-X-Press

Wirtschaftlichkeit = Ertrag / Aufwand

**„Computergestütztes System:**

**Kombination aus Software- und Hardwarekomponenten,  
die zusammen bestimmte Funktionen erfüllen.“ (Annex 11)**



Beispiele: DMS, ERP, LIMS, (Labor-)Geräte, Anlagen, PLS, IT-Netzwerk...

# Ziel der Computervalidierung

Im allgemeinen ist unter Computervalidierung der **dokumentierte Nachweis** zu verstehen, dass ein computergestütztes System

- mit hoher Zuverlässigkeit
- reproduzierbar
- gemäß den Anforderungen
- unter kontrollierten Bedingungen **funktioniert**

**Allgemein: Validierung**

**Hardware: Qualifizierung**

**Software: Validierung**



<http://zeitgewinn-hamburg.de>

# Gesetzliche Vorgaben und Richtlinien

## Validierung computergestützter Systeme:

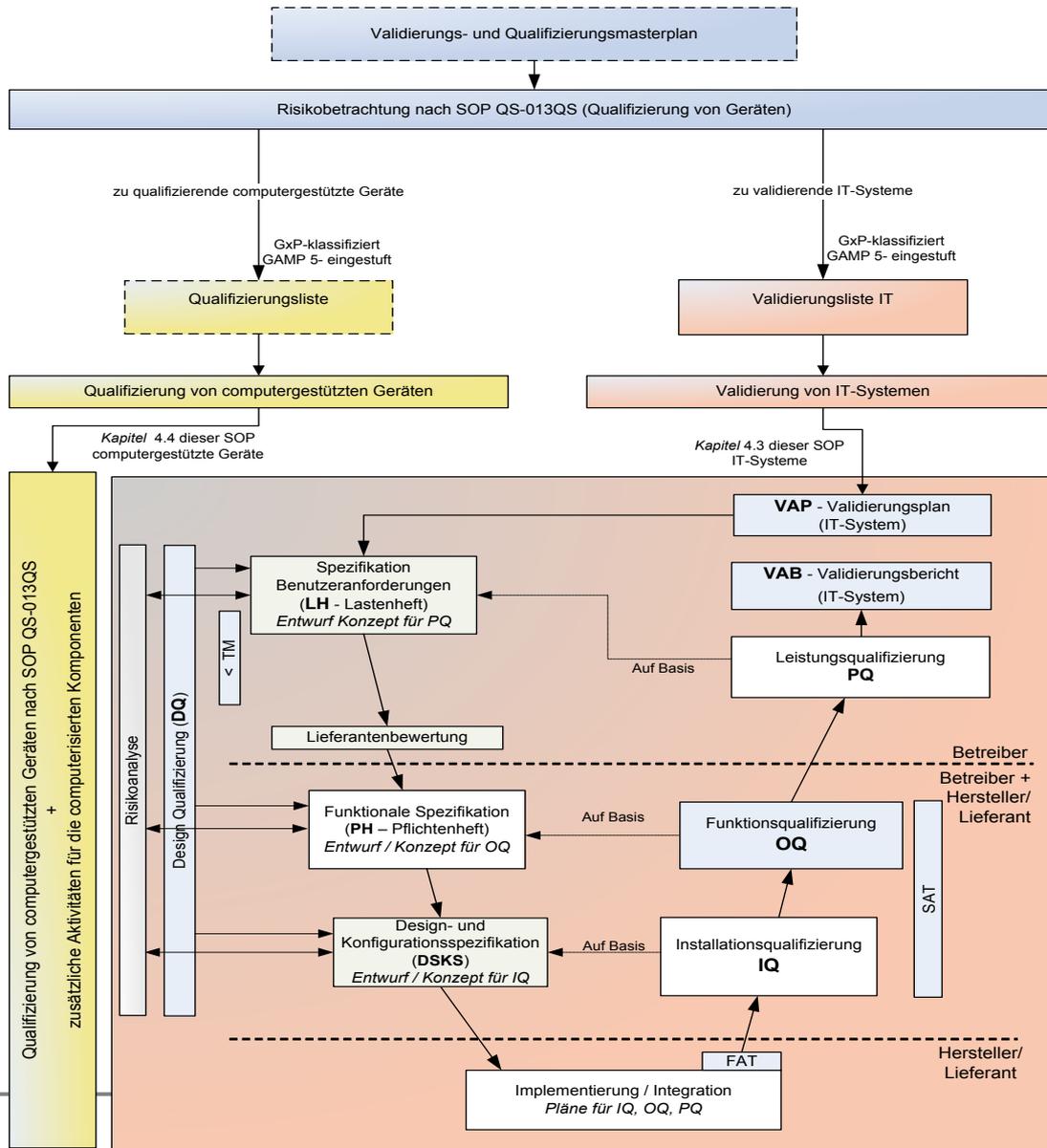
- Annex 11(EU-GMP- Leitfaden)
- GAMP 5 (ISPE)
- Good Practices For Computerized Systems In Regulated “GXP” Environments [PI 011-3] (PIC/S)
- Guidance for Industry: Part 11 - Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application (FDA)
- Aide-mémoire – Überwachung computergestützter Systeme [07121202] (ZLG)
- Expectation regarding self inspection and data integrity (MHRA, UK)



Alicia Martin

→ **Das Risikomanagement über den gesamten Lebenszyklus soll Patientensicherheit, Datenintegrität und Produktqualität sicherstellen**

# Ablaufschema zur Computervalidierung



Herstellung des validierten bzw. qualifizierten Zustandes bei SANUM-Kehlbeck auf Basis des V-Modells nach GAMP 5

# Computervalidierung



100-Meter-Hürden der Trottellummen

[www.toonsup.com/mistviech](http://www.toonsup.com/mistviech)

# Erste Schritte der Computervalidierung

**Validierungsmasterplan**



**Inventarisierung aller Prozesse/Geräte/Anlagen,  
Erstellung von Systembeschreibungen**



**Risikoklassifizierung (GMP-Relevanz, GAMP5-Kategorie)**



**Validierungspläne**



**Validierung nach V-Schema**

# Risikoklassifizierung nach GAMP5

Der **Validierungsumfang** und die **Validierungstiefe** für das System ergeben sich aus der GAMP 5-Einstufung sowie aus den Ergebnissen von **Risikoanalysen**.

Eine Übersicht über die Software-Kategorien nach GAMP 5 und die dazugehörigen Validierungsansätze sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen:

<i>Software-Kategorie: Validierungsansatz:</i>	Infrastruktur - Software	Nicht konfigurierbare Software	Konfigurierbare Software	Kundenspezifische Software
	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Spezifikation der Benutzeranforderungen (Lastenheft)	-	X	X	X
Funktionale Spezifikation	-	-	X <sup>2</sup>	X
Entwurfsspezifikation	-	-	X <sup>2</sup>	X
Modulspezifikation	-	-	-	X
Risikoanalyse	X	X	X	X
Lieferantenbewertung	-	X <sup>1</sup>	X	X
Designqualifizierung (DQ)	X	X	X	X
Modul / Elementtests	-	-	-	X
Installationsqualifizierung (IQ)	X	X <sup>3</sup>	X	X
Funktionsqualifizierung (OQ)	-	X <sup>3</sup>	X	X
Leistungsqualifizierung (PQ)	-	X <sup>3</sup>	X	X

<sup>[1]</sup> Nur bei hochkritischer oder komplexer Firmware erforderlich.

<sup>[2]</sup> Bei konfigurierbarer Software reduziert sich die Designspezifikation (als Teil des Pflichtenheftes) auf eine Konfigurationsspezifikation.

<sup>[3]</sup> IQ, OQ und PQ können als Test der Lasten kombiniert werden.

# Erste Schritte der Computervalidierung

**Validierungsmasterplan**



**Inventarisierung aller Prozesse/Geräte/Anlagen,  
Erstellung von Systembeschreibungen**



**Risikoklassifizierung (GMP-Relevanz, GAMP5-Kategorie)**



**Validierungspläne**



**Validierung nach V-Schema**

# Validierungsplan

**Ein Validierungsplan sollte mindestens die folgenden Angaben enthalten:**

- **Ziel**
- **Beschreibung der Anwendung, Module, Programme und Schnittstellen**
- **Modell / Typ des Systems**
- **Systembeschreibung (Hardware/Software/Softwareklasse)**
- **Übersicht über den Gesamtumfang der Validierung**
- **Verantwortlichkeiten**
- **Hard- und Software-Kategorisierung nach GAMP 5**
- **Beschreibung der Validierungsstrategie**
- **Verfahren zur Aufrechterhaltung des validen Zustandes**
- **...**

# Erste Schritte der Computervalidierung

**Validierungsmasterplan**



**Inventarisierung aller Prozesse/Geräte/Anlagen,  
Erstellung von Systembeschreibungen**



**Risikoklassifizierung (GMP-Relevanz, GAMP5-Kategorie)**



**Validierungspläne**



**Validierung nach V-Schema**

# Erhaltung des validierten Zustandes

- **Regelmäßige Schulung der Anwender**
- **Sicherheit (Zugangskontrolle, Zugriffsberechtigungen etc.)**
- **Periodic Review, Selbstinspektion (u.a. Datenintegrität)**
- **Änderungs- und Konfigurationsmanagement**
- **Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen**
- **Test-Systeme für Updates**
- **Nutzung von Hochverfügbarkeitslösungen**  
**(z.B. gespiegelte Server, räumlich getrennt)**
- **Vorfallmanagement (Incident), Notfallpläne**
- **...**

# Behandelte Themen aus der Praxis

- **Externe Beratung, Lieferanten (Risiken, Verträge)**
- **Dokumenten-Management-Systeme (DMS) (Alternativen?)**
- **Systeme fürs Enterprise-Resource-Planning (ERP)**
- **Changemanagement (→ Traceability Matrix)**
- **Patches/Updates/Upgrades**  
(Risikoanalyse, Testsysteme, Dokumentation; Virens Scanner)
- **USB-Sticks (Sperrung der Ports)**
- **MS Excel (→ Fachartikel in Pharm. Ind.), MS Access**
- **Abgrenzung von Anlagenvalidierung / Computervalidierung**  
(Schnittstellen)
- **Datensicherung (Log Files zur Dokumentation)**
- **Benutzermanagement / Zugangsbeschränkung / Administratoren**
- **Vorstellung von Validierungsplänen, Lastenheften, Risikoklassifizierung**

# Ausblick: Themen der AG 8

- **Validierung computergestützter Systeme**
  - **Validierungskonzept (Praxisbeispiele)**
  - **MS Excel**
- **Qualifizierung externer Dienstleister (Wartung/Qualifizierung/Validierung)**
- **Geräte-/Anlagenqualifizierung**
- **Prozessvalidierung**
- **Reinigungsvalidierung**

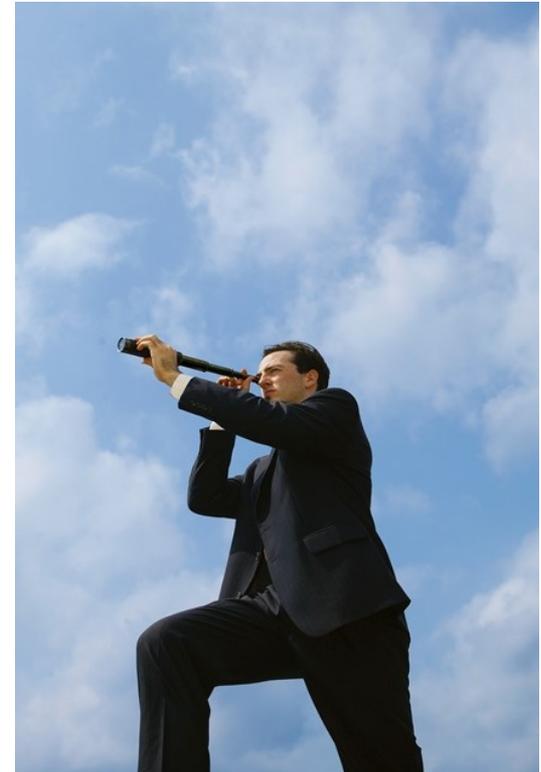


Bild: [www.seo-trainee.de](http://www.seo-trainee.de)

**Kontakt zur AG8 → [nils.hamann@vibalogics.com](mailto:nils.hamann@vibalogics.com)**

# AG 8: Qualifizierung und Validierung



Foto: Thinkstock

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

**Kontakt zur AG8 → [nils.hamann@vibalogics.com](mailto:nils.hamann@vibalogics.com)**



# 5.) Praxisbeispiel / Validierungsplan

## **Ziel des Validierungsplans**

Der vorliegende Validierungsplan definiert die Verantwortlichkeiten und das Vorgehensmodell zur Validierung des bei SANUM-Kehlbeck GmbH & Co. KG eingesetzten Monitoring Device Manager.

Der Monitoring Device Manager ist Teil des BRIEM Monitoring Systems welches in der Qualifizierungsliste QS-013-01 aufgenommen ist. Beim Monitoring Device Manager handelt es sich um die Überwachungssoftware für die Messgrößen Partikel, Druck, Temperatur, Luftfeuchte und Luftstrom. Im Zuge dieser Validierung wurde der Device Monitoring Manager in die Validierungsliste QS-030-15 übernommen und eine neue RISK1(I-IT-34-RISK1\_V02) durchgeführt.

Ziel der Validierung ist es durch systematische und damit wirtschaftliche Vorgehensweise Fehler zu vermeiden und den durchgängigen Nachweis zu führen, dass das System mit seinen Komponenten sowie die Dokumentation den definierten Anforderungen und Richtlinien entspricht und dass die Leistungsfähigkeit für charakteristische, im Lastenheft (URS/FS) definierte Funktionen nachgewiesen wird.

# 5.) Praxisbeispiel / Validierungsplan

## **Projektbeschreibung**

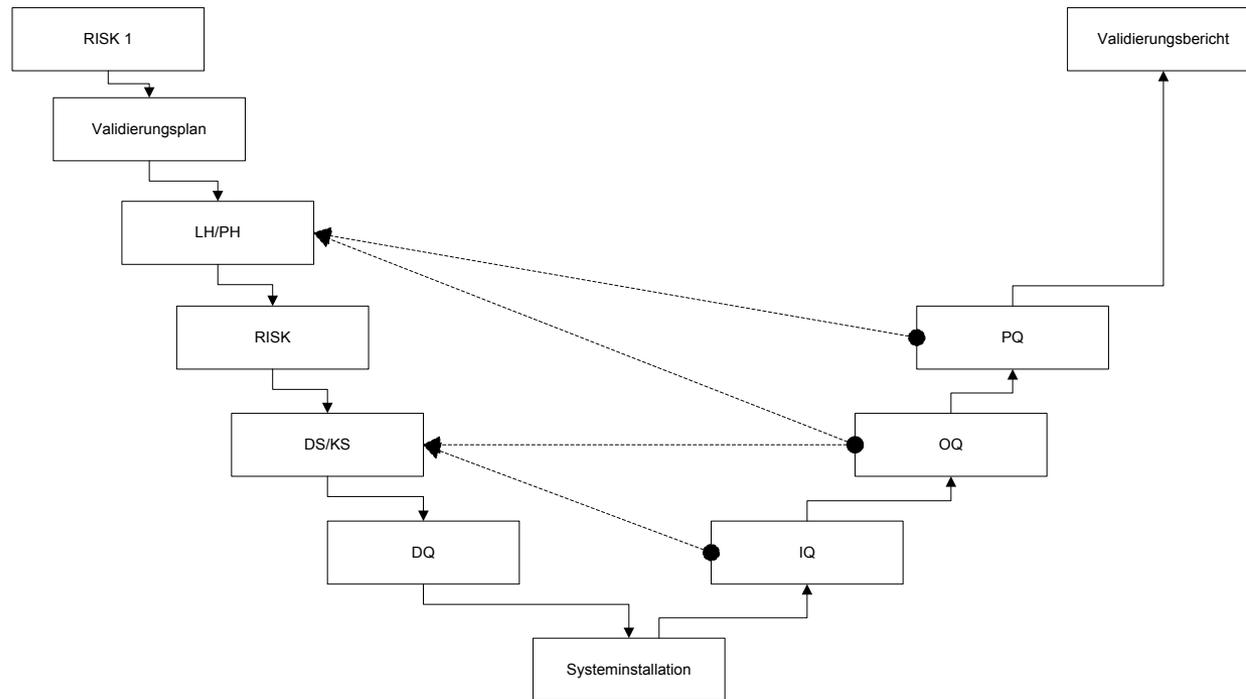
Im Rahmen eines Server Austausches soll der Monitoring Device Manager auf einer neuen IT-Infrastruktur in Betrieb genommen werden.

Dieser altersbedingte, vorsorgliche Austausch hat zum Ziel die Betriebs- und Ausfallsicherheit des "GRM Monitoring Systems" (Ganzheitliches Reinraum Monitoring) der Firma Briem weiterhin so hoch wie möglich zu halten. Im Zuge des Serveraustausches wird die Version 3.3.0.6 auf den Versionsstand 3.12 Rev.0 gebracht.

Unter GRM versteht man ein wesentliches Element der Qualitätssicherung. Insbesondere bei anspruchsvollen Herstellungsprozessen wie z.B. der Herstellung von sterilen Produkten, muss die Einhaltung der Betriebsparameter (u.a. Raumdruck, Partikelkonzentration, Temperatur etc.) kontinuierlich nachgewiesen werden und in der Chargendokumentation belegt werden.

# 5.) Praxisbeispiel / Validierungsplan

## Schematische Darstellung des Vorgehens zur Validierung



# 5.) Praxisbeispiel / Validierungsplan

## **Einführungsstrategie**

Das "BRIEM-Monitoring System" ist seit Juni 2006 installiert und qualifiziert.

Die Revalidierung des Systems erfolgt in folgenden Schritten:

### Schritt 1: Sicherung

Sicherung des vorhandenen Briem Servers erstellen.

### Schritt 2: Demontage

Demontage vorhandener Server.

### Schritt 3: Installation

Installation und Inbetriebnahme des Servers.

### Schritt 4: Prüfungen und Tests

Prüfung ob das System die aktuellen Anforderungen von SANUM- Kehlbeck GmbH & Co. KG erfüllt.

### Schritt 5: Inbetriebnahme

Übergang in den Produktivbetrieb nach Abschluss der Revalidierung.

## 5.) Praxisbeispiel / DS/KS

Ziel der DS/KS ist es, das technische Design, die Konfiguration sowie die Integration des Systems in die lokale IT- Infrastruktur zu beschreiben.

## 5.) Praxisbeispiel / DQ

Ziel der vorliegenden DQ ist es, den dokumentierten Nachweis zu erbringen, dass für die Software „Monitoring Device Manager“:

- die Benutzeranforderungen widerspruchsfrei, korrekt, vollständig und realisierbar sind.
- alle Benutzeranforderungen in die funktionale Spezifikation des Herstellers/Lieferanten fehlerfrei übernommen und umgesetzt wurden.
- alle Änderungen während der Spezifikationsphase gemäß Change Control Verfahren durchgeführt und in den entsprechenden Dokumenten berücksichtigt sind.
- im Rahmen der Spezifikationsphase mindestens eine formale Risikoanalyse durchgeführt wurde.

# 5.) Praxisbeispiel / IQ

## **Ziel der Installationsqualifizierung**

Ziel der vorliegenden IQ ist es, den dokumentierten Nachweis zu erbringen, dass für die neue Software „Monitoring Device Manager“:

- die Hersteller- und Betreiberdokumentation vollständig und aktuell sind,
- alle Komponenten hinsichtlich Spezifikation mit den Herstellerangaben übereinstimmen,
- alle Komponenten korrekt installiert sind,
- das Benutzer- und Sicherheitskonzept korrekt konfiguriert ist,
- das System betriebsbereit ist und
- alle erforderlichen betriebssichernden Prozesse etabliert sind.

## 5.) Praxisbeispiel / OQ

### **Ziel der Funktionsqualifizierung**

Ziel des vorliegenden Qualifizierungsplan/-Protokoll und -Bericht ist es den dokumentierten Nachweis zu erbringen, dass die Software Monitoring Device Manager (I-IT-34) unter Einhaltung der relevanten Spezifikationen ordnungsgemäß funktioniert. Als Basis für die Testfälle dient die Risikoanalyse I-IT-34-RISK.

# 5.) Praxisbeispiel / PQ

## **Ziel der Leistungsqualifizierung**

Ziel der vorliegenden PQ ist es, den dokumentierten Nachweis zu erbringen, dass

- die Software „Monitoring Device Manager“ über einen wirksamen Zugriffsschutz verfügt, der sicher stellt, dass nur autorisierte Personen mit dem System arbeiten können und die autorisierten Personen die richtigen Berechtigungen im System besitzen.
- die Ausführung der folgenden Funktionen entsprechend der betrieblichen Anforderungen ermöglicht und diese in der Anwender-SOP PF-046AA korrekt beschrieben sind:
  - Aktivieren und Deaktivieren der Messsensoren inkl. Kommentareingabe.
  - Visuelle und akustische Signalisierung bei Auslösung von Alarmen.
  - Deaktivierung des akustischen Signals.
  - Quittierung von Alarmen inkl. Kommentareingabe.
  - Abruf der Daten über Berichtsvorlage ( Diagramm, Audit Trail, Alarmlog ).

und dass alle nach Freigabe für den Produktivbetrieb mit dem System arbeitenden Personen ausreichend qualifiziert und geschult sind.

## 5.) Praxisbeispiel / TM

Die Traceability Matrix ist ein Werkzeug zur formalen Prüfung der Durchgängigkeit des Designs vom Lastenheft über das Pflichtenheft in die Designspezifikation sowie zum dokumentierten Nachweis, dass alle qualitätsrelevanten und regulatorischen Anforderungen aus der Designphase auch durch entsprechende Tests (IQ, OQ und PQ) abgedeckt sind.

## 5.) Praxisbeispiel / VAB

### **Ziel des Validierungsberichtes**

Ziel des vorliegenden Validierungsberichtes ist es, für die Software „Monitoring Device Manager“ eine zusammenfassende Aufstellung und Bewertung der durchgeführten Validierungsaktivitäten vorzunehmen.

Hierbei wird entsprechend geprüft, ob die im Validierungsplan aufgestellten Aktivitäten durchgeführt und ordnungsgemäß abgeschlossen wurden.

Weiterhin wird geprüft, ob alle angefallenen Mängel bewertet und abgeschlossen wurden.