



Validierung von CentraXX – Wie wir Sie unterstützen können

Titel	Validierung von CentraXX – Was können wir für Sie tun		
Datum	12.09.2019		
Ersteller	Jonathan Wirtz		
Version	0.1		
Verlauf	0.1	erstes Release	Jonathan Wirtz
	0.2	Überarbeiten der Grafiken	Natalie Datta
	0.3	Review	Jonathan Wirtz / Tabea Meier
	1.0	Release	Jonathan Wirtz
	1.1	Überarbeitung einzelner Bereiche	Jonathan Wirtz

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	4
2. Regulatorischer Kontext	5
2.1. Good Clinical Practice	5
2.2. Software-Anwendungen im GCP Kontext	5
2.3. GAMP 5	6
2.4. Umfang einer Validierung	6
3. Lebenszyklus eines validierten Softwaresystems	8
3.1. Konzeptphase	8
3.1.1. Output der Phase	8
3.2. Projektphase	9
3.2.1. Planung des Validierungsvorhabens	9
3.2.2. Konstruktion	10
3.2.2.1. Feature-Entwicklung	10
3.2.2.2. Konfiguration	10
3.2.3. Qualitätssicherung	11
3.2.3.1. Qualitätssicherung in der Entwicklung	11
3.2.3.2. Qualitätssicherung bei der Konfiguration	11
3.2.4. Validierungsbericht	11
3.2.5. Output dieser Phase	11
3.3. Operationsphase	12
3.3.1. Output dieser Phase	12
3.4. Außerbetriebnahme der Software	13
3.4.1. Output dieser Phase	13
4. Qualitätsmanagement	14
5. Wie wir Sie unterstützen können	16
5.1. Level 1 – Wir zeigen Ihnen, wie es geht	16
5.2. Level 2 – Wir projektieren das Vorhaben	17
5.3. Level 3: Wir machen alles (was unser Produkt betrifft)	17
6. Anhang	18
6.1. Inhalt des Validation Kits	18
6.1.1. Bewertungen	18
6.1.2. KAIROS	19
6.1.3. CentraXX	19
6.1.3.1. Allgemeine Dokumentation	19

6.1.3.2. Entwicklungsdokumentation	19
6.2. Abbildungsverzeichnis	20

KAIROS GmbH

Universitätsstraße 136
44799 Bochum
www.kairos.de

Geschäftsführer
Martin Zünkeler
Dr. Christian Stephan

Tel: +49 (0)234 588821-0
Fax: +49 (0)234 588821-21
info@kairos.de

Sparkasse Bochum
IBAN DE71 4305 0001 0042 4256 45
BIC WELADED1BOC

Amtsgericht Bochum
HRB 11906
Ust-ID-Nr. DE262751166

1. Hintergrund

Zum 15. September 2016 lag die Anzahl der registrierten klinischen Studien weltweit bei 225.506 und damit doppelt so hoch, wie die Anzahl der im Jahr 2011 durchgeführten klinischen Studien. Die Durchführung wirksamer klinischer Studien ist ein sehr arbeitsintensiver und zeitaufwändiger Prozess¹. Genau hier kann CentraXX Sie mit der intelligenten Verwaltung dieser Daten unterstützen. Regularien fordern für einen solchen Einsatzzweck ein validiertes System.

Neben den regulatorischen Anforderungen gibt es jedoch weitere Gründe eine Software, die im medizinischen Bereich eingesetzt wird, zu validieren. Genau wie die Leitfäden aus dem Bereich beschreiben, haben alle Anwender solcher Softwaresysteme die gleichen Treiber:

- Patientensicherheit
- Produktqualität
- Datenintegrität

Eine Validierung hilft das System genau auf diese Aspekte hin zu prüfen und für andere auch Nachvollziehbar darzustellen. Was eine solche Validierung für Sie als Anwender bedeutet, wie dies ablaufen kann und **wie wir Sie dabei unterstützen können**, zeigen wir in diesem Dokument.

¹ [1] <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>

2. Regulatorischer Kontext

2.1. Good Clinical Practice

Organisationen, die klinische Studien durchführen, unterliegen gesetzlichen Regularien. Die Europäische Union hat diese in direktiven Anforderungen definiert, die von den Mitgliedsländern übernommen werden und anschließend für Bürger und Organisation verbindlich sind.

Um diese Anforderungen umzusetzen, wurde u.a. der Good Clinical Practice (GCP) Guide entwickelt. GCP ist ein internationaler, ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsstandard für das

- Entwerfen,
- Durchführen,
- Aufzeichnen und Berichten

von Studien, an denen Menschen beteiligt sind.

Ziel der GCP-Guidance ist es einen einheitlichen Standard für die Europäische Union, Japan und die Vereinigten Staaten bereitzustellen, um die gegenseitige Akzeptanz klinischer Daten durch die Regulierungsbehörden in diesen Ländern zu erleichtern.²

2.2. Software-Anwendungen im GCP Kontext

Das oben genannte Guidance Dokument definiert in Kapitel 5.5 für Software folgendes Vorgehen:³

When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:

- *Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e., **validation**).*

² Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance

- *Maintain **SOPs** for using these systems.*
- *[...]*

Wenn für den Umgang mit Studiendaten ein elektronisches System verwendet wird, muss es gemäß den Anforderungen des Sponsors für den Einsatzzweck validiert werden und es müssen Verfahren für die Nutzung des Systems geführt werden.

2.3. GAMP 5

Um eine Validierung im GCP-Kontext durchzuführen, wurde ein Leitfaden – der *GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems* - entwickelt. Er beschreibt einen **risikobasierten** Ansatz für die Validierung von Software, u.a. im GCP Umfeld. Programmschritte, die höhere Gefährdungen mit sich bringen, sollten umfangreicher validiert werden. Bei Programmschritten, die wenig bis kein Risiko mit sich bringen, kann teilweise sogar auf eine Validierung verzichtet werden. Wie dies für CentraXX ablaufen kann, wird in Kapitel 3 beschrieben.

2.4. Umfang einer Validierung

Grundsätzlich betrifft die Validierung des computergestützten Systems nicht ausschließlich die Software an sich, sondern alle am Prozess beteiligten Komponenten, wie Hardware, Personal, Dokumentationsanforderungen, Schnittstellen zu anderen Geräten, die Umgebung, in der die Software eingesetzt wird, usw.

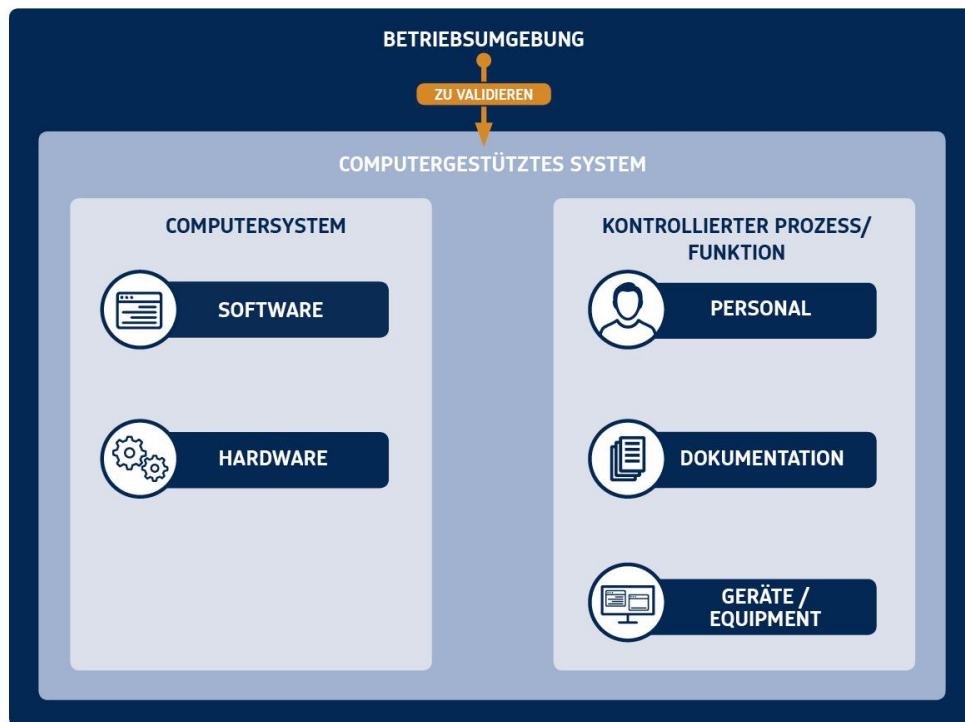


Abbildung 1: Übersicht computergestütztes System

Für das bessere Verständnis sind hier einige Beispiele, die bei nicht beachten des Umfeldes eintreten können:

- Der Anwender ist nicht auf das System geschult und ist somit nicht in der Lage eine Studiendokumentation durchzuführen.
- Die Hardware ist nicht in der Lage den Betrieb der Software zu unterstützen.
- In dem Prüfzentrum herrscht wegen einer bestimmten Studie ein Verbot für die Nutzung von IT-Systemen.

In allen Fällen kann die Zweckbestimmung nicht erreicht werden, obwohl die Software sich richtig verhält.

Die Software steht bei der Validierung grundsätzlich im Mittelpunkt, jedoch dürfen Prozess und dazugehörige Infrastruktur nicht vernachlässigt werden.

3. Lebenszyklus eines validierten Softwaresystems

Dieses Kapitel beschreibt, wie eine Validierung von CentraXX in einem Kundenprojekt aussehen kann. Hierbei handelt es sich um einen flexiblen Prozess, der in jeder Organisation anders aussehen oder ablaufen kann. Grundsätzlich lässt sich der Lebenszyklus eines computergestützten Systems in 4 Phasen unterteilen, die wir in den folgenden Kapiteln erläutern.



Abbildung 2: Phasen

3.1. Konzeptphase

In dieser Phase erarbeiten wir gemeinsam mit Ihnen die Zweckbestimmung und die Nutzungsanforderungen, speziell auf Ihre Organisation angepasst. In einem oder mehreren Workshops betrachten wir folgende Aspekte:

- Den Kontext, in der die Software eingesetzt wird (Prozess, geltende Regularien, Anforderungen aus QM-System)
- Primäre und sekundäre Nutzer der Software (Rollen, Funktionen)
- Die Aufgaben der Software in dem Prozess (z.B. Automatisierung, Prüfung, Vermessung, Steuerung, Alarmierung etc. pro Prozessschritt)
- Die Aufgaben und Kontrollmöglichkeiten der Benutzer
- Die Nutzungsanforderungen (Wer muss was eingeben, auswählen und erkennen können?)
- Die funktionalen Anforderungen (Was zeichnet die Güte des Arbeitsergebnisses aus?)
- Die Nachbarsysteme und Schnittstellen (Protokolle, Formate, Standards) der Software. Verhalten der SW an diesen Schnittstellen
- Eine erste **Risikoabschätzung**: Was passiert, wenn das Computer-System diese Unterstützung nicht wie spezifiziert liefert?

3.1.1. Output der Phase

In dieser Phase werden folgende Dokumente erstellt:

- Nutzungsanforderungen (Draft)
- Ggf. Zweckbestimmung (Draft)
- Input für die Risikoanalyse

3.2. Projektphase

Die Projektphase bezieht sich auf die Finalisierung und die anschließende Umsetzung der Anforderungen im System. Dies lässt sich sehr gut über das V-Modell abbilden, welches uns als Dokumentenmodell und nicht als Vorgehensmodell dient. Unterteilen lassen sich die Aufgaben in einen konstruktiven Teil (linker Teil des V-Modells) und einen qualitätssichernden Teil (rechte Seite des V-Modells).

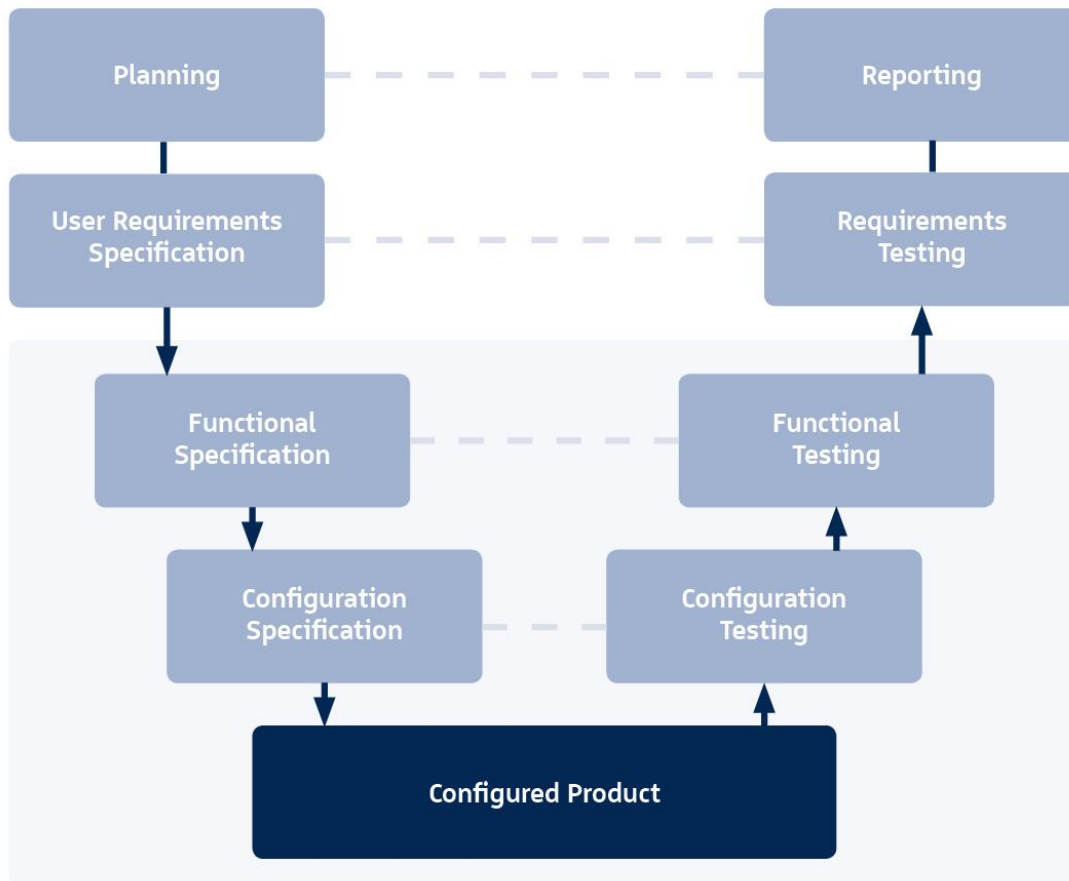


Abbildung 3: V-Modell

3.2.1. Planung des Validierungsvorhaben

Die Planung der Validierung obliegt der anwendenden Organisation. Wir können Sie dabei, wie in allen Bereichen, jedoch tatkräftig unterstützen. Dafür erstellen wir einen Plan, der folgendes definiert:

- Aktivitäten, die für die Validierung benötigt werden
- Wie und wann diese Aktivitäten durchgeführt werden
- Was der Output der Aktivitäten ist
- Wer verantwortlich ist

- Welche die Anforderungen für die Akzeptanz der Validierung sind
- Wie die Konformität des Systems über den kompletten Lebenszyklus sichergestellt wird

Der Plan ist ein „lebendes“ Dokument. Dieser Plan wird während der Validierung immer wieder an die Umstände angepasst.

3.2.2. Konstruktion

Beginnend mit der Planung des Validierungsvorhabens, werden anschließend die in der Konzeptphase definierten Nutzungsanforderungen finalisiert. In einem weiteren Schritt beginnt der technische Teil der Umsetzung. Diese gliedert sich in zwei Bereiche:

- Umsetzungen, für die Entwicklungsarbeit notwendig sind (Feature)
- Umsetzungen, die über die Konfiguration gemacht werden. (Konfiguration)

3.2.2.1. Feature-Entwicklung

Für die Entwicklungsaufgaben führen immer wir (KAIROS) die Prüfschritte durch. Die dazugehörigen Dokumente sind Teil des **Validation Kits (siehe Anhang)**.

Die Prüfung der speziell auf Ihre Bedürfnisse angepassten CentraXX Instanz ist Teil der Validierung des Systems, welche gemäß des Validierungsplans bei Ihnen stattfindet. Abgeschlossen wird die Projektphase mit einem Report, der die Validierungsergebnisse zusammenfasst.

3.2.2.2. Konfiguration

Werden in den vorherigen Schritten Anforderungen definiert, die mithilfe konfigurierbarer Elemente in CentraXX erfüllt werden, müssen diese Einstellung gelenkt und dokumentiert werden. Wer diese Aufgabe übernimmt, hängt vom projektspezifischen Vorgehen ab. In der Regel ist diese Spezifikation ein gemeinsames Werk. Beispielsweise werden Schnittstellen meist von KAIROS konfiguriert, während Workflows auch oftmals von Ihnen als Kunde selbst konzipiert werden. Die Dokumentation, Lenkung und nachher auch Verifikation dieser Elemente erfolgt risikobasiert.

3.2.3. Qualitätssicherung

3.2.3.1. Qualitätssicherung in der Entwicklung

Sobald das Produkt entsprechend den Anforderungen umgesetzt, bzw. konfiguriert ist, führen wir die durch unser Qualitätsmanagement-System vorgegebene Testungen durch.

Dafür konzipieren wir Testspezifikationen, welche dann durch unsere Software-Tester umgesetzt werden. Dies erfolgt, gemäß den Vorgaben, risikobasiert. Wir definieren für jede Anforderung einen Test, um deren Umsetzung sicherzustellen. Dafür nutzen wir Unit-Tests, Integrationstests und automatisierte UI-Tests. Manuelle Tests führen wir für spezielle Abläufe ebenfalls gemäß den Testspezifikationen durch.

3.2.3.2. Qualitätssicherung bei der Konfiguration

Die Verifikation der Konfiguration hängt von den Projektvorgaben ab. Dies geschieht in der Regel in Zusammenarbeit zwischen Ihnen als Anwender und uns als Zulieferer. Hier gestalten wir gemeinsam Testfälle, mit denen wir die Funktionsfähigkeit feststellen.

3.2.4. Validierungsbericht

Der Validierungsbericht wird risikobasiert erstellt und enthält eine Zusammenfassung der Validierungsergebnisse. Er spiegelt sozusagen den Plan mit den Ergebnissen der Validierungsaktivitäten wider. Darüber sollte er das finale Statement enthalten, welches die Ergebnisse der Aktivitäten zusammenfasst, sodass CentraXX für Ihre Einsatzzwecke validiert ist.

3.2.5. Output dieser Phase

In dieser Phase werden folgende Dokumente erstellt:

- Nutzungsanforderungen
- Ggf. Zweckbestimmung
- Risikoanalyse
- Funktionale Spezifikation
- Konfigurationsspezifikation
- Konfigurationstests
- Funktionale Tests
- Validierungsprotokolle
- Validierungsbericht

3.3. Operationsphase

In der Operationsphase geht es um das Betreiben des validierten Systems. Somit spielen hier die definierten **Prozesse** für den Betrieb eine wichtige Rolle (**siehe Kapitel 4. Qualitätsmanagement**). Die richtige Vorbereitung auf diese Phase ist essentiell für einen effizienten Betrieb.

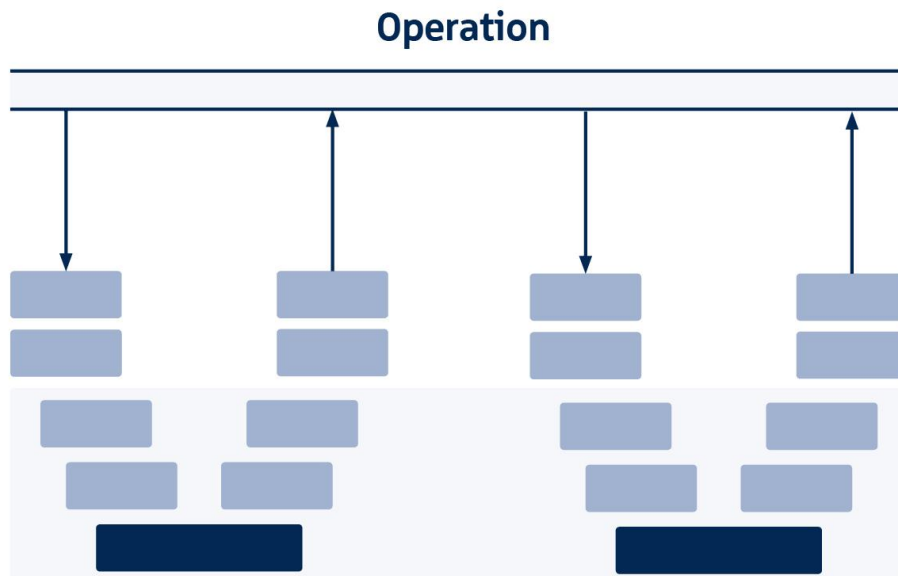


Abbildung 4: Operationsphase

Sobald es zu **Änderungen** am System kommt, muss geprüft werden, ob eine **Re-Validierung** notwendig ist (risikobasierte Entscheidung). Sollte dies notwendig sein, muss derselbe Zyklus wie in der Projektphase durchlaufen werden. Auch dies erfolgt risikobasiert und kann verhältnismäßig schnell durchgeführt werden.

Durch den risikobasierten Ansatz stellen Sie sicher, dass Sie im Betrieb auch mit einem validierten System nicht zu träge werden und den Anforderungen der Nutzer weiterhin gerecht bleiben.

Bei der Vorbereitung und auch bei der Durchführung unterstützen wir Sie mehr als gerne!

3.3.1. Output dieser Phase

In dieser Phase werden Aufzeichnungen aus angewendeten Prozessen erzeugt, sowie aktualisierte Outputs aus der Projektphase.

3.4. Außerbetriebnahme der Software

Bei der Außerbetriebnahme sind vor allem folgende Prozesse wichtig:

- Mögliche Aufbewahrung,
- Migration,
- Zerstörung

Diese Phase wird genauso geplant wie die Projekt- oder Operationsphase. Es wird definiert, welche Daten aufbewahrt werden und welche Daten in neue Systeme migriert werden.

3.4.1. Output dieser Phase

In dieser Phase werden Aufzeichnungen aus angewendeten Prozessen erzeugt.

4. Qualitätsmanagement

Wie bereits in vorherigen Phasen erwähnt, benötigen Sie definierte Verfahren oder auch Standard Operating Procedures (SOPs), um ein validiertes System zu betreiben.

Grob sollten Sie folgende SOPs führen und danach arbeiten:

- Handover / Übergabe
- Support / Services
- Performance Monitoring
- Incident Management
- Corrective and Preventive Action
- Change Management
- Configuration Management
- Repair Activity
- Periodic Review
- Backup and Restore
- Continuity Management
- Security
- System Administration
- Archiving and Retrieval
- Data Migration
- Document Management
- System Retirement
- Calibration
- Training
- Validation

Wir unterstützen Sie selbstverständlich sehr gerne bei der Einführung der Prozesse. Dafür arbeiten wir nach dem in Abbildung 5 beschriebenen Vorgehen.

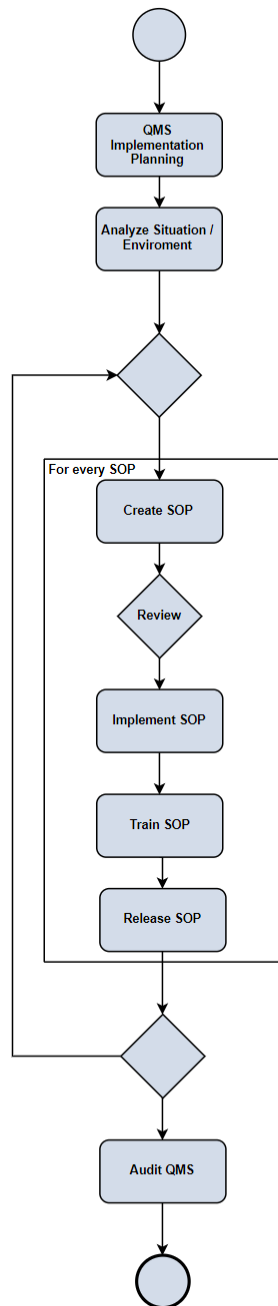


Abbildung 5: SOP-Workflow

In der Konzeptphase analysieren wir gemeinsam, welche **SOPs notwendig oder anwendbar sind**. Anschließend erstellen wir die Dokumente, implementieren diese ggf. in das bestehende Dokumentenmanagement, trainieren die Prozessteilnehmer und geben die Dokumente frei. Diesen Prozess wiederholen wir für jede SOP, sodass diese die regulatorischen Anforderungen vollständig erfüllen.

Sobald wir das Qualitätsmanagement-System vollständig etabliert haben, sollte jährlich durch ein Audit die Effektivität des Systems verifiziert werden.

5. Wie wir Sie unterstützen können

Wir bieten Ihnen verschiedene Möglichkeiten an, um Sie bestmöglich bei Ihrem Validierungsvorhaben zu unterstützen. Dies definieren wir in den folgenden Sub-Kapiteln.

Bitte beachten Sie, dass wir als Lieferant nicht in der Lage sind Ihnen die Validierung vollkommen abzunehmen. Wir können lediglich Aufgaben in dieser Validierung übernehmen, um den Prozess für Sie zu vereinfachen.

Wir werden in jedem Fall Ansprechpartner und Verantwortliche auf Ihrer Seite benötigen, um das Vorhaben gemeinsam mit Ihnen durchzusetzen.

5.1. Level 1 – Wir zeigen Ihnen, wie es geht

Wir zeigen Ihnen in einem Workshop die gesetzlichen Anforderungen und wie die Validierung eines computergestützten Systems abläuft. Als Anwender der Software benötigen Sie natürlich auch Dokumente von unserer Seite. Diese sind Teil des **Validation Kits (siehe Anhang)** und decken die Anforderungen ab.

Darüber hinaus enthält dieses Kit auch Templates für die Durchführung der Validierung, die Ihnen die Umsetzung einfacher machen. Wir würden Sie bei dem Vorhaben nur bei Bedarf unterstützen. Aufgaben und Aufwände haben wir in Abbildung 6 aufgezeigt.

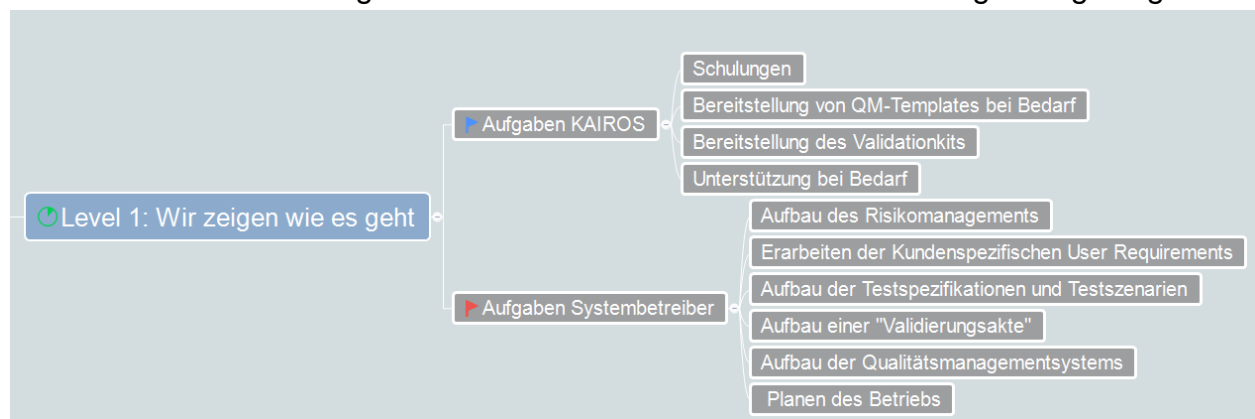


Abbildung 6: Level 1

5.2. Level 2 – Wir projektieren das Vorhaben

In der nächsthöheren Stufe projektieren wir das Vorhaben und unterstützen Sie tatkräftig bei der Validierung von CentraXX. Das Schaubild zeigt, wie Sie in solch einem Projekt die Aufgaben verteilen könnten. Zusätzlich liefern wir Aufwandseinschätzungen von unserer Seite.

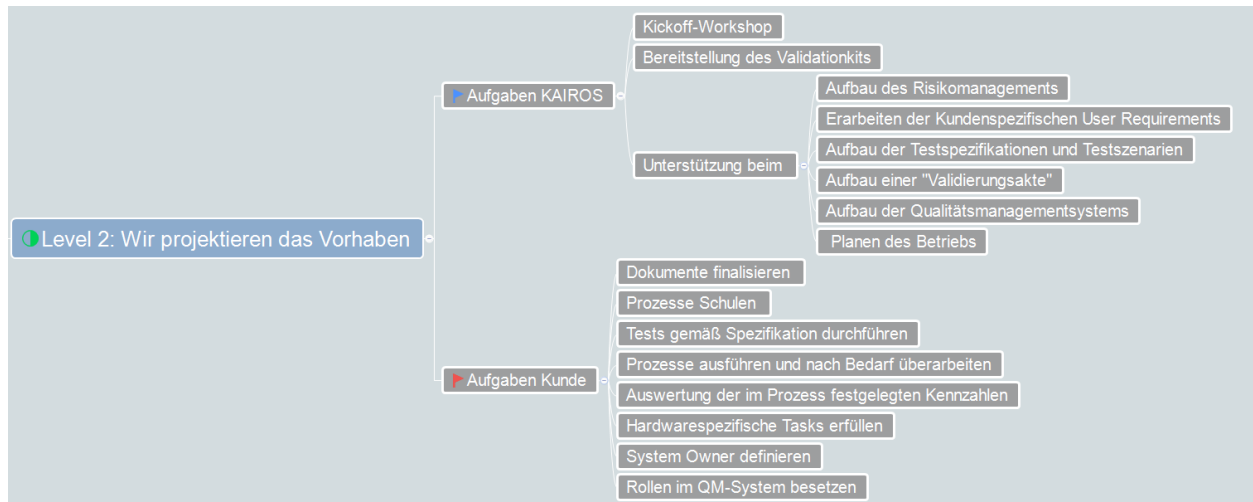


Abbildung 7: Level 2

5.3. Level 3: Wir machen alles (was unser Produkt betrifft)

In dem höchsten Level versuchen wir, Ihren Anteil so gering wie möglich zu halten. Wir würden einen Großteil der Aufgaben übernehmen, sodass Sie sich weiter auf Ihr Kerngeschäft konzentrieren können (Siehe Abbildung 8).

Es wird jedoch einige Aufgaben geben, die wir als Lieferant nicht übernehmen können und bei denen der Input von Ihnen als Betreiber benötigt wird. Speziell das Vorgehen bei Änderungen muss in einem Workshop klar definiert werden.

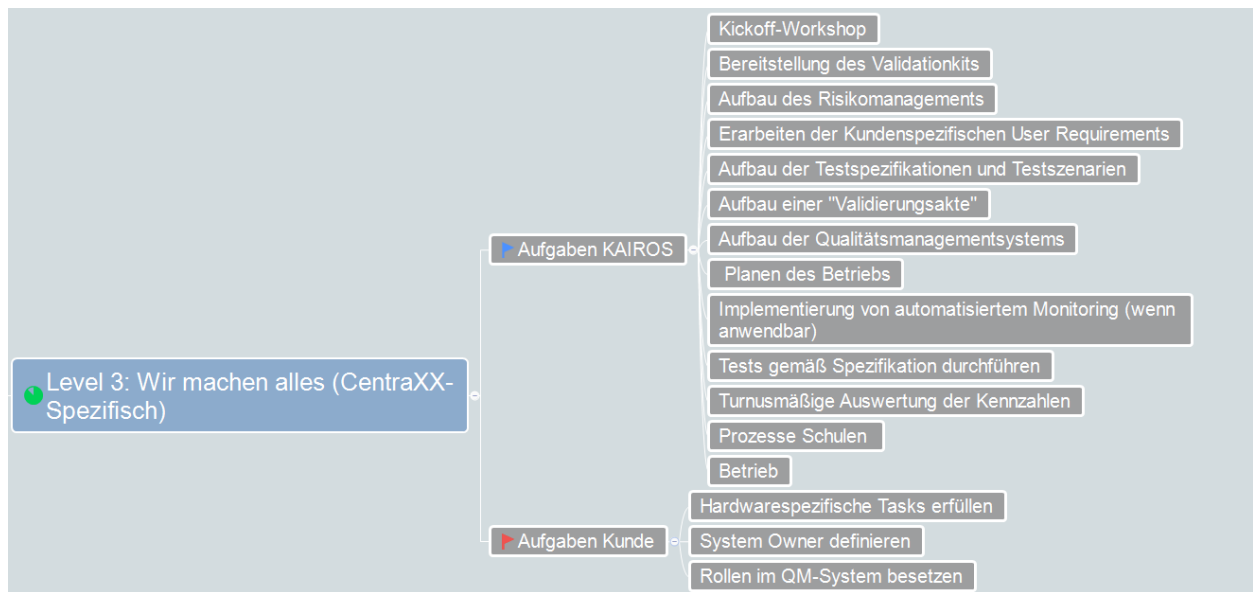


Abbildung 8: Level 3

6. Anhang

6.1. Inhalt des Validation Kits

In den folgenden Subkapiteln werden die Dokumente gelistet, die Teil des Validation Kits sind.

6.1.1. Bewertungen

- Eine QM-Erklärung, dass CentraXX in Übereinstimmung mit unseren QM-Vorschriften entwickelt wurde, in denen ISO-Normen (und andere Normen) berücksichtigt wurden
- Eine Erklärung zur Erfüllung der Anforderungen des 21 CFR Part 11
- Eine GxP-Folgenabschätzung
- Eine Bewertung elektronischer Aufzeichnungen und elektronischer Signaturen (ERES)

6.1.2. KAIROS

- Eine Beglaubigte Kopie des aktuellen Zertifikats nach DIN EN ISO 13485
- Aufzeichnungen zu einem Vor-Ort Audit bei KAIROS

6.1.3. CentraXX

6.1.3.1. Allgemeine Dokumentation

- Ein Anforderungsblatt für Software und Hardware
- Eine Systemübersicht
- PDF-Versionen aller Handbücher (Administrations- / Installationshandbuch, Benutzerhandbuch)

6.1.3.2. Entwicklungsdokumentation

6.1.3.2.1. Konstruktive Dokumentation

- User Requirements Specification
- Functional Specification
- Configuration Specification

6.1.3.2.2. Verifikationsdokumentation

- Ein Bericht über Integrations/Unit Tests
- Ein Bericht über automatische UI-Tests
- Ein Bericht über durchgeführte Tests

6.1.3.2.3. Release Dokumentation

- Release Notes
- Eine Release Checklist

6.1.3.2.4. Verwendete Prozesse

- Entwicklungsprozess
- Dazugehörige Arbeitsanweisungen

6.1.3.2.5. Deployment

- Handover Protokoll
- Deployment Plan

- IQ-Protokollvorlage (wenn Kairos die Installation durchführt, führen wir das Protokoll aus und erstellen einen Bericht)
- CFTP-Konfigurations- und Testprotokoll (wenn Kairos die Installation durchführt, werden wir das Protokoll ausführen und einen Bericht erstellen)

6.1.3.2.6. Vorlagen

- System Support Plan
- Validierungsplanvorlage
- Vorlage für den Validierungsbericht
- Funktionsprüfprotokolle und Abnahmeprüfberichte

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht computergestütztes System	7
Abbildung 2: Phasen	8
Abbildung 3: V-Modell	9
Abbildung 4: Operationsphase	12
Abbildung 5: SOP-Workflow	15
Abbildung 6: Level 1	16
Abbildung 7: Level 2	17
Abbildung 8: Level 3	18