

English version of the Blog post starts at page 4

Erfahrungsbericht LA2 Audit-Begleitungen nach DOQ Einführungen

Viele unserer Kunden/Interessenten wollen sich im Zuge der DOQ Einführung (MES-Lösung) neben des Themenbereichs Digitalisierung, vor allem auch ihrer (sogenannten) offenen regulatorischen Flanke zum Thema Computersystemvalidierung (CSV), annehmen. Gemeinsam mit unseren Kunden versuchen wir deshalb immer häufiger, während der DOQ Einführung auch gleichzeitig diese Flanke zu schließen. Das bedeutet, dass wir uns neben der 21 CFR Part 11 Compliance unseres Systems DOQ auch immer öfter des Themas „Ungenügender Validierungsansatz und fehlende Validierungen bestehender IT-Anwendungen in Unternehmen“ annehmen. Dies betrifft neben fehlender Spreadsheet-validierung bestehender Excel-Dateien vor allem auch die fehlende Compliance bestehender ERP und CAQ Systeme.

In vielen Medizintechnikunternehmen ist derzeit eine sehr ähnliche Situation vorzufinden: Irgendeine Softwareanwendung ist gar nicht oder nicht ausreichend „validiert“. Die Faustregel -je umfangreicher die Anwendung, desto höher der Aufwand diese Validierungslücke zu schließen- gilt dabei leider in sehr vielen Fällen. Das Missverständnis, dass man ja ein validiertes System gekauft hat und nichts mehr machen muss, wird von einigen Anbietern solcher Systeme durch entsprechende Formulierungen auf Websites und in Präsentationen durchaus vorsätzlich gepflegt. Dies führt allerdings in der Regel zu Problemen beim Audit mit benannten Stellen oder auch bei FDA Inspektionen. Dabei ergibt sich für die Käufer solcher Systeme letztlich dann doch immer wieder dieselbe erschreckende Erkenntnis/Konsequenz. Für die Validierung ist man selbst verantwortlich und man benötigt plötzlich mindestens einen halben Kopf, um die mühsam, selbst erstellte Validierung jährlich aufrecht zu erhalten. Validierungsprojekte aus den letzten Jahren bei Unternehmen aus der Medizintechnik-Branche zeigen, dass die Kosten hierfür (abhängig von Firmengröße und Softwareversion) in der Regel einmalig zwischen 20.000 – 200.000 Euro und als Folgekosten jährlich weitere 15.000 – 50.000 Euro betragen.

Um nicht in diese Audit- und Kostenfalle zu treten, sollte man neben der Einführung eines validierten Systems (z.B. DOQ) zusätzlich noch bei einigen Arbeits-/ Verfahrensanweisungen sowie beim Softwareklassifizierungsprozess tätig werden. Bei Kunden, die tatsächlich CSV-Probleme hatten, war dies in der Regel allerdings mit vernünftigem Aufwand realisierbar, so dass diese regulatorische Flanke nach 3-6 Monaten parallel zur DOQ Einführung geschlossen werden konnte. Es wurde dabei durch einen einmaligen Vorgang, eine Dokumentationsgrundstruktur geschaffen, welche die wesentlichen Anforderungen an das Thema Computersystemvalidierung erfüllt und die zukünftig vom Kunden selbst nur noch „auf Stand“ gehalten werden muss.

Da einige Kunden nach der DOQ Einführung bzw. nach dem „Flanken-Schließen“ etwas unsicher waren, wie sie sich im Audit benannter Stellen verhalten sollten, wurden wir seitens LA2 gebeten, an diesen Audits teilzunehmen, um den regulatorischen CSV-Ansatz der Firmen zu verdeutlichen.

An dieser Stelle möchte ich einen Überblick über die Auditerfahrungen geben und berichten, wie sich unsere Kunden im Audit geschlagen haben.

Ich darf erwähnen, dass alle Kunden gut durch ihre jeweiligen Audits gekommen sind und unsere Unterstützung letztlich meistens nur zu einem geringen Maß erforderlich war.

Allerdings ist es durchaus bemerkenswert, wie unterschiedlich die einzelnen Audits gelaufen

sind und in welcher Tiefe die Auditor*innen sich des Themas CSV angenommen haben. Von einer einzigen Frage zu diesem Thema bis hin zu 2h „in die Mangel genommen zu werden“, war alles dabei.

Beispielsweise beschränkte sich ein Auditor auf die Frage, ob die validierte Software auch tatsächlich auf den Servern der Firmen installiert wurde, oder ob es sich dort nicht in Wirklichkeit um eine viel höhere Version dieser Software handelt, die dann ggf. nicht ausreichend validiert gewesen wäre (Antwort-Dauer: 3 min).

Ein anderer Auditor ließ uns nach einer 3-stündigen Anreise ca. weitere 3h „schmoren“ um dann genau die zwei folgenden Fragen zu stellen:

Haben Sie Traceability Matrizen und können Sie mir anhand einer Beispiel Anforderung zeigen, wo diese Anforderungen in den verschiedenen Validierungsdokumenten zu finden ist? (Antwort-Dauer: 7 Minuten)

Im krassen Gegensatz zu diesen Fällen gab es dann aber auch einen anderen Auditoren-Typ, wie das nächste kurze Beispiel zeigen soll:

Bei einem Audit in den Medical Mountains vor ca. 12 Monaten erklärte unser Kunde gemeinsam mit uns, die Validierungsstrategie seines Unternehmens. Auf die Frage des Auditors, ob er denn die Validierungsdokumente für eine hoch-eingestufte (kritische) Software sehen könne, legten wir die Ordner mit allen Dokumenten vor und bekamen „Oh, das ist ja geil“ als Reaktion (kein Scherz!). Zwei Stunden und gefühlt 100 Fragen später wurde unserem Kunden zu dessen Validierungsstrategie gratuliert.

Das folgende Beispiel gibt einen guten Überblick wie die meisten Auditor*innen das Thema CSV angegangen sind.

Bei dem Termin einer benannten Stelle ließ sich der verantwortliche Auditor kurz einen Überblick über Validierungsplan und Klassifizierungsschema (Bewertungsmechanismus der Softwaresysteme hinsichtlich ihrer Risikoeinstufung) geben. Als er herausfand, dass Daten über eine Schnittstelle aus dem ERP System in DOQ übertragen wurden, ging er wie folgt vor. Er überprüfte im Softwareinventar die Kritikalitätseinstufung beider Systeme. In diesem Fall war DOQ „hoch“ und zwei qualitätsrelevante Module des ERP-Systems „mittel“ eingestuft. Im Anschluss daran schlug er im Validierungsmasterplan das Validierungsvorgehen bei „Mittel“ und „Hoch“ eingestuftem Softwaresystemen nach und ließ sich die dort geforderten Dokumente zeigen. Das waren in diesem Fall u.a. Lastenheft und Designspezifikation, inkl. zugehörige Testdokumente und Traceability-Matrizen sowie Schnittstellvalidierungsdokumente und Project Summaries (auch „Fact File“ oder „Projektsteckbrief“ genannt) der ERP Module. Nachdem alle Dokumente innerhalb weniger Minuten gezeigt und erklärt werden konnten, schloss der Auditor das Thema CSV mit dem Kommentar „das sieht gut aus, da suche ich lieber woanders Fehler“ ab.

Dies waren nur einige wenige Beispiele wie diese Audits bisher abliefen. Zusammenfassend kann man sagen, je jünger die Auditor*innen waren, desto wichtiger war Ihnen das Thema CSV. Der von mir in der Vergangenheit beschriebene Generationenwechsel setzt sich kontinuierlich fort. Auch der Stellenwert des Themas Digitalisierung und des damit verbundenen Bereichs CSV nimmt zu. Die Erkenntnisse des Blog Beitrag vom 28.01.2020 „Starke Zunahme von Findings bei der Computer System Validierung (CSV) in Audits“ (<https://doq-digital.de/wp-content/uploads/2020/01/aktikel-starke-zunahme-von-findings.pdf>) scheinen immer noch ihre Gültigkeit zu besitzen.

Eine positive Erkenntnis bei vielen Terminen war, dass sich die Auditor*innen gerne leiten ließen. Das soll heißen – wenn man das Thema Validierung bei Beginn dieses

Auditthemenbereichs proaktiv in die Hand genommen hat und die jeweilige Validierungsstrategie offen und bereitwillig erläuterte, dann beschränkten sich viele Auditor*innen darauf nur noch 3-4 Anschlussfragen zu stellen und das ganze Thema war erledigt, egal wie schwerwiegend die Findings in den Jahren zuvor waren. Zur Erklärung - Validierungsstrategie hört sich als Begriff in diesem Zusammenhang sehr hochtrabend an. Gemeint ist, dass Kunden die folgenden Dokumente besitzen und erläutern können:

- Geeigneter Validierungsmasterplan
- Softwareinventar
- Klassifizierungsschema (anhand dessen sie die Softwaresysteme aus ihrem Inventar bewerten und abhängig vom Klassifizierungsergebnis [Hoch-Mittel-Niedrig] den Validierungsumfang definieren).

Wenn Sie dann noch für eine Hoch oder Mittel eingestufte Software, die geforderten Validierungsdokumente bereitstellen konnten, „dann war die Kiste meistens durch“.

Fazit der LA2 Audit-Begleitung:

Die Audit-Dauer des Themas CSV belief sich -über alle Audits- im Durchschnitt auf ca. 20 Minuten. Die zuvor genannten Beispiele stellten bisher die kürzeste (3 min) und die längste Befragung (2h) zu dem Thema CSV dar.

Und das Wichtigste zum Schluss - durch den Sachverhalt, dass DOQ als hoch-eingestufte Softwarelösung die regulatorische Grundlast beim Thema CSV trägt und gleichzeitig wichtige regulatorische Daten aus anderen Systemen in DOQ übertragen wurden, konnten die beteiligten weiteren Softwaresysteme hinsichtlich ihrer Risiko-Kritikalität herabgestuft werden. Kunden entschärften dadurch Audit-Findings der vergangenen Jahre, bzw. hatten beim Audit bestehender Softwarelösungen (wie z.B. ERP-, CAQ-, MES- oder auch Excel-Systeme) keine CSV-Findings mehr!

Field report LA2 Audit support after DOQ implementations

In the course of the DOQ introduction (MES solution), many of our customers/interested parties want to address not only the topic of digitization, but also their (so-called) open regulatory flank on the topic of computer system validation (CSV). Together with our customers, we therefore increasingly try to close this flank at the same time during the DOQ introduction. This means that in addition to the 21 CFR Part 11 compliance of our DOQ system, we are also increasingly addressing the issue of "insufficient validation approach and missing validations of existing IT applications in companies". In addition to the lack of spreadsheet validation of existing Excel files, this also applies to the lack of compliance of existing ERP and CAQ systems.

Many medical technology companies are currently facing a very similar situation: Some software application has not been "validated" at all or not sufficiently.

The rule of thumb - the more extensive the application, the higher the effort to close this validation gap - unfortunately applies in very many cases. The misunderstanding that one has bought a validated system and does not need to do anything more is deliberately fostered by some providers of such systems through corresponding formulations on websites and in presentations. However, this usually leads to problems during audits with notified bodies or during FDA inspections.

In the end, the buyers of such systems always come to the same frightening realization/consequence. You are responsible for the validation yourself and suddenly you need at least half a head to maintain the laborious, self-created validation annually. Validation projects from recent years at companies in the medical technology sector show that the costs for this (depending on the size of the company and software version) are usually between 20,000 - 200,000 euros once and a further 15,000 - 50,000 euros annually as follow-up costs.

In order not to fall into this audit and cost trap, in addition to the introduction of a validated system (e.g. DOQ), one should also take action on some work/procedure instructions as well as on the software classification process. However, for customers who actually had CSV problems, this was usually feasible with reasonable effort, so that this regulatory flank could be closed after 3-6 months in parallel with the DOQ introduction. In the process, a basic documentation structure was created through a one-time process, which fulfills the essential requirements for the topic of computer system validation and which only has to be kept "up to date" by the customer himself in the future.

Since some customers were a bit unsure how to act in the audit of designated entities after the DOQ implementation or "flank closure", we were asked by LA2 to participate in these audits to clarify the regulatory CSV approach of the companies.

At this point, I would like to provide an overview of the audit experience and report on how our customers fared in the audit.

I would like to mention that all customers came through their respective audits well and our support was ultimately only required to a minor extent in most cases. However, it is quite

remarkable how different the individual audits were and the depth to which the auditors addressed the topic of CSV. From a single question on this topic to 2 hours of "being put through the wringer", everything was there.

For example, one auditor limited himself to the question of whether the validated software was actually installed on the companies' servers, or whether it was not in fact a much higher version of this software there, which might then not have been sufficiently validated (answer duration: 3 min).

Another auditor let us "stew" for about another 3h after a 3-hour arrival to then ask exactly the following two questions: Do you have traceability matrices and can you show me where these requirements can be found in the various validation documents using an example requirement? (Answer duration: 7 minutes)

In stark contrast to these cases, however, there was another type of auditor, as the next short example will show: During an audit in the Medical Mountains about 12 months ago, our customer explained the validation strategy of his company together with us. When the auditor asked if he could see the validation documents for a highly classified (critical) software, we presented the folders with all documents and got "Oh, that's awesome" as a reaction (no joke!). Two hours and what felt like 100 questions later, our customer was congratulated on their validation strategy.

The following example gives a good overview of how most auditors approached the topic of CSV.

At the appointment of a notified body, the responsible auditor was briefly given an overview of the validation plan and classification scheme (evaluation mechanism of software systems regarding their risk classification). When he found out that data was transferred from ERP system to DOQ through an interface, he proceeded as follows. He checked the criticality rating of both systems in the software inventory. In this case, DOQ was rated "high" and two quality-related modules of the ERP system were rated "medium." He then looked up the validation procedure for "Medium" and "High" rated software systems in the validation master plan and asked to see the documents required there. In this case, these included the requirements specification and design specification, including the associated test documents and traceability matrices, as well as interface validation documents and project summaries (also known as "fact files" or "project profiles") for the ERP modules. After all documents could be shown and explained within a few minutes, the auditor concluded the topic CSV with the comment "that looks good, I'd rather look for errors somewhere else".

These were just a few examples of how these audits have been conducted so far. In summary, the younger the auditors were, the more important the topic of CSV was to them. The generational change I described in the past is continuing. The importance of the topic of digitization and the associated area of CSV is also increasing. The findings of the blog post from 28.01.2020 "Strong increase of findings in computer system validation (CSV) in audits" still seem to be valid. (<https://doq-digital.de/wp-content/uploads/2020/01/aktikel-starke-zunahme-von-findings.pdf>)

A positive finding during many meetings was that the auditors were happy to be guided. This means that if the topic of validation was proactively addressed at the beginning of this audit topic area and the respective validation strategy was openly and willingly explained, then many auditors limited themselves to asking only 3-4 follow-up questions and the whole topic was done, regardless of how serious the findings had been in the previous years. To explain

- validation strategy sounds very pompous as a term in this context. What is meant is that customers have and can explain the following documents:
- Appropriate validation master plan
- Software inventory
- Classification scheme (against which they evaluate the software systems from their inventory and define the scope of validation depending on the classification result [High-Medium-Low]).

If you could then still provide the required validation documents for a High or Medium classified software, "then the box was mostly through".

Conclusion of the LA2 audit monitoring:

The audit duration of the topic CSV amounted -over all audits- on average to approx. 20 minutes. The examples mentioned above represented the shortest (3 min) and the longest (2h) questioning on the topic of CSV so far.

And finally, the most important thing - due to the fact that DOQ, as a highly rated software solution, carries the basic regulatory load on the subject of CSV and at the same time important regulatory data from other systems were transferred to DOQ, the other software systems involved could be downgraded in terms of their risk criticality. As a result, customers were able to mitigate audit findings from previous years and no longer had CSV findings when auditing existing software solutions (such as ERP, CAQ, MES or Excel systems)!