



Benutzerakzeptanztests *und Validierung des RTSM-Systems*

Wissensaustausch Reihe

Ziel

Nachweis der gemeinsamen Verantwortung (Anbieter und Sponsor) für die Sicherstellung der RTSM-Validierung in einer stark regulierten Umgebung

Bei der Implementierung eines Systems für das Randomization and Trial Supply Management (RTSM) einer klinischen Studie sind der RTSM-Anbieter und der Sponsor gemeinsam dafür verantwortlich, dass das System gemäß den vordefinierten Anforderungen wie vorgesehen funktioniert. Der Anbieter ist dafür verantwortlich, dass das System ordnungsgemäß validiert ist, um die Anforderungen zu erfüllen, bevor der Kunde das System für die Nutzung akzeptiert. Gemäß Leitfäden, Vorschriften und bewährten Praktiken der Industrie ist der Sponsor für die Überwachung der Lieferanten, die Validierung des Systems in seiner Umgebung (d. h. die Gebrauchstauglichkeit) und die Planung von Risiken und deren Minderung verantwortlich. Dieses Whitepaper skizziert eine vorgeschlagene Strategie für Sponsoren, die die gemeinsame Verantwortung für die Sicherstellung der gesamten RTSM-Validierung aufzeigt, ohne die bereits von ihrem Anbieter unternommenen Anstrengungen zu duplizieren und eine angemessene Aufsicht durch das Sponsorunternehmen sicherzustellen.

“ —————

Der Sponsor ist verantwortlich für die Überwachung der Lieferanten, die Validierung des Systems in seiner Umgebung und die Planung von Risiken und Minderung.

————— ”

Geschichte der **RTSM-Systemvalidierung**

Die Pharmaindustrie ist stark reguliert und im Allgemeinen risikoscheu. Vor zwanzig Jahren durchforsteten die Prüfer manuell Ordner mit SOPs, Testfällen und Schulungszusammenfassungen. Vor zehn Jahren kam die Validierung von Computersystemen ins Spiel. Die Prüfer mussten ihren Schwerpunkt auf die Prüfung von Technologien verlagern, was den Qualitätsprozess veränderte. In dieser neuen Welle der agilen Entwicklung muss sich der Qualitätsprozess für die Cloud-Technologie ein zweites Mal grundlegend ändern. Qualitätssysteme und Auditoren haben unterschiedliche Anforderungen.

In einer so konservativen Branche kann das Konzept der Datenspeicherung in der „Cloud“ auf Unsicherheit stoßen, auch wenn es auf eine technologische Entwicklung zurückzuführen ist. Die „Cloud“ ist einfach ein großes Rechenzentrum. Wie in jedem Rechenzentrum gibt es Server, Maschinen und Mitarbeiter, die diese Systeme instand halten. Die Cloud bietet auch die Flexibilität zu bestimmen, wo in der Welt die Daten gespeichert werden (was in vielen EU-Ländern wichtig ist), gewährleistet eine narrensichere Notfallwiederherstellung und bietet schließlich eine vollständige Rückverfolgbarkeit sowie eine viel robustere Sicherheit und Erweiterbarkeit.

Die **Cloud bietet auch die Flexibilität** zu bestimmen, wo in der Welt die Daten gespeichert werden (was in vielen EU-Ländern wichtig ist), gewährleistet eine narrensichere Notfallwiederherstellung und bietet schließlich eine vollständige Rückverfolgbarkeit sowie eine **viel robustere Sicherheit** und **Erweiterbarkeit**.

Übersicht über **Leitfäden und Verordnungen**

GAMP® 5 Ein risikobasierter Ansatz für GxP-konforme computergestützte Systeme

Nach Angaben der ISPE bietet **GAMP® 5** „pragmatische und praktische Anleitungen für die Industrie, um auf effiziente und effektive Weise konforme Computersysteme zu schaffen, die für den beabsichtigten Gebrauch geeignet sind“. In Abschnitt 7 werden in **GAMP® 5** die Anforderungen an Softwarehersteller beschrieben. Es liegt in der Verantwortung des Sponsors, sicherzustellen, dass der Anbieter diese Anforderungen erfüllt, sei es durch ein Audit, einen Fragebogen, ein Arbeitstreffen usw., um eine ordnungsgemäße Überwachung zu gewährleisten.

21 CFR Teil 11

21 CFR Teil 11 umreißt die aktuellen Überlegungen der FDA bezüglich des Umfangs und der Anwendung von Teil 11 des Titels 21 des Code of Federal Regulations, der sich auf elektronische Aufzeichnungen und elektronische Signaturen bezieht. In den Vorschriften heißt es, dass Sponsoren validierte Systeme wie RTSM verwenden müssen. Die Validierung von Computersystemen beinhaltet die Systemakzeptanz als einen wichtigen Schritt, schreibt aber nicht den Umfang der Benutzerakzeptanztests vor.

ICH E6 Rev2

E6(R2) Gute klinische Praxis: Integriertes Addendum zu ICH E6(R1). Der GCP-Abschnitt von ICH E6 Rev. 2 enthält Aktualisierungen, die einen risikobasierten Ansatz sowie die Sicherstellung der Validierung von Systemen vorschreiben. Die Sponsoren sollten mit ihren RTSM-Anbietern zusammenarbeiten, um sicherzustellen, dass die entsprechenden Verfahren vorhanden sind. Es wird dringend empfohlen, diesen Anbieter gründlich zu qualifizieren und laufend zu überwachen. Dies beschränkt sich nicht nur auf die anfängliche Qualifizierung des Anbieters aus der Sicht der Rechnungsprüfung, sondern umfasst auch das laufende Management der Erfahrungen, der operativen Fragen usw., um ein umfassendes Qualitätsbild zu erhalten.

Der RTSM-Validierungsprozess: **Verantwortlichkeiten des Anbieters**

Der Anbieter ist dafür verantwortlich, dass das System ordnungsgemäß validiert ist und die Anforderungen, insbesondere die im Prüfplan festgelegten Studienspezifikationen, erfüllt. Der Prozess des Anbieters sollte die Validierung der Produktfunktionalität und der Studienkonfiguration umfassen und muss in den Verfahren seines Qualitätssystems beschrieben werden.

Validierung eines zu 100% konfigurierbaren, vollständig cloudbasierten RTSM

Das RTSM-Kernprodukt selbst wird bei jeder Produktfreigabe in Übereinstimmung mit 21 CFR Teil 11 und GAMP 5 validiert. Die Validierung auf der Ebene des Kernprodukts stellt sicher, dass alle Merkmale und Anforderungen des Produkts gemäß den für jede Anforderung festgelegten detaillierten Abnahmekriterien funktionieren. Die Rückverfolgbarkeit zwischen den Anforderungen und den Testfällen und -ergebnissen gewährleistet, dass alle Anforderungen berücksichtigt und überprüft werden. Bei der Validierung einer Studie prüft der Anbieter, ob die Studienkonfiguration mit den in der Studienspezifikation festgelegten Anforderungen übereinstimmt.

Der Prozess der Studienvalidierung beginnt mit einem Validierungsplan, der Risikobereiche aufzeigt, die getestet werden sollten. Dazu gehören alle Funktionen, die sich auf die

Patientensicherheit (z. B. Randomisierung, Medikamentenabgabe) oder die Datenintegrität (z. B. Aufrechterhaltung der Verblindung) auswirken könnten, auch wenn diese Funktionen bei der Produktvalidierung ebenfalls vollständig validiert wurden. Diese Bereiche sind wichtig genug, um eine zweite Ebene der Validierung zu verdienen.

Darüber hinaus überprüft der RTSM-Anbieter die Konfiguration der Studie als Teil der Gesamtvalidierung. Jede Studie hat ein anderes Besuchsterminzeitplan und einen anderen Patientenfluss, so dass diese immer getestet werden. Darüber hinaus werden einzelne Funktionen, die für die Studie genutzt werden können, wie die Überwachung von Temperaturschwankungen oder das Kohortenmanagement, ebenfalls überprüft. Die Validierung der Studie deckt den gesamten Arbeitsablauf der Studie ab, um sicherzustellen, dass die Erfahrungen der einzelnen Benutzerrollen mit den Vorgaben der Spezifikation übereinstimmen.

Schließlich ist der Anbieter dafür verantwortlich, zusätzliche Tests für jede neue Funktion des Produkts durchzuführen. Diese Funktionen werden während der Produktvalidierung ausgiebig getestet, aber da sie in der „echten Welt“ noch nicht verwendet wurden, verdienen sie eine zweite Prüfung. Der RTSM-Anbieter schreibt Testskripte, um alle im Validierungsplan der Studie genannten Bereiche zu überprüfen, führt die Tests durch und hält die Ergebnisse in einem Validierungsbericht fest.

Der RTSM-Validierungsprozess: **Verantwortlichkeiten des Sponsors**

*UAT ist als **Akzeptanz eines Systems als gebrauchstauglich** gedacht, nicht als Anforderung an die Sponsoren, das System vollständig zu revalidieren.*

Gemäß den Vorschriften muss der Sponsor die vom RTSM-Anbieter durchgeführte Validierung nicht wiederholen. Es liegt in der Verantwortung des Sponsors, das System zu beaufsichtigen und seine Eignung für den Einsatz in seiner Umgebung zu gewährleisten.

Da ein vollständig cloudbasiertes RTSM vom Anbieter gehostet wird, befindet sich das System bereits in der Umgebung, in der der Sponsor es nutzen wird. In diesem Fall muss der Sponsor alle Risikobereiche identifizieren und nachweisen, dass die RTSM-Funktionen ordnungsgemäß funktionieren, wenn sie mit den entsprechenden Rollen und Studiendaten konfiguriert sind. Dieser Prozess wird in der Regel in einer UAT-Umgebung (User Acceptance Testing) durchgeführt, die vom Anbieter bereitgestellt wird.

Der Sponsor muss dann das System für die Nutzung abnehmen, indem er

unterschreibt, dass das System wie vorgesehen funktioniert, so dass es für den Gebrauch geeignet ist. Im Gegensatz zu den Verantwortlichkeiten des Anbieters, die sehr klar sind, muss der Sponsor nur eine angemessene Aufsicht nachweisen und sicherstellen, dass er die Hochrisikobereiche ausreichend überprüft hat, um sich selbst davon zu überzeugen, dass das System tatsächlich wie erwartet funktioniert.

In den Vorschriften und Leitfäden wird die Validierung zwar angesprochen, aber es werden keine Verfahren oder detaillierte Anforderungen für die Validierung oder UAT vorgeschrieben. Zum Beispiel ist im **TMF-Referenzmodell** die UAT-Dokumentation/Systemabnahme als Anforderung aufgeführt. Es wird nicht erwähnt, was für diese Dokumentation enthalten/notwendig ist. Aufgrund aktueller Bestimmungen ist UAT als Akzeptanz eines Systems als gebrauchstauglich gedacht, nicht als Anforderung an die Sponsoren, das System vollständig zu revalidieren.

Empfohlene Praxis

Zumindest könnte der Sponsor seinen RTSM-Anbieter bitten, risikoreiche Funktionen zu demonstrieren, um zu bestätigen, dass sie wie vorgesehen funktionieren. Dies würde zwar die rechtlichen Anforderungen erfüllen, aber es ist einfacher, die Funktionalität der Software durch praktische Arbeit zu bestätigen, als durch Zuschauen. Es wird dringend empfohlen, dass sich Sponsoren anmelden und das System nutzen, um die Funktionen zu erkunden.

Im anderen Extremfall könnte der Sponsor den Prozess der Validierung der RTSM-Anbieterstudie wiederholen und Testskripte für jede Anforderung des Systems schreiben/ausführen.

Dies wird nicht als Best Practice empfohlen, ist aber aufgrund der Risikoscheu der Pharmaindustrie nicht unüblich.

Entscheidungskriterien für die Verwendung von **Testskripten**

In den Testskripten lässt sich der Weg von den Anforderungen zu den Ergebnissen sehr gut nachvollziehen, um zu bestätigen, dass jede Anforderung getestet wurde. Da sie statisch sind, erfordern sie eine sehr spezifische Testumgebung mit einem präzisen Datenaufbau. Wenn der Schritt in einem Testskript besagt, dass ein Patient hinzugefügt werden soll, und das Prüfzentrum noch nicht geöffnet wurde, schlägt der Schritt fehl und das Skript schlägt fehl. Aus diesem Grund werden in der ersten Testrunde Testskripte verwendet, um die Dateneinrichtung und die Skripte selbst zu testen.

Überlegungen bei der Entscheidung für die Verwendung von Testskripten:

- Das Schreiben von Skripten und die Überprüfung, ob sie funktionieren, sind sehr aufwändig. Wenn die Testumgebung und die Skripte nicht im Vorfeld trocken getestet werden, werden die Tester wahrscheinlich durch Probleme frustriert, die auf das Skript und nicht auf die RTSM-Software zurückzuführen sind.
- Wenn die Testumgebung und die Skripte im Vorfeld trocken getestet werden, wiederholen die Tester nur das, was sich bereits bewährt hat.
- Testskripte folgen definitionsgemäß einem vorgegebenen Pfad für den Benutzer, was die realen Benutzererfahrungen nicht simuliert, bei denen Menschen oft eher ihrem Gefühl folgen als den Benutzerhandbüchern.

“ —————

Der Sponsor ist verantwortlich für die Überwachung der Lieferanten, die Validierung des Systems in seiner Umgebung und die Planung von Risiken und Minderung.

————— ”

Testszenarien eine Alternative zu Testskripten

Als Alternative zu Testskripten kann der Sponsor, ähnlich wie beim Validierungsplan des Anbieters, risikoreiche Bereiche identifizieren, die getestet werden sollten, und diese zur Definition der zu testenden Szenarien verwenden. Die RTSM-Spezifikation sollte als Leitfaden für die Bestimmung der im System enthaltenen Merkmale dienen.

Die Szenarien können zum Beispiel allgemeine Arbeitsabläufe einer Studie nachbilden:

WORKFLOW-KATEGORIEN	MÖGLICHE TESTFALL-SZENARIEN
Studienaufnahme	Chargen hinzufügen, freigeben und für die Verwendung in Ländern genehmigen Prüfzentren und Benutzer hinzufügen Versand an Prüfzentren
Verwaltung des Prüfzentruminventars	Sendungen entgegennehmen Temperaturprüfungen durchführen Inventar als verloren oder beschädigt markieren
Patientenfluss	Einen Patienten screenen Randomisierung eines Patienten

Sobald die Szenarien definiert sind, weist der Sponsor verschiedene Benutzer für die Durchführung der einzelnen Szenarien zu. Der RTSM-Anbieter sollte Benutzerhandbücher und Schulungen zu den einzelnen Funktionen anbieten. Einige Szenarien können parallel und andere müssen nacheinander durchgeführt werden, aber am Ende der Prüfung ist jedes Szenario durchlaufen.

Der Sponsor sollte aufzeichnen, wer die einzelnen Szenarien durchgeführt hat. Der RTSM-Anbieter sollte bei der Prüfung anwesend sein, um alle Ergebnisse zu erfassen, die nicht den in der RTSM-Spezifikation festgelegten Erwartungen entsprechen.

Vorteile von Szenariotests

Bei der Verwendung von Szenarien gibt der Sponsor umfassende Anweisungen, **was** getestet werden soll, lässt aber mehr Freiheiten bei der **Durchführung** der Tests.

- Es ist viel weniger Aufwand, Szenarien zu definieren, als Skripte zu schreiben.
- Szenarien stellen die Erfahrung der Endnutzer genauer dar, die auf fast alles klicken und Dinge auf ungewöhnliche Weise tun.

Auf Anfrage eines Prüfers kann der Sponsor die Liste der getesteten Szenarien, die Personen, die die Tests durchgeführt haben, und die Ergebnisse mitteilen. Damit wird bestätigt, dass alle Hochrisikobereiche getestet wurden und dass der Sponsor für eine angemessene Aufsicht gesorgt hat, um zu bestätigen, dass die Software wie erwartet funktioniert.

Bewährte Praktiken für das User Acceptance Testing (UAT)

Die Vorbereitung für UAT ist bei der Verwendung von Testskripten wesentlich arbeitsintensiver, aber auch bei der Verwendung von Szenarien sollte der Prozess mit der Planung beginnen. Ebenso wie der RTSM-Anbieter bei der Vorbereitung der Studienvalidierung muss der Sponsor sicherstellen, dass die zu prüfenden Szenarien die Hochrisikobereiche abdecken. Ziel ist es, die Tests gezielt durchzuführen, damit der Sponsor Zeit für die Bereiche aufwendet, in denen am ehesten Fehler auftreten.

Es ist von entscheidender Bedeutung, dass die wichtigsten Rollen im Planungsprozess vertreten sind, um sicherzustellen, dass alle Perspektiven gehört werden. Ein RTSM-Experte oder eine spezielle RTSM-Gruppe verfügt über die nötige Erfahrung, um zu wissen, welche Bereiche behandelt werden müssen, aber die Mitglieder der Studienteams dürfen nicht öfter als einmal pro Jahr an der RTSM-Entwicklung teilnehmen. In diesem Fall sollte der Sponsor sicherstellen, dass der Testplan von der klinischen Versorgung, dem klinischen Betrieb, der Biostatistik und in der Regel dem Datenmanagement unterstützt wird.

Da UAT voraussetzt, dass die Tester die in den Szenarien beschriebenen Aufgaben ausführen können, sollte der RTSM-Anbieter den Sponsor vor Beginn der offiziellen Tests mit dem System vertraut machen. Es wird dringend empfohlen, dass der Sponsor während des gesamten Entwurfsprozesses Zeit mit dem System verbringt, entweder direkt oder anhand von Demonstrationen.

Meilleures pratiques en matière d'User Acceptance Testing (UAT)

Damit werden zwei häufige Hindernisse bei der UAT beseitigt:

1) Die Tester sind nicht für das System geschult

Um dies zu vermeiden, sollten Sie vor der UAT genügend Zeit einplanen, um sicherzustellen, dass die Tester wissen, wie sie sich anmelden und die für die Durchführung der Szenarien erforderlichen Aufgaben ausführen können. Ein intuitives RTSM rationalisiert diesen Prozess.

2) Designänderungen führen zu Problemen im UAT

Sehr, sehr häufig handelt es sich bei den Problemen, die während der UAT auftreten, um Designänderungen – eine Frage auf einem Bildschirm, die nicht eindeutig ist, ein Bericht, der eigentlich ein paar Spalten mehr haben sollte. Diese „Probleme“ haben nichts mit dem Funktionieren gemäß den Spezifikationen zu tun, sie sind neue Ideen. In der Regel sind dies gute Ideen, da der Sponsor das System aus der Sicht des Prüfzentrums sieht oder erfährt, wie die Wiederversorgung funktioniert, wenn viele Patienten hinzukommen. Der Sponsor sollte seinen RTSM-Anbieter auffordern, das System gemeinsam zu nutzen, BEVOR er sich in einen Raum begibt, um UAT durchzuführen. Bei UAT sollte es keine Überraschungen geben.

Schlussfolgerung

Die Validierung von RTSM-Systemen ist ein kritischer Prozess. Es ist wichtig, sich mit den Vorschriften und Anforderungen vertraut zu machen und zu verstehen, welche Aufgaben der Sponsor hat, um eine ordnungsgemäße Aufsicht zu gewährleisten, und was vom RTSM-Anbieter erwartet werden sollte.

Es wird empfohlen, **UAT zur Überprüfung von Hochrisikobereichen zu verwenden** und nicht als Prozess, um Qualitätsfehler in der Software zu finden.

Denken Sie daran, dass es in der Verantwortung des Anbieters liegt, sicherzustellen, dass das System ordnungsgemäß validiert ist und die Anforderungen des Prüfplans erfüllt.

Über die **Autoren**



Laura Araujo, Vice President of Quality bei 4G Clinical, verfügt über mehr als 30 Jahre Erfahrung in den Bereichen Qualitätssicherung und Technologie und hatte verschiedene Positionen in den Bereichen Softwareentwicklung, Qualitätssicherung, Software-Auditierung und Technologiemanagement inne. Sie ist seit 25 Jahren in der Pharmaindustrie tätig oder hat damit zu tun. Bevor sie zu 4G Clinical kam, war Frau Araujo 10 Jahre lang Präsidentin und Eigentümerin von Ojuara, LLC, einem unabhängigen Beratungsunternehmen für die Gesundheits- und Pharmaindustrie sowie für Technologieentwicklungsunternehmen.



Kathleen Greenough, Direktorin für Kundenlösungen bei 4G Clinical, verfügt über 16 Jahre Erfahrung in der Biowissenschaft in den Bereichen Clinical Operations, Finanzen und IT. Sie verfügt über ein breites Fachwissen im Zusammenhang mit der Implementierung von Lösungen, darunter RTSM, CTMS, Tools für die Kostenkalkulation von Studien, OLAP-Finanzsuiten und die Planung der Patientenrekrutierung. Kathleen hat außerdem viele Jahre als klinische Finanzplanerin und Analystin bei einem großen Biotech-Unternehmen in Cambridge, MA, verbracht und dabei ein breites und tiefes Verständnis für die Herausforderungen der klinischen Entwicklung erworben.

Neugierig, mehr zu hören?

**Erkunden Sie unser
Ressourcenzentrum**

Haben Sie noch Fragen?

**Kontaktieren Sie uns noch heute,
um ein Gespräch zu beginnen.**

Über 4G Clinical

Wir reduzieren die Zeit, die für die Vermarktung lebenswichtiger Medikamente benötigt wird, indem wir validierte, leicht erweiterbare RTSM-Funktionen für Pharmaunternehmen und CROs bereitstellen und das schneller als jeder andere auf der Welt.

4G Clinical verfolgt ein einziges Ziel: wichtige Medikamente schneller zu den Patienten zu bringen, die sie benötigen. 4G Clinical ist der Ansicht, dass der Weg zur Beschleunigung der klinischen Forschung darin besteht, die Art und Weise, wie Studien durchgeführt werden, zu reformieren. Aus diesem Grund haben wir das RTSM (Randomization and Trial Supply Management) und die Supply-Forecasting-Möglichkeiten sowie die Dienste von Grund auf neu erfunden.

4G Clinical hat es sich zur Aufgabe gemacht, Sponsoren und CROs dabei zu unterstützen, der Wissenschaft so schnell und sicher wie möglich nachzugehen. Mit unserer umfassenden Erfahrung und unseren technologischen Innovationen leisten wir unseren Beitrag, um Schnelligkeit und Beweglichkeit in klinische Studien zu bringen, ohne dabei selbst im Labor zu stehen.

Prancer RTSM®

Unser 100 % konfigurierbares und agiles RTSM ist für die klinischen Studien von heute und morgen ausgelegt.

Die RTSM-Plattform von 4G, Prancer RTSM®, nutzt NLP (Natural Language Processing) zusammen mit integrierten Forecasting- und Supply Management Funktionalitäten, um Entwicklungszeiten zu verkürzen, operative Effizienz zu steigern und außergewöhnliche Qualität anzubieten.



Wichtige Medikamente *schneller* dorthin
liefern, wo sie benötigt werden.

4gclinical.eu