



Be sure.



Q-DAYS: QUALITÄT. AUSTAUSCH. ZUKUNFT.

Fokus Data Integrity

07.11.2025

www.testotis.de

Wie alles begann

Be sure. **testo**



[Thilo Parg, Wikipedia, CC BY-SA 3.0](#)

1997

1997



© jensminor, Flickr, [CC BY-NC 2.0](#)

IEEE 802.11



2 MBit/s



Siemens S10

(Quelle Siemens)



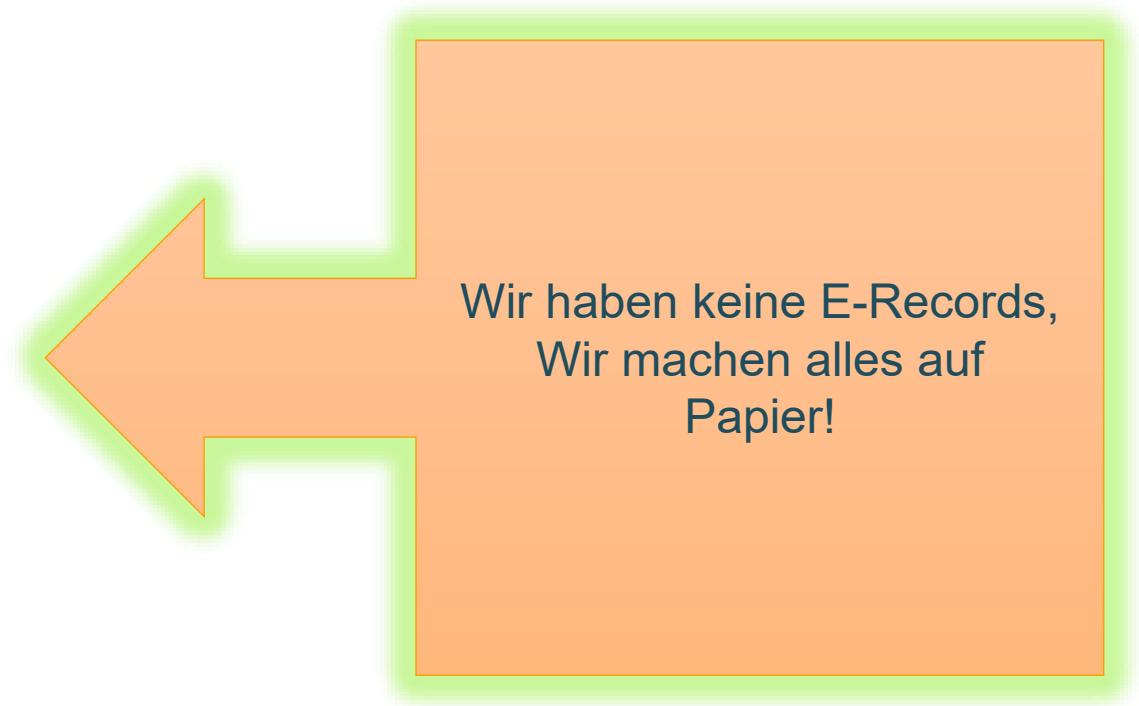
© Pedro Villavicencio, Flickr, [CC BY-SA 2.0](#)



3,6 GB > 100,- DM

FDA

21 CFR Part 11



Was sagt der neue Draft des Annex 11?

It is critically important that data captured, analysed and reported by systems used in GMP activities are trustworthy. As defined by the **ALCOA+** principles, data integrity covers many topics including but not limited to requirements defined in the sections **Handling of Data, Identity and Access Management, Audit Trails, Electronic Signatures, and Security**

Quality risk management principles should be used to assess the criticality of data to product quality, patient safety and data integrity, the **vulnerability of data** to deliberate or indeliberate **alteration, deletion or loss**, and the **likelihood of detection of such actions**

- 7.1 Daten sollten durch physikalische und elektronische Maßnahmen vor Beschädigung geschützt werden. Die Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Richtigkeit gespeicherter Daten sollten geprüft werden. Der Zugriff auf Daten sollte während des gesamten Aufbewahrungszeitraums gewährleistet sein.
- 7.2 Es sollten regelmäßige Sicherungskopien aller maßgeblichen Daten erstellt werden. Die Integrität und Richtigkeit der gesicherten Daten sowie die Möglichkeit der Datenwiederherstellung sollten während der Validierung geprüft und regelmäßig überwacht werden.

Umgang mit Daten

Fragestellung	Annex 11	Revision
Austausch der Daten zwischen mehreren Systemen	Geeignete Kontrollmaßnahmen für korrekte und sichere Eingabe und Verarbeitung von Daten	Besser validierte Schnittstellen als manueller Übertrag Bei manuellem Transfer: Effektive Maßnahme, um sicherzustellen, dass keine zusätzlichen Risiken für die Datenintegrität eingeführt werden
Manuelle Dateneingabe	zusätzliche Prüfung auf Richtigkeit der Eingabe - Durch 2. Anwender - validierte elektronische Methode	System soll auf Plausibilität prüfen und Nutzer alarmieren, wenn der Input unplausibel ist
Bei Migration in anderes Format/System:	Überprüfung, dass Werte und Bedeutung der Daten nicht verändert wurden (in der Validierung)	Validierter Prozess und sowohl das Empfänger- als auch das Sender-System betrachten
Verschlüsselung	-	Wo immer möglich sollten Daten im System verschlüsselt vorliegen

- ▶ Physikalische/logische Maßnahmen zur Beschränkung des Zugangs (System und Server)
- ▶ Umfang der Sicherheitsmaßnahmen abhängig von der Kritikalität des Systems

Informationssicherheitsmanagementsystem implementieren



- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Schulungen zur Sicherheitsbewusstseinsbildung | <input checked="" type="checkbox"/> Regelmäßige Plattformpflege und Patch-Management |
| <input checked="" type="checkbox"/> Schutz vor Natur- und technischen Katastrophen | <input checked="" type="checkbox"/> Kontrolle bidirektionaler Geräte (z. B. USB) |
| <input checked="" type="checkbox"/> Automatische Datenreplikation in 2. Rechenzentrum | <input checked="" type="checkbox"/> Einsatz und Überwachung von Antivirensoftware |
| <input checked="" type="checkbox"/> Getesteter Disaster-Recovery-Plan | <input checked="" type="checkbox"/> Regelmäßige Penetrationstests für internetnahe Systeme |
| <input checked="" type="checkbox"/> Netzwerksegmentierung und Firewall-Regeln | <input checked="" type="checkbox"/> Verschlüsselter Fernzugriff über sichere Protokolle |

Identitäts- und Zugriffsmanagement

- ▶ Erteilung, Änderung und Entzug von Zugriffsberechtigungen
 - ▶ Identität des Anwenders/Bearbeiters und Datum und Uhrzeit
-
- + Eindeutige Benutzerkonten (außer read-only)
 - + Zeitnahe Verwaltung von Benutzerrechten
 - + Sichere Authentifizierung – Token allein nicht ausreichend
 - + Vertrauliche Passwörter – Änderung beim ersten Login
 - + Starke Passwortrichtlinien
 - + Multifaktor-Authentifizierung (MFA) bei Remote-Zugriff



- + Automatische Sperrung nach Fehlversuchen
- + Inaktivitäts-Logout mit Re-Authentifizierung
- + Protokollierung von Login/Logout inkl. Rolle und Zeitstempel
- + 'Least Privilege' und 'Segregation of Duties'
- + Regelmäßige Reviews der Zugriffsrechte durch Vorgesetzte

E-Signaturen

- Elektronische Aufzeichnungen können elektronisch signiert werden. Von elektronischen Unterschriften wird erwartet, dass sie
- a) im Innenverhältnis eines Unternehmens die gleiche Bedeutung haben wie handschriftliche Signaturen,
 - b) dauerhaft mit dem zugehörigen Dokument verbunden sind,
 - c) die Angabe des Datums und der Uhrzeit der Signatur beinhalten.

Anforderung aus 21 CFR Part 11

-
- + Signatur muss Bedeutung (z. B. Genehmigung) klar darstellen
 - + Anzeige mit Name, Benutzername, Rolle, Bedeutung, Zeitstempel
-
- + Hybride Lösungen müssen Signaturgültigkeit sicherstellen
 - + Automatische Erfassung von Datum, Uhrzeit und Zeitzone
-

Datensicherung

1. **Regelmäßige Datensicherung** (Daten und Metadaten)
2. **Frequenz und Aufbewahrung**
 - Backup-Intervalle und Aufbewahrungszeitdauer risikobasiert festlegen
3. **Physische Trennung**
 - Backups müssen physisch vom Originalsystem getrennt gespeichert werden.
4. **Logische Trennung**
 - Backups dürfen nicht im gleichen logischen Netzwerk wie die Originaldaten liegen.
5. **Erweiterter Umfang**
 - Je nach Kritikalität müssen auch Anwendungen und Systemkonfigurationen gesichert werden.
6. **Wiederherstellungstests**
 - Wiederherstellung aus Backup muss getestet und dokumentiert werden.
 - Tests müssen während der Validierung und nach Änderungen am Backup-/Restore-Prozess erfolgen.



Archivierung

Daten können archiviert werden. Diese Daten sollten auf Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Integrität geprüft werden. Sind maßgebliche Änderungen am System erforderlich (z.B. Computer und zugehörige Ausrüstung oder Programme), sollte sichergestellt und getestet werden, ob die Daten weiterhin abrufbar sind.

-  Schreibschutz nach Abschluss GMP-relevanter Prozesse (read-only)
-  Schutz von Daten, Metadaten & Audit Trails vor Änderungen/Lösung
-  Integritätsprüfung bei Archivierung (z. B. Checksummen)
-  Backup auch für archivierte Daten (physisch & logisch getrennt)
-  Wenn Langzeitarchivierung auf flüchtigen Medien: validierter Medienwechselprozess
-  Wiederauffindbarkeit in durchsuchbarem/sortierbarem Format oder Export

Regulatorische Anforderung

Annex 11

Basierend auf einer Risikobewertung:

- Aufzeichnung aller GMP-relevanten Änderungen und Löschungen (ein systemgenerierte „Audit Trail“).
- Bei Änderungen oder Löschung GMP-relevanter Daten: Grund dokumentieren
- Audit Trail muss verfügbar / allgemein lesbar sein
- Regelmäßige Überprüfung

21 CFR Part 11

- Sicherer, computer-generierter Audit Trail mit Zeitstempel
- Aufzeichnung von Datum und Zeit von Eingaben and Aktionen, die E-Records erzeugen, ändern oder löschen
- Änderungen dürfen die vorhergehende Aufzeichnung nicht verschleiern
- Aufberwahrung Solange es für den E-Record notwendig ist
- Verfügbar für Agency Review und kopierbar

Audit Trail vs. System Log

► Audit Trail:

- Protokolliert Änderungen an GMP-relevanten Daten (Erstellung, Änderung, Löschung)
- GAMP® 5 2nd Edition: Audit Trail = GMP-relevant
- Annex 11 Abschnitt 9: Audit Trail für GMP-Daten erforderlich
- Annex 11 Abschnitt 12.4: Log-Dateien müssen Benutzeridentifikation, Datum und Uhrzeit erfassen

► System Log:

- Erfasst Systemereignisse (z. B. Logins, Systemfehler, technische Prozesse)
- Nicht GMP-relevant, außer bei Benutzeridentifikation (Abschnitt 12.4)
- GAMP® 5 2nd Edition: System Log = technische Information
 - ❖ Login/Logout-Zeiten
 - ❖ Systemstart, Fehlermeldungen
 - ❖ Änderungen an Benutzerrollen

Revision Annex 11

- ▶ Pflicht bei manuellen Eingriffen: Audit Trail erforderlich bei **Erstellung, Änderung, Löschung oder Bestätigung** von Daten
- ▶ Erfassung von **Wer, Was, Wann, Warum inkl. Rolle, Zeitstempel und Begründung**
- ▶ Echtzeit-Erfassung: Änderungen müssen sofort protokolliert werden
- ▶ Nicht editierbar und nicht deaktivierbar
- ▶ Änderungen an Einstellungen erzeugen selbst Eintrag
- ▶ Elektronische Kopie aller Daten inkl. Audit Trail muss verfügbar sein

Audit Trail Review

- ▶ Effiziente Prüfung: Daten müssen **sortier- und durchsuchbar** sein
- ▶ Dokumentierte Prüfverfahren: Wer, Was, Wann, **Umgang mit Abweichungen**
- ▶ Unabhängige Prüfung durch Peer Review
- ▶ Risiko- und prozessbasierte Prüfung mit **Fokus auf kritische Änderungen**
- ▶ Zeitnahe Prüfung, idealerweise vor Chargenfreigabe
- ▶ Audit-Trail-Prüfungen müssen der QP zur Freigabe vorliegen



Praxisbeispiele:

- Chargendokumentation: Änderung von Produktionsparametern
- Laborprotokolle: Korrektur von Messergebnissen mit Begründung
- Elektronische Logbücher: Nachverfolgung von Wartungsaktivitäten



Audit Trails sind deaktivierbar oder manipulierbar

Änderungen werden nicht in Echtzeit / unvollständig erfasst

'Warum'-Angaben bei Änderungen fehlen

Prüfung erfolgt zu spät / gar nicht, z. B. nach Chargenfreigabe

Audit-Trail-Daten sind nicht durchsuchbar oder exportierbar

Änderungen an Audit-Trail-Einstellungen bleiben unprotokolliert

Kritische Änderungen werden nicht risikobasiert priorisiert

Funktionale Risikobewertung und
Betrachtung / Testung in der
Validierung

Date	May 18 th , 2018
Version	1
Page	1/24

Position Paper on Audit Trails and Audit Trail Review

Considerations Aimed at Efficiently Meeting Authorities' Requirements

Industry Coalition



Risikobasierter Ansatz

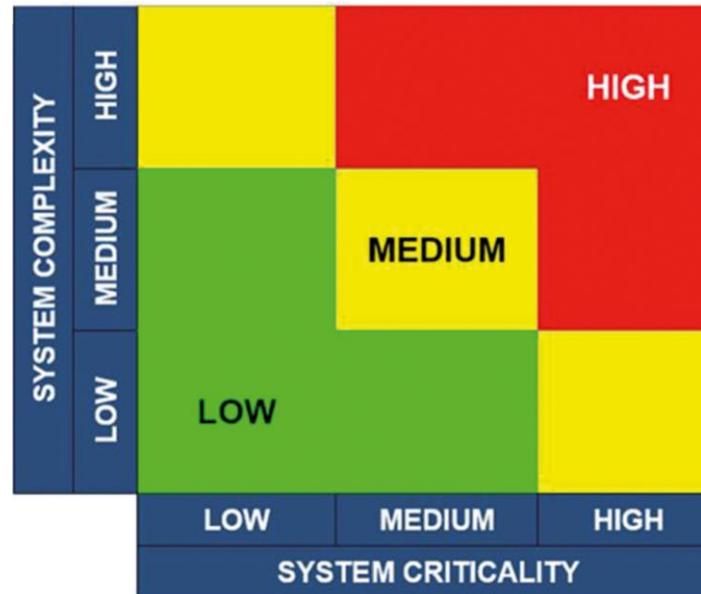
Der Ansatz basiert auf regulatorischen Vorgaben (z. B. PIC/S Good Practices) und nutzt **Risikomanagement**, um den Aufwand für die Audit-Trail-Überprüfung zu bestimmen

- **Zentrale Bewertungsfaktoren:**
 - **Datenkritikalität:** Wie stark beeinflussen die Daten Entscheidungen und Produktqualität?
 - **Datenrisiko:** Wie wahrscheinlich ist eine Datenmanipulation oder -löschung und wie gut sind solche Änderungen durch Routineprüfungen erkennbar?
- **Systemabhängigkeit:**
 - Der Grad der Datenkonfigurierbarkeit beeinflusst das Risiko.
 - Je komplexer ein System, desto höher der potenzielle Manipulationsspielraum – und desto intensiver sollte die Audit-Trail-Prüfung sein.

System-Risiko-Level

Kombination aus:

- **Systemkritikalität:** Bedeutung der im System gespeicherten Daten für Patientensicherheit und Produktqualität.
- **Systemkomplexität:** Grad der Konfigurierbarkeit und damit Manipulierbarkeit der Daten

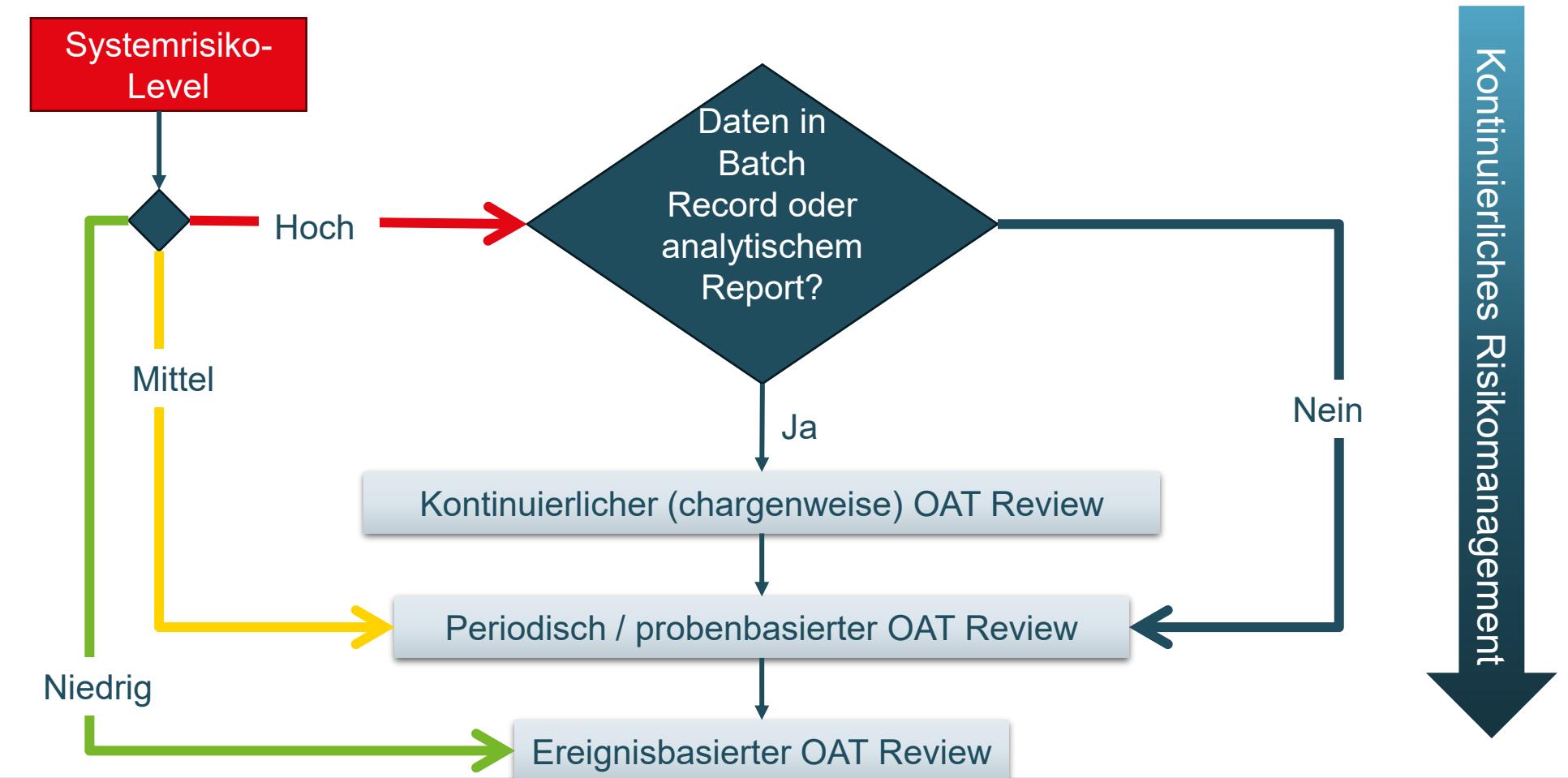


Programm und Zeitplan für regelmäßige Audit-Trail-Reviews erstellen: basierend auf Kritikalität und Komplexität des Systems.

Operativer Audit Trail Review (OAT)

- **Ziel:** Überwachung von Änderungen an produktions- oder prozessrelevanten Daten
- **Typische Inhalte:**
 - Änderungen an Prozess- oder Testparametern
 - Löschung von Prozessdaten (z. B. Injektionen, Ergebnisse)
 - Wiederholte Analysen ohne dokumentierte Begründung
 - Konfiguration von Projekten und Audit Trail-Einstellungen
 - Löschung von Prozessdaten (z. B. Injektionen, Ergebnisse)
 - Auffällige Muster wie wiederholte Analysen ohne dokumentierte Begründung
- **Review-Methode:**
 - Regelmäßige Prüfung auf Auffälligkeiten
 - Dokumentation der Ergebnisse gemäß SOP', z. B. mit „Keine Auffälligkeiten“ oder Beschreibung der Abweichung
 - Filterung nach Schrittabfolge oder Datenänderung empfohlen
 - Validierte Ausnahmeberichte können zur Unterstützung verwendet werden

Frequenz / Tiefe Operativer Audit Trail Review



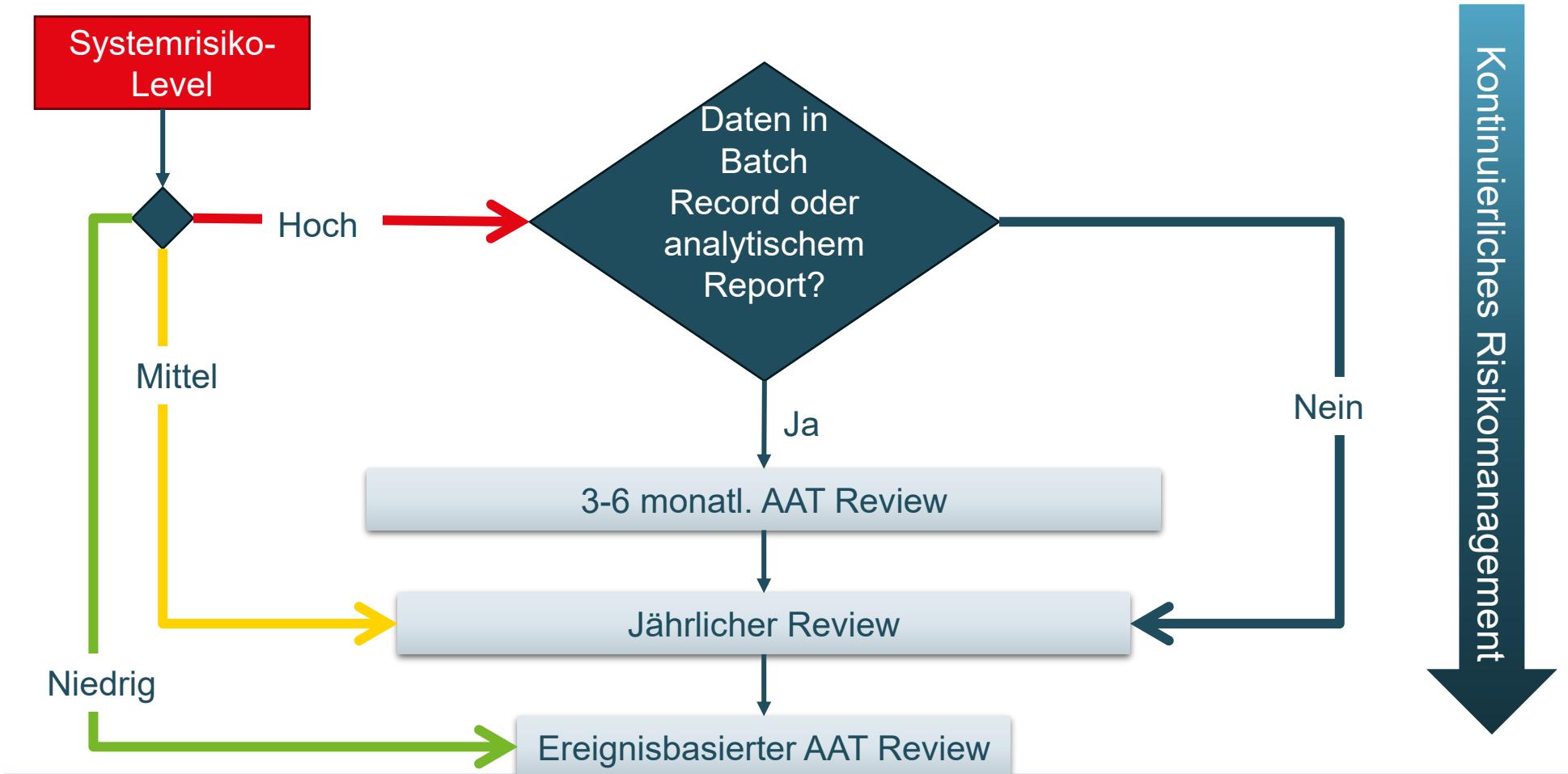
Vergleich

Kontinuierlicher Audit Trail Review	Ereignisbasierter Audit Trail Review
<ul style="list-style-type: none"> Definition: Regelmäßige, zeitlich festgelegte Überprüfung von Audit Trails – z. B. täglich, wöchentlich oder monatlich Ziel: Frühzeitige Erkennung von Unregelmäßigkeiten oder potenziellen Datenintegritätsverletzungen Vorteile: <ul style="list-style-type: none"> Proaktive Kontrolle Geeignet für kritische Systeme mit hohem Risiko Unterstützt durch Ausnahmeberichte (z. B. validierte Filter für „abnormale“ Aktionen) Herausforderungen: <ul style="list-style-type: none"> Hoher Ressourcenaufwand. Notwendigkeit klarer SOPs und Rollenverteilung Technische Limitierungen bei Systemen ohne elektronische Signaturen oder getrennte Audit-Trail-Profile 	<ul style="list-style-type: none"> Definition: Anlassbezogene Überprüfung, z. B. bei: <ul style="list-style-type: none"> Abweichungen oder OOS-Ergebnissen Reklamationen oder Inspektionsanfragen Systemänderungen oder Updates Ziel: Fokussierte Analyse bei konkretem Anlass Vorteile: <ul style="list-style-type: none"> Ressourcenschonend. Effizient bei Systemen mit geringem Risiko Ermöglicht gezielte Ursachenforschung Herausforderungen: <ul style="list-style-type: none"> Risiko der verspäteten Erkennung von Problemen. Abhängigkeit von funktionierenden Eskalationsmechanismen

Administrativer Audit Trail Review (AAT)

- **Ziel:** Kontrolle über Systemzugriffe und Benutzerverwaltung.
- **Typische Inhalte:**
 - Liste aktiver Benutzerkonten.
 - Login-Versuche (inkl. fehlgeschlagene).
 - Änderungen an Benutzerrollen und Berechtigungen
 - Änderungen an Systemkonfigurationen
- **Review-Methode:**
 - Regelmäßiger Review durch definierte Rollen (z. B. monatlich)
 - Review durch qualifiziertes Personal mit dokumentierter Schulung.
 - Validierte Ausnahmeberichte zur Unterstützung

Frequenz Administrativer Audit Trail Review



Zusammenfassung Vorgehensweise

1. Identifikation des Systems und seiner Funktion
2. Bewertung der Systemkritikalität (z. B. Einfluss auf Produktqualität, Patientensicherheit)
3. Bewertung der Systemkomplexität (z. B. Konfigurierbarkeit, Benutzerrechte)
4. Einstufung des Risikos (niedrig, mittel, hoch)
5. Definition der Audit Trail Review-Frequenz basierend auf dem Risiko
6. Erstellung eines Audit Trail Review-Plans durch die Qualitätseinheit
7. Dokumentation der Review-Ergebnisse gemäß SOP
8. Schulung der verantwortlichen Mitarbeiter
9. Regelmäßige Überprüfung und Anpassung des Review-Plans
10. Sicherstellung der technischen Voraussetzungen (z. B. Filterbarkeit, Exportfunktion)

Wann kann auf einen Audit Trail verzichtet werden?

- Eine Datenbank, in der man die Daten nicht ändern kann, sondern nur lesen
- Ein weiterleitet (z. B. MES) und das Instrument nur den Messwert erfasst.
→ für das Instrument keine Audit Trail- Funktionalität, **für das MES schon!**
- Eine einfache Steuerung (SPS oder Mikrokontroller)
→ z. B. eine Waschmaschine mit drei vorgegebenen Programmen und einem angeschlossenen Drucker, der die Rohdaten liefert.

Ist ein fehlender Kommentar (Begründung für eine Änderung) im Audit Trail schon ein Grund für eine Beanstandung bei einer Inspektion?

Wenn das System eine Kommentarfunktion hat und es wurde kein Grund eingetragen: Mangel.

Bei Systemen ohne diese Funktionalität : Workaround
z. B. SOP, wie man die Änderungen oder Löschungen in einem Logbuch dokumentiert.

Die Bestätigung des Audit Trail Review erfolgt am Bildschirm. Wie überprüft die QP dies bei der Chargenfreigabe bzw. benötigt man das für die Freigabe?

- Audit Trail Review in einer SOP regeln
- Reviewer sollte unabhängig vom Geschäftsprozess sein.
- Der Review wird dokumentiert.
- Der Review kann Bestandteil des Batch Record Review sein.
- Unstimmigkeiten in Audit Trails sind zu untersuchen und zu beheben (Ekalationsprozesse zur Benachrichtigung)
- Bewertung der Abweichungen durch QP
- Danach kann das Produkt freigegeben werden.

IHR DIREKTER KONTAKT ZU UNS

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



LinkedIn:
Dr. Susan Spiller



Dr. Susann Spiller
Senior Expertin Qualifizierung /
Validierung GxP-Services

Tel.: +49 151 29236404
E-Mail: SSpiller@testotis.de



LinkedIn:
Testo Industrial Services