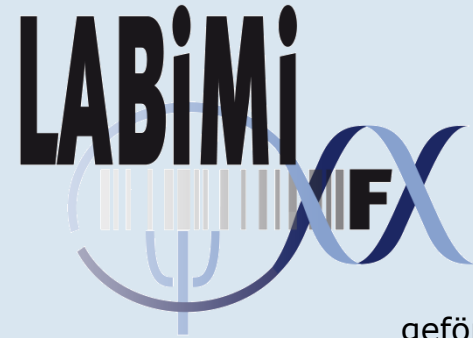




LABiMi/F - Workshop:
„Fachübergreifender Austausch
zum Forschungsdatenmanagement“ –
Berlin, TMF-Seminarraum, 25.06.2012



gefördert von:
DFG

Herzlich Willkommen!

GCP-konforme Archivierung von Studiendaten

Sebastian Claudius Semler

Wissenschaftlicher Geschäftsführer

Technologie- und Methodenplattform für vernetzte medizinische
Forschung e.V. (TMF), Berlin

GRUNDLAGEN - QUELLEN

Rechtsgutachten zur elektronischen Archivierung:

<http://www.tmf-ev.de/Produkte/Uebersicht.aspx#P042011>

- ↪ Teil 1: Elektronische Archivierung – Allgemeine Rechtsfragen (Dr.I.Geis)
- ↪ Teil 2: Elektronische Archivierung – Rechtliche Aspekte im Kontext klinischer Studien (Prof.Dr.C.Dierks)

Gutachten zu konventionellen Dateiformaten für die elektronische Archivierung

<http://www.tmf-ev.de/Produkte/Uebersicht.aspx#P042021>

Gutachten zur elektronischen Archivierung mit CDISC-ODM

<http://www.tmf-ev.de/Produkte/Uebersicht.aspx#P042031>

Gutachten zur Wirtschaftlichkeit elektronischer Archivierung

<http://www.tmf-ev.de/Produkte/Uebersicht.aspx#P042041>

SOPs zur Archivierung

www.tmf-ev.de/Produkte/Uebersicht.aspx#P0320xx

➔ Dokumente zu „GE02 - Archivierung von Unterlagen aus klinischen Prüfungen“ (mit 3 Anlagen) und „PZ-SD04 - Archivierung von Unterlagen“ [für Prüfzentren] (mit 1 Anlage zu Archivierungsfristen)

Kommend:

- Abschlussbericht & Empfehlungen des TMF-Projekts „eArchivierung“ (TMF-Schriftenreihe,2012)
- Eckpunktepapier von KKS, GMDS und TMF zur Digitalen Archivierung papierbasierter Krankenakten von Studienpatienten (2012) – unter Mitwirkung von BfArM und Landesbehörden

„Von der revisions-sicheren zur GCP-konformen elektronischen Archivierung von Patientenakten“
(Freudigmann/Hattemer-Apostel/Eder/Semler - Deutschen Zeitschrift für Klinische Forschung
(DZKF), 2/2012)

EMA/INS/GCP/454280/2010 GCP Inspectors Working Group (GCP IWG):
Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data
collection tools in clinical
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/08/WC500095754.pdf

Grundsätze ordnungsmäßiger DV-gestützter Buchführungssysteme (GoBS)
http://www.bundesfinanzministerium.de/nr_314/DE/BMF_Startseite/Service/Downloads/Abt_I_V/BMF_Schreiben/015,templateId=raw,property=publicationFile.pdf
(Verwaltungsvorschrift des Bundesfinanzministeriums innerhalb der Abgabenordnung)

Merksätze des VOI (= Verband Organisations- und Informationssysteme e.V.) zur
revisions-sicheren elektronischen Archivierung (revidierte Fassung 2009)
<http://www.voi.de/publikationen/category/3-publikationen?download=4:merksaetze-des-voi-zur-revisions-sicheren-elektronischen-archivierung>

Schlierseer Memorandum zum beweissicheren Scannen der GMDS-Arbeitsgruppe Archivierung
von Krankenunterlagen, 2008
http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/stell_memorandum_scannen.pdf

(ArchiSig) 10 Grundsätze zur Langzeitsicherung elektronisch signierter Dokumente

Diese sind nicht separat als elektronische Publikation verfügbar, sind aber enthalten in der in Buchform erhältlichen Abschlusspublikation des ArchiSig-Projekts:

Roßnagel, A. / Schmücker, P. (Hrsg.), Beweiskräftige und sichere Langzeitarchivierung digital signierter Dokumente, 2005.

Weiterhin haben sie gemeinsam mit den Resultaten und Empfehlungen der Projekte Atlas, TransiDoc und SCATE Eingang gefunden in den vom BMWi herausgegebenen Handlungsleitfaden zur Aufbewahrung elektronischer und elektronisch signierter Dokumente (BMWi, Dokumentation Nr. 564, 2007)

<http://www.bmwi.de/BMWi/Redaktion/PDF/Publikationen/Dokumentationen/doku-564,property=pdf,bereich=bmwi,sprache=de,rwb=true.pdf>

GMDS Leitfaden für das rechnerunterstützte Dokumentenmanagement und die digitale Archivierung von Patientenunterlagen im Gesundheitswesen

- nicht digital, sondern nur in Buchform verfügbar (Schmücker et al., 2.Aufl., GIT-Verlag, Darmstadt, 2008) – die neue überarbeitete und erweiterte 3. Auflage erscheint 2012

Competence Center für die Elektronische Signatur im Gesundheitswesen e.V. (CCESigG):

Empfehlungen für den Einsatz elektronischer Signaturen und Zeitstempel in Versorgungseinrichtungen des Gesundheitswesens (enthalten die sog. „Braunschweiger Regeln zur Archivierung mit elektronischen Signaturen im Gesundheitswesen“)

– nicht digital, sondern nur in Buchform verfügbar (Seidel et al., Shaker Verlag, Aachen, 2010)



Rechtsgutachten zur Archivierung:
Autoren: Dierks / Geis
(2007, bearb. 2009)
zum freien Download auf der
Webseite der TMF



Rechtsgutachten zur elektronischen Archivierung



Rechtsgutachten zur elektronischen Aufbewahrung von Dokumenten und Dateien im Rahmen klinischer Prüfungen

Rechtsgutachten zur elektronischen Aufbewahrung von Dokumenten und Dateien im Rahmen klinischer Prüfungen. Seit 2008 kostenfrei im Downloadbereich der TMF-Website verfügbar. Dient vorbereitend einer weitergehenden Klärung rechtskonformer und kostengünstiger Archivierungslösungen für die klinische Forschung in Deutschland.

Download | © | @ | ? | ! | URL | Produkt-Nr. P042011

Produkt-Nr. P042011

<http://www.tmf-ev.de/Produkte/Uebersicht/tabid/107/ctl/ArticleView/mid/807/articleId/296/P052011.aspx>

**Rechtsgutachten
zur elektronischen Archivierung**

im Auftrag der

Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF)



Version 1.0

TMF-Produktnummer: P042011

- A) Einleitung (Seiten A1 – A11)**
Auszug aus dem Pflichtenheft zur Gutachtenvergabe
- B) Teilgutachten (Seiten B1 – B51)**
Grundlegende Rechtsfragen zur elektronischen Aufbewahrung von Dokumenten und Dateien

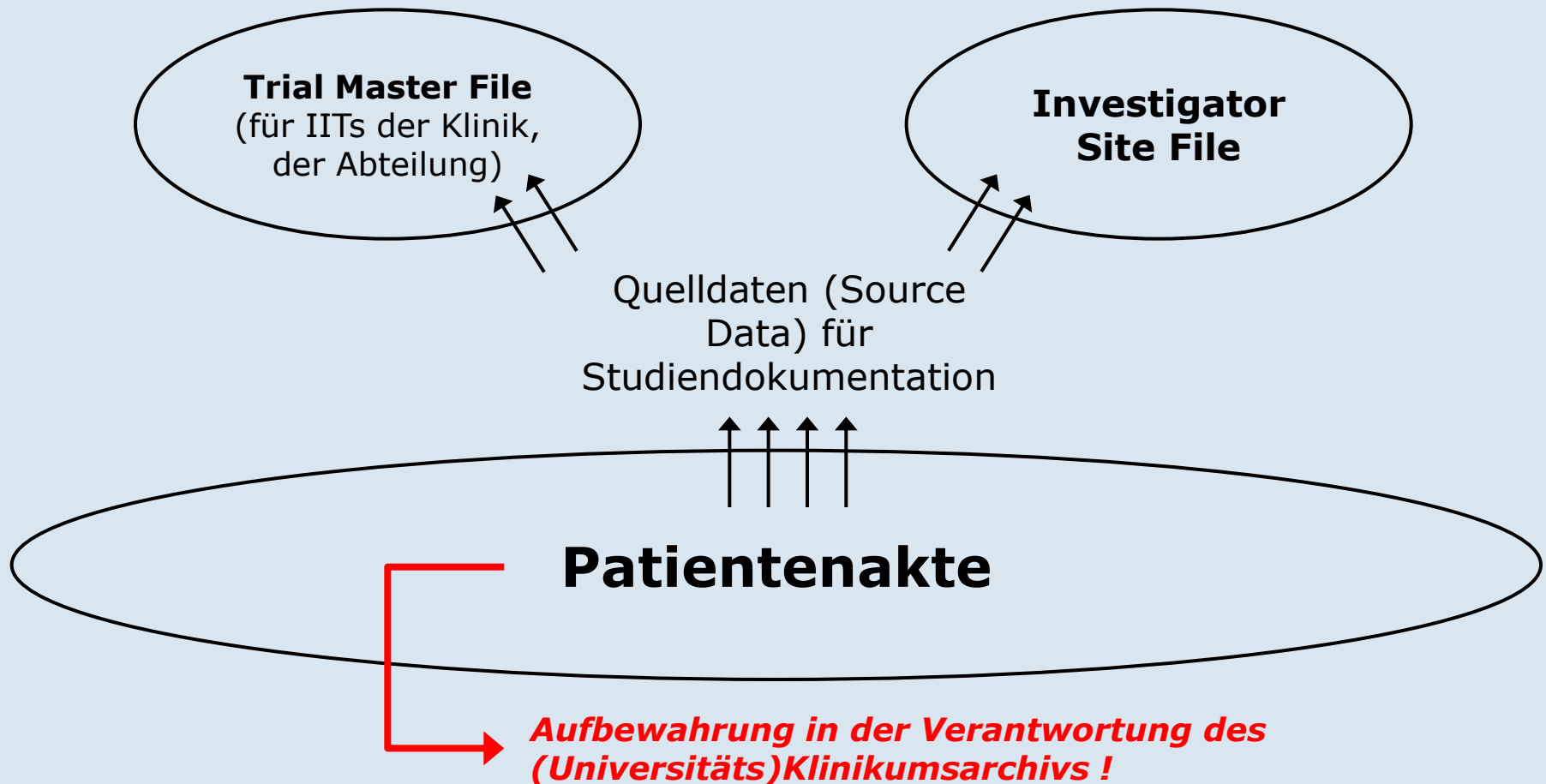
Gutachter: Dr. Ivo Geis, Hamburg
Reviewer: Prof. Dr. Roßnagel, Universität Kassel
- C) Teilgutachten (Seiten C1 – C89)**
Spezifische Rechtsfragen zur elektronischen Aufbewahrung von Dokumenten und Dateien in klinischen Studien

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Christian Dierks, Dierks + Bohle Rechtsanwälte, Berlin
Reviewer: Claus Burgardt, Anwaltskanzlei Sträter, Bonn / Prof. Dr. Roßnagel, Universität Kassel

© Lizenzbedingungen und Copyright für Gutachten und Berichte der TMF: Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die Rechte liegen, sofern nicht anders angegeben, bei der TMF. Änderungen sind nicht zulässig. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Inhalte kann die TMF nicht übernehmen. Eine Vervielfältigung und Weiterleitung ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine andere lautende Vereinbarung mit der TMF besteht. Aus Gründen der Qualitätssicherung und Transparenz bezüglich Verbreitung und Nutzung der TMF-Ergebnisse erfolgt die weitergehende Verbreitung ausschließlich über die TMF-Website oder die Geschäftsstelle der TMF.

Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e. V., Neustädtische Kirchstr. 6, 10117 Berlin / Tel. 030 31011950 / info@tmf-ev.de

GCP-KONFORME ARCHIVIERUNG KLINISCHER STUDIEN



→ **Ein einheitliches Gesetz zur Regelung der medizinischen Forschung am Menschen – und zur Aufbewahrung der entsprechenden Unterlagen – besteht nicht !**

Internationale Vorgaben, Richtlinien und Standards:

- ↪ **Richtlinie 2005/28/EG**
- ↪ Richtlinie 2001/20/EG
- ↪ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007
- ↪ Richtlinie 2001/83/EG, Anhang 1
- ↪ Richtlinie 2003/63/EG Anhang 1
- ↪ CPMP/ICH/135/95
- ↪ US-FDA 21 CFR Part 11
- ↪ Deklaration von Helsinki
- ↪ EUDRALEX – Volume 10 – Clinical trials, Chapter V (Additional Information)

Formelle (nationale) Gesetze und Verordnungen:

↪ AMG

↪ Medizinproduktegesetz

↪ **Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien**

↪ **GCP-Verordnung**

↪ medizinische Spezialgesetzgebung:

↪ Röntgenverordnung

↪ Richtlinie zu Arbeitsanweisungen und Aufzeichnungspflichten nach RÖV

↪ Strahlenschutzverordnung

↪ Bekanntmachung zur Durchführung der Strahlenschutzverordnung

↪ Transplantationsgesetz

↪ Gentechnikgesetz und Gentechnik-Aufzeichnungsverordnung

↪ **Dritte Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen**

- ↪ Übereinstimmung der Daten mit den Bildern oder Aufzeichnungen, wenn sie lesbar gemacht werden
- ↪ Verfügbarkeit während der Dauer der Aufbewahrungsfrist
- ↪ Ausschluss von Informationsänderungen oder -verlust
- ↪ Zulässigkeit der Kompression von Röntgenbildern auf elektronischen Datenträgern, wenn diagnostische Aussagekraft erhalten bleibt
- ↪ Die elektronischen Aufzeichnungen müssen dem mit- oder weiterbehandelnden Arzt in einer für diesen geeigneten Form zugänglich gemacht werden können
- ↪ Übereinstimmung mit den Ursprungsdaten sicherzustellen

- ↪ bestehende Aufzeichnungspflichten können auch **in elektronischer Form** erbracht werden
- ↪ Zustimmung der zuständigen Behörde
- ↪ bestimmt das Verfahren und die hierzu notwendigen Anforderungen
- ↪ nicht nur bei Bestehen eines gesetzlichen Schriftformerfordernisses ist das elektronische Dokument mit einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Signaturgesetz zu versehen

⇔ Besonderheit in der Gesetzgebung:
Genehmigungsvorbehalt + nicht technikneutral !

- ↪ §§ 87, 85: Erklärungen und Aufzeichnungen sind 30 Jahre lang nach deren Abgabe oder dem Zeitpunkt der Anwendung aufzubewahren und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorzulegen
- ↪ § 115: Die Aufzeichnungspflichten können mit Zustimmung der zuständigen Behörde auch in elektronischer Form erbracht werden
- ↪ In den Fällen der elektronischen Aufbewahrung und Mitteilung gegenüber der zuständigen Behörde ist das elektronische Dokument mit einer qualifizierten elektronischen Signatur zu versehen

- ↪ Die Aufzeichnungen können gem. § 3 Abs. 2 GenTAufZV auch auf einem Bildträger oder auf anderen Datenträgern – also auch elektronisch – geführt und aufbewahrt werden.
- ↪ Hierbei muss allerdings sichergestellt sein, dass nachträgliche Änderungen des Inhalts nicht möglich sind.
- ↪ Bei der Aufbewahrung der Aufzeichnungen auf Datenträgern muss insbesondere sichergestellt sein, dass die Daten während der Aufbewahrungsfrist verfügbar sind und innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können

- ↪ Art. 15 Abs. 5 2001/20/EG **Trial Master File**
(wesentliche Abschnitte der KP nach ICH-GCP-Leitlinien 135/95)
- ↪ Art. 17 2005/28/EG:
alle wesentlichen Dokumente **nach Abschluss der Prüfung**
mindestens **5 Jahre**
- ↪ § 10 Abs. 3 MBO:
Krankenakte mind. **10 Jahre** nach Abschluss oder Abbruch der
Prüfung
- ↪ Blut, Röntgen, Strahlen, Gentechnik: **30 Jahre**

- ↪ Art. 17 2005/28/EG:
alle wesentlichen Dokumente nach Abschluss der Prüfung mindesten 5 Jahre
- ↪ 2003/63/EG Anhang I 5.2.c:
alle Versuchsunterlagen solange, wie das Arzneimittel zugelassen ist
- ↪ Nach Zulassung weitere fünf Jahre
- ↪ § 13 Abs. 10 GCP-VO:
wesentliche Unterlagen der klinischen Prüfung einschließlich Prüfbögen nach der Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens 10 Jahre
- ↪ Nach § 40 Abs. 2a Nr. 1 lit. b – d AMG pseudonymisiert

↪ Art. 6 Abs. 2 2005/28/EG:

↪ alle wesentlichen Dokumente über alle klinischen Prüfungen nach Art. 15 Abs. 5 der Richtlinie 2001/20/EG nach Abschluss der Prüfung mindestens **3 Jahre**

- ↪ Zulassungsinhaber hat gem. der Richtlinie 2003/63/EG Anhang I 5.2 c. dafür Sorge zu tragen, dass – abgesehen von der medizinischen Akte des Prüfungsteilnehmers – die wesentlichen Unterlagen für die klinische Prüfung von den Eigentümern der Daten aufbewahrt werden.
- ↪ Die Aufbewahrungsfrist beträgt **mindestens 15 Jahre** nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung
- ↪ oder **mindestens 2 Jahre** nach Erteilung der letzten Zulassung in der Europäischen Gemeinschaft, bis keine Zulassungsanträge in der Europäischen Gemeinschaft mehr anhängig sind oder in Aussicht stehen;
- ↪ oder **mindestens 2 Jahre** nach dem formellen Abbruch der Entwicklung des Prüfpräparates.

- ↪ § 4 Abs. 25 AMG: LKP
 - ↪ Gewährleistungspflicht
 - ↪ Organisationspflicht
 - ↪ Aufsichtspflicht
- ↪ Verantwortliche Stelle nach § 40 Abs. 2a Satz 3 AMG
 - ↪ kann nur Prüfer sein, s. § 3 Abs. 7 BDSG

- ↪ **Unkenntlichmachen** gespeicherter personenbezogener Daten, soweit es sich nicht um Verarbeitung handelt, § 3 Abs. 4 Nr. 5 BDSG
- ↪ Daten **sind zu löschen**, wenn ihre Speicherung unzulässig ist oder wurde oder aber ihre Kenntnis zur jeweiligen Aufgabenerfüllung der Daten verarbeitenden Stelle nicht mehr erforderlich ist, § 20 Abs. 2, § 35 Abs. 2 BDSG

Löschungsfristen

- ↪ Einwilligung nur für notwendige Aufbewahrungsdauer gem. §§ 40 Abs. 1 Nr. 3 lit. C, 2a Nr. 4 AMG
- ↪ § 42 Abs. 3 AMG bestimmt Fristen (=solche der GCP-VO) es sei denn auf Grund Gesetz, Satzung oder Vertrag länger

- ↪ Regelungen zur haftungsrechtlichen Verantwortung
- ↪ Gewährleistungspflicht des Sponsors / Informationspflichten
- ↪ Klare Aufgabenzuweisung
- ↪ Definition der Form der Löschung
- ↪ Regelungen bei Delegation der Pflichten (Anforderungen einer Datenverarbeitung im Auftrag bestehen sowohl bei Aufbewahrung als auch bei Vernichtung)

- ↪ 2005/28/EG Art. 7 lässt die Delegation von Verantwortlichkeiten des Sponsors ausdrücklich zu
- ↪ Aber: 2005/28/EG Art. 19 „betrachte Personen aus seiner Einrichtung“
- ↪ ICH-GCP/135/95 5.2.1: „The storage of the sponsor 's documentation may be transferred to a sub-contractor (e. g. a commercial archive) but the ultimate responsibility for the quality, integrity, confidentiality and retrieval of the documents resides with the sponsor“

Grundsätze zur Datenverarbeitung im Auftrag:

- ↪ Organisationspflicht: Jederzeitige Verfügbarkeit und Kenntnis über Verbleib der Unterlagen
- ↪ Keine Möglichkeiten der Haftungsabtretung

- ↪ Keine Gebote
- ↪ keine Gestattungen (Ausn. RöV)
- ↪ keine Verbote

- ↪ vorausgesetzt in Art. 20 2005/28/EG
- ↪ (§ 2 AMG-AV: elektronische Meldepflicht)

allgemein:

- ↪ Gleichstellung der Schriftform zur elektronischen Form § 3a VwVfG, § 36a SGB I, § 126 Abs. 3 i. V. m. § 126 a Abs. 1 BGB

Übersicht Archivierungsfristen und -pflichten: siehe SOP GE02-H und Anlagen, insbes. Anlage A5

Gesetzliche Bestimmungen in Deutschland:

- GCP-Verordnung nach §42 AMG (gültig für alle klinischen Prüfungen von Arzneimitteln, andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt)

Zu archivierende Unterlagen	Mindest-Archivierungs- Dauer	Verantwortlicher
Alle wesentlichen Unterlagen der klinischen Prüfung einschließlich der Prüfbögen	10 Jahre nach Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung	Sponsor, Prüfer (auf Veranlassung des Sponsors)

- Arzneimittelprürichtlinie nach §26 AMG (gültig für klinische Prüfungen von Arzneimitteln, deren Ergebnisse in einem Zulassungsantrag verwendet werden)

Zu archivierende Unterlagen	Mindest-Archivierungs- Dauer	Verantwortlicher
Medizinische Akte	Gemäß den geltenden Rechtsvorschriften und in Übereinstimmung mit der in der Klinik, in der Einrichtung oder der privat üblichen Höchstaufbewahrungsdauer	Klinik bzw. Einrichtung bzw. private Praxis
Die wesentlichen Unterlagen für die klinische Prüfung einschließlich der Prüfbögen	- 15 Jahre nach Abschluss oder Abbrechen der Prüfung - <u>oder</u> mindestens zwei Jahre nach Erteilung der letzten Zulassung in der Europäischen Gemeinschaft, bis keine Zulassungsanträge in der EG mehr anhängig sind oder in Aussicht stehen, - <u>oder</u> mindestens zwei Jahre nach dem formellen Abbruch der klinischen Entwicklung des Prüfpräparats.	Die Zulassungsinhaber müssen Sorge tragen für die Aufbewahrung durch die Eigentümer der Daten

Übersicht Archivierungsfristen und -pflichten: siehe SOP GE02-H und Anlagen, insbes. Anlage A5

<p>Prüfplan, SOPs, alle schriftlichen Stellungnahmen zum Prüfplan und zu den Verfahren, die Prüferinformation, die Prüfbögen, der Abschlussbericht, ggf. Auditbescheinigungen</p>	<p>Solange wie das Arzneimittel zugelassen ist</p>	<p>Sponsor bzw. andere Personen, in deren Besitz sich die Daten befinden</p>
<p>Abschlussbericht</p>	<p>Weitere 5 Jahre, nachdem das Arzneimittel nicht mehr zugelassen ist</p>	
<p>Bei innerhalb der EG durchgeführten Prüfungen muss der Zulassungsinhaber zudem zusätzliche Vorkehrungen treffen, damit die Dokumentation gemäß der Richtlinie 2001/20/EG aufbewahrt wird und ausführliche Leitlinien umgesetzt werden.</p>		

Übersicht Archivierungsfristen und -pflichten: siehe SOP GE02-H und Anlagen, insbes. Anlage A5

- Röntgenverordnung (RöV) (gültig für klinischen Prüfungen, in denen zum Zweck der medizinischen Forschung Röntgenstrahlung am Menschen angewendet wird)

Zu archivierende Unterlagen	Mindest-Archivierungs-Dauer	Verantwortlicher
Siehe RöV §28c bzw. Anlage 4	30 Jahre	Inhaber der Genehmigung nach RöV §28a

- Strahlenschutzverordnung (gültig für klinischen Prüfungen, in denen zum Zweck der medizinischen Forschung radioaktive Stoffe und ionisierende Strahlung am Menschen angewendet wird)

Zu archivierende Unterlagen	Mindest-Archivierungs-Dauer	Verantwortlicher
Siehe StrlSchV § 87 bzw. Anlage 4	30 Jahre	Inhaber der Genehmigung nach StrlSchV §23a

- Verordnung über klinische Prüfungen mit Medizinprodukten (MP-Klinische Prüfungsverordnung, MPKPV) §10

Zu archivierende Unterlagen	Mindest-Archivierungs- Dauer	Verantwortlicher
Prüfbögen	10 Jahre nach Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung	Sponsor

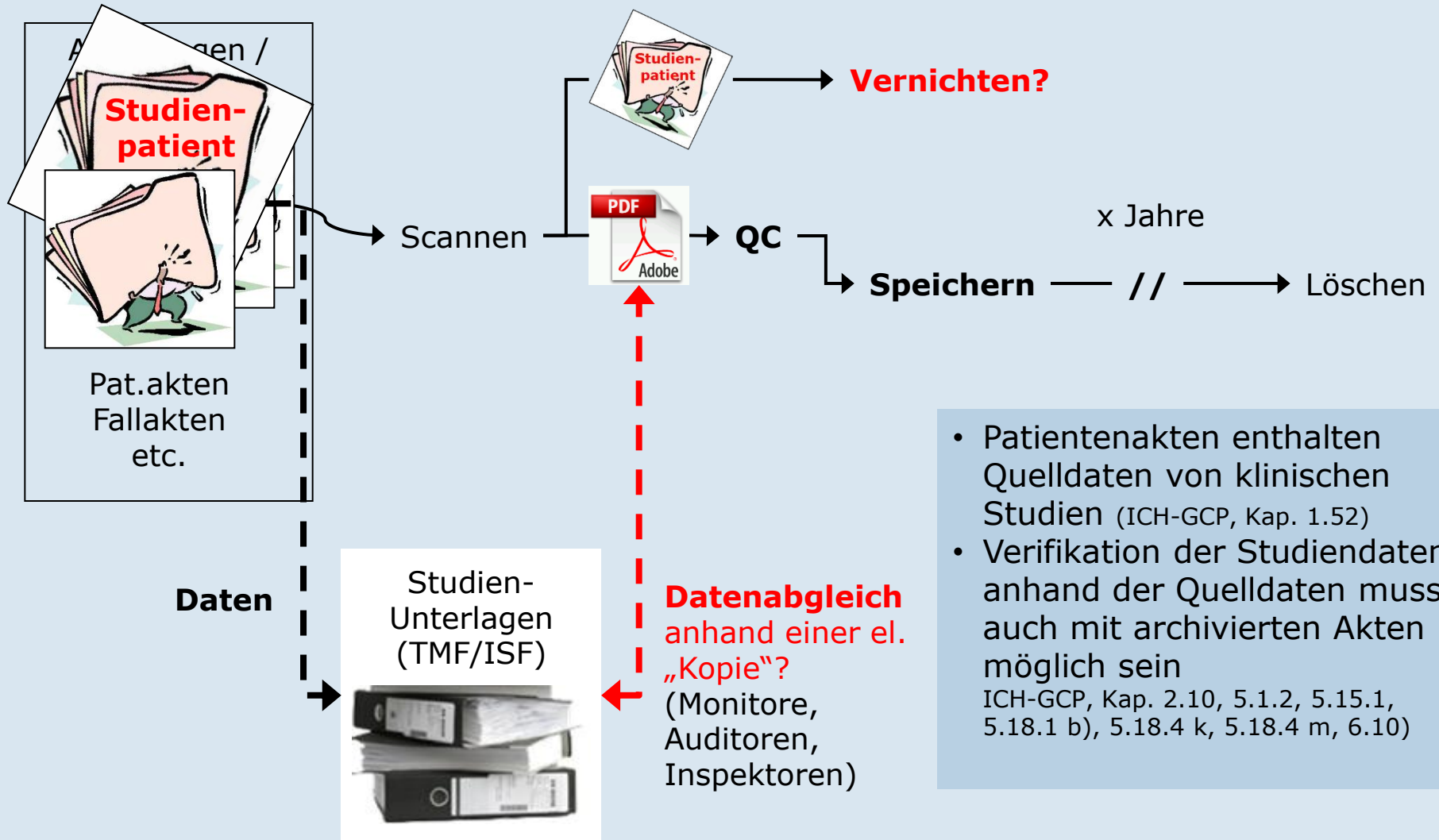
Übersicht Archivierungsfristen und -pflichten: siehe SOP GE02-H und Anlagen, insbes. Anlage A5

- Medizinproduktegesetz (MPG) §12

Medizinprodukt	Zu archivierende Unterlagen	Mindest-Archivierungs-Dauer	Verantwortlicher
Aktive implantierbare MP	Siehe Nummer 3.2 des Anhangs 6 der Richtlinie 90/385/EWG bzw. Anlage A3	15 Jahre	Sponsor
Nicht aktive implantierbare MP	Siehe Nummer 3.2 des Anhangs VIII der Richtlinie 93/42/EWG bzw. Anlage A3	15 Jahre	Sponsor
In vitro Diagnostika.	Siehe Nummer 3 des Anhangs VIII der Richtlinie 98/79/EG bzw. Anlage A3	5 Jahre	Sponsor
Alle anderen MP	Siehe Nummer 3.2 des Anhangs VIII der Richtlinie 93/42/EWG bzw. Anlage A3	5 Jahre	Sponsor

PATIENTENAKTEN ALS QUELLEDATEN IM SINNE DER GCP ?!

Ist ersetzendes Scannen auch für Patientenakten von Studienteilnehmern möglich? Wenn ja: wie?



- Patientenakten enthalten Quelldaten von klinischen Studien (ICH-GCP, Kap. 1.52)
- Verifikation der Studiendaten anhand der Quelldaten muss auch mit archivierten Akten möglich sein
ICH-GCP, Kap. 2.10, 5.1.2, 5.15.1, 5.18.1 b), 5.18.4 k, 5.18.4 m, 6.10)

Gesetzgeber:

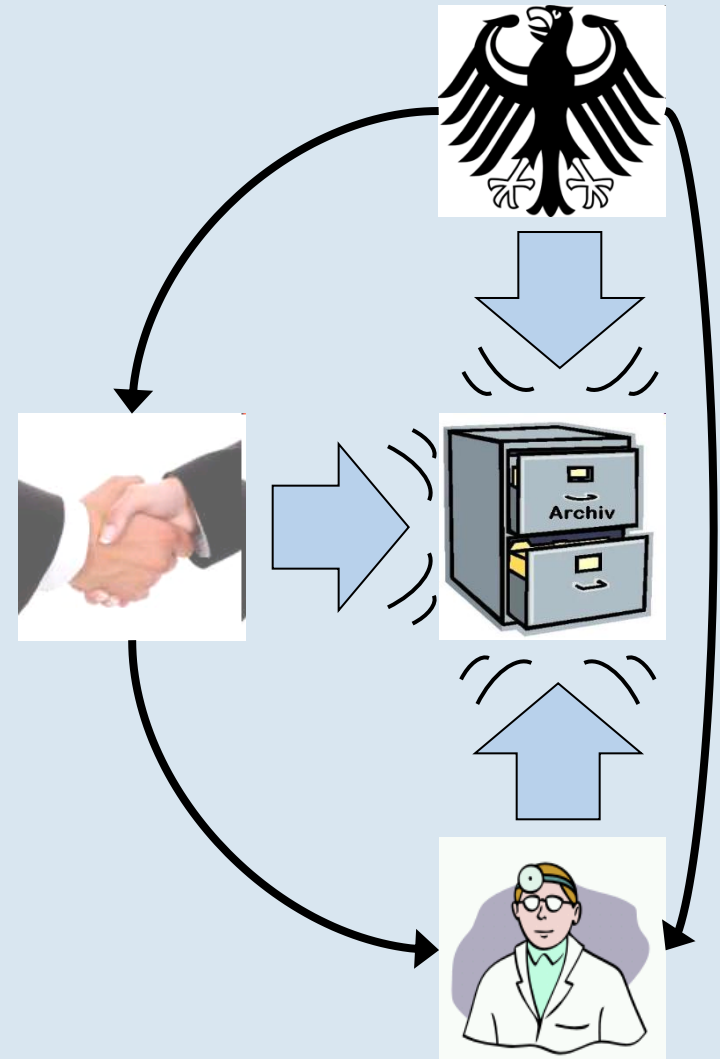
- ↪ allg. Anforderungen (BDSG, LDSG, HGB...)
- ↪ spez. Anforderungen (MBO-Ä, AMG, MPG etc.)
- ↪ Behörden führen **Inspektionen** durch, um Einhaltung zu überprüfen

Sponsoren von klinischen Studien und andere Vertragspartner:

- ↪ vertraglich festgelegte (sponsorspezifische) Anforderungen (z.B. „kein ersetzendes Scannen von studienrelevanten Dokumenten“)
- ↪ führen **Audits** durch, um die Einhaltung zu überprüfen

Klinikpersonal, z.B. Ärzte:

- ↪ Benutzerfreundlichkeit, z.B. schneller u. unkomplizierter Zugang zu Akten
- ↪ etc.



GCP-Leitlinie

↪ Leitlinie für klinische Prüfungen der International Conference on Harmonisation (ICH)



↪ **Definition: GCP** (Good Clinical Practice) = „Standard für Planung, Durchführung, Monitoring, Auditing, Dokumentation, Auswertung und Berichterstattung von klinischen Prüfungen, um sicherzustellen, dass die Daten und die berichteten **Ergebnisse** glaubwürdig und korrekt sind und dass die Rechte und die Integrität sowie die Vertraulichkeit der Identität der **Prüfungsteilnehmer** geschützt werden.“ (ICH-GCP 1.24)

GCP-Verordnung zum Arzneimittelgesetz (AMG)

↪ enthält detaillierte Regelungen zu klinischen Prüfungen nach AMG

Inspektionen

↪ Kontrollen durch Behörden gem. GCP-Verordnung



Audits

↪ Kontrollen durch neutrale „GCP-Experten“

↪ z.B. selbst beauftragt (Self-Audit) oder vom Sponsor beauftragt (Sponsor-Audit)

GoBS: „sämtliche ... Geschäftsvorfälle“

Monitoring

- ↪ „Mit dem Monitoring der Studie soll überprüft werden, dass [...] die berichteten Prüfungsdaten korrekt, **vollständig** und anhand der **Originalunterlagen** nachprüfbar sind.“ (ICH-GCP 5.18.1)
- ↪ „Die Monitore sollten vom Sponsor benannt werden. [...] Die **Monitore** sollten angemessen ausgebildet sein [...]“ (ICH-GCP 5.18.2)

GoBS: „sachverständiger Dritter“

QS-System / Dokumentation

- ↪ „[...] Einrichtung und Aufrechterhaltung von **Systemen zur Qualitätssicherung** und -kontrolle begleitet von schriftlichen SOPs [...]“ (ICH-GCP 5.1.1)
- ↪ „Aufzeichnungen [...] die die Methoden, Durchführung und / oder Ergebnisse einer klinischen Prüfung [...] beschreiben oder festhalten.“ (ICH-GCP 1.22)

GoBS: „Verfahrensdokumentation“

Audit Trail

- ↪ Eine Dokumentation, die es ermöglicht, den Ablauf von Ereignissen nachzuvollziehen.
- ↪ „[...] Änderungen an den Daten nur möglich [...], wenn diese Änderungen dokumentiert werden und bereits eingegebene Daten nicht gelöscht werden können (d. h. Führung eines Audit-, Daten- bzw. Edit-Trails).“

GoBS: „zu sichern und zu schützen sind [...] auch die Änderungen“

SOP – Standard Operating Procedure

- ↪ „Eingehende, schriftliche Anweisung(en), um die einheitliche Durchführung einer bestimmten Tätigkeit sicherzustellen.“ (ICH-GCP 1.55)

GoBS: „Organisationsanweisung“

GCP setzt Original und beglaubigte Kopie gleich – schließt also ersetzendes Scannen nicht von vornherein aus!

Definition „Originaldaten“ (Source Data)

↪ „Alle Informationen aus Originalaufzeichnungen und **beglaubigten Kopien** der Originalaufzeichnungen von klinischen Befunden, Beobachtungen oder anderen Aktivitäten im Rahmen einer klinischen Prüfung, die für die Nachvollziehbarkeit und Bewertung der klinischen Prüfung erforderlich sind. Originaldaten befinden sich in **Originaldokumenten** (Originalaufzeichnungen **oder beglaubigte Kopien**).“ (ICH-GCP 1.51)

Schlussfolgerung: ersetzendes Scannen (Vernichtung von Originalen) ist GCP-konform möglich, wenn die Scans „beglaubigte Kopien“ sind!

Beglaubigte Kopie / Certified Copy:

↪ Keine Definition in ICH-GCP ☹

↪ Definition der FDA:

“A certified copy is a copy of original information that has been **verified**, as indicated by a **dated signature**, as an **exact copy** having all of the same attributes and information as the original.” (FDA Guidance for Industry – Computerized Systems Used in Clinical Investigations, May 2007)

↪ Definition der CDISC:

“certified copy. A copy of original information that has been verified as indicated by a dated signature, as an exact copy having all of the same attributes and information as the original. *NOTE: The copy may be verified by dated signature or by a **validated electronic process**.* A certified copy of a source document may serve as a source for a clinical investigation.” (CDISC Glossary Version 8, 2009)

Die GCP-Leitlinie enthält **keine expliziten** Anforderungen oder Empfehlungen an Archive, **aber:**

- ↪ Forderung nach **Überprüfbarkeit der Quelldaten** (= Patientenakten von Studienteilnehmern) (Kap. 2.10, 5.1.2, 5.15.1, 5.18.1 b), 5.18.4 k, 5.18.4 m, 6.10)
 - ↪ „**direkter Zugang**“ zu Dokumenten und Daten gewährleisten für Monitore, Auditoren und Inspektoren (Kap. 1.21, 4.8.10 n, 4.9.7, 5.1.2)
 - ↪ **Datenschutz** (Kap. 2.11)
 - ↪ **Anforderungen an EDV-Systeme** (Kap. 5.5.3)
 - ↪ Diese Anforderungen sind formuliert für Systeme, die für die Eingabe, Verarbeitung und Änderung von Studiendaten konzipiert sind (Kap. 5.5.3 a-g enthält Formulierungen wie „data processing system(s)“, „data changes“, „entered data“, „data entry and processing“)
- Aber:**
- ↪ Ein „Scan-Akten-Archiv“ dient aber nicht der Eingabe, Verarbeitung und Änderung von Studiendaten
 - ↪ Diese Anforderungen sollten daher nicht 1:1 sondern mit Augenmaß auf elektronische Klinikarchivsysteme übertragen werden!



- ↪ Explizite gesetzliche Vorschriften zur elektronischen Archivierung sind rar und unkonkret
- ↪ Die „GoBS“ ist die einzige Verwaltungsvorschrift, in der die Archivierung von gescannten Dokumenten konkretisiert ist
- ↪ „Revisionssicherheit“ ist der gebräuchliche Begriff, mit dem die Einhaltung von GoBS und GDPdU gemeint ist
- ↪ Die GCP-Leitlinie kommt ins Spiel, wenn das Archiv auch Patientenakten von Studienteilnehmern enthält
- ↪ GCP und GoBS nutzen zwar unterschiedliche Begriffe – meinen aber oftmals das Gleiche
- ↪ GCP setzt Original und beglaubigte Kopie gleich – schließt also ersetzendes Scannen nicht von vornherein aus!
- ↪ Eine Kopie ist beglaubigt, wenn die Übereinstimmung mit dem Original per Unterschrift bestätigt oder per validiertem Prozess gesichert ist.
- ↪ GCP-Anforderungen an EDV-Systeme sind mit „Augenmaß“ auf elektronische Archive anzuwenden.

Anforderung 5.5.3.a: **Validierung**

- ↪ "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)."
- ↪ **Eingeschränkt zutreffend** für elektronische Archive → adaptierte Validierungsstrategie

Anforderung 5.5.3.b: **SOPs**

- ↪ "Maintains SOPs for using these systems"
- ↪ SOPs (Arbeitsanweisungen, Verfahrensanweisungen, Prozessbeschreibungen) sind auch für ein elektronisches Archiv **dringend zu empfehlen**

Anforderung 5.5.3.c: **Änderungen von Studiendaten**

- ↪ "Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail)."
- ↪ **Nur eingeschränkt zutreffend**, da die (studienrelevanten) Daten im Archiv per Definition nicht geändert werden → aber **Audit-Trail der Metadaten** empfehlenswert

Anforderung 5.5.3.d: **Schutz vor unbefugtem Datenzugriff**

- ↪ "Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data."
- ↪ Konzept zum Schutz vor unbefugtem Zugang (elektronischer Zugriff und physischer Zutritt) ist **absolutes Muss**

Anforderung 5.5.3.e: **Personenlisten**

- ↪ "Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes."
- ↪ Nur **eingeschränkt zutreffend**, da die (studienrelevanten) Daten im Archiv per Definition nicht geändert werden → aber bzgl. der Änderung von Metadaten (z.B. Korrektur der Fehlzuordnung einer Scan-PA zu falscher PatID) zu empfehlen

Anforderung 5.5.3.f: **Backup**

- ↪ "Maintain adequate backup of the data"
- ↪ **Absolutes Muss**

Anforderung 5.5.3.g: **Schutz vor Entblindung**

- ↪ "Safeguard the blinding, if any (e.g. maintain the blinding during data entry and processing)"
- ↪ **Nicht relevant**, wird auf anderer Ebene (z.B. KIS) gewährleistet

Bzgl. Validierung siehe auch:
GAMP-Leitfaden
 und
TMF-Produkte P019011,
 P019012, P019013

Adaptiertes **Validierungskonzept**

Abweichend von den für Studiendatenbanken „üblichen“ Konventionen. Struktur:

- ↳ Archivierungsprozesse und Rolle der IT in diesen Prozessen
- ↳ IT-Komponenten (Server, Storage-Systeme, DMS, Ausstattung Scan-Arbeitsplätze...)
- ↳ GCP-relevante Fehlermöglichkeiten
 - ↳ Akte verloren oder falsch zugeordnet
 - ↳ Akte verfälscht oder unvollständig
 - ↳ Akte schwer aufrufbar bzw. darstellbar
 - ↳ Änderung nicht protokolliert
 - ↳ Unautorisierter Zugriff
- ↳ Risikobewertung je Fehlermöglichkeit
 - ↳ Auftretenswahrscheinlichkeit?
 - ↳ Korrekturwahrscheinlichkeit?
 - ↳ Schweregrad?
- ↳ Ableitung expliziter Qualifizierungsmaßnahmen (Tests)

SOPs für die elektronische Archivierung, z.B.

- ↪ Vorbereitung der Akten und Übergabe an den Scan-Dienstleister
- ↪ Digitalisierung (Scan-Vorgang)
- ↪ Import der Scan-Dateien ins Archiv (Speichersystem) und Qualitätskontrollen
- ↪ Vernichtung von Originalakten und Datenträgern
- ↪ Notfälle und Störungsbehebung
- ↪ Änderungen an Archiv-Dateien oder Metadaten (z.B. Splitten oder „Umhängen“ von Scan-Dateien)
- ↪ Berechtigungskonzept (Zutritt zum Archiv, Zugang zum eArchiv-System, Benutzeraccounts und Berechtigungsrollen)
- ↪ Datensicherung
- ↪ Change Management
 - ↪ a) Testsystem (Beschreibung: was ist das „Testsystem“, wozu dient es)
 - ↪ b) Planmäßige Updates (z.B. Patch-Management, Release-Wechsel)
 - ↪ c) Fehler-Dokumentation, Anpassungen/Weiterentwicklung
- ↪ Regelmäßige Tests

Audit-Trail

Änderungen an Metadaten?

z.B.

- ↪ Fall-ID oder Pat-ID einer Scan-Datei
- ↪ Splitten einer Scan-Datei
- ↪ Ersetzen einer Scan-Datei
- ↪ Resignatur
- ↪ etc.

Dokumentieren

- ↪ Wer
- ↪ Was
- ↪ Wann

Berechtigungssystem dokumentieren:

- ↪ Wer hat Zutritt zu welchen Räumlichkeiten
- ↪ Wie erfolgt die Schlüsselausgabe und Schlüsselerücknahme
- ↪ Wer hat (Schreib-)Rechte im System (Änderung der Akten-Metadaten)
- ↪ Wer hat Installationsrechte?
- ↪ Wie und von wem wird die Einhaltung des Berechtigungskonzepts kontrolliert?

Personenlisten

- ↪ Liste der Mitarbeiter mit (Verweis auf)
 - ↪ Tätigkeitsprofile,
 - ↪ Qualifikationsprofile,
 - ↪ Berechtigungen

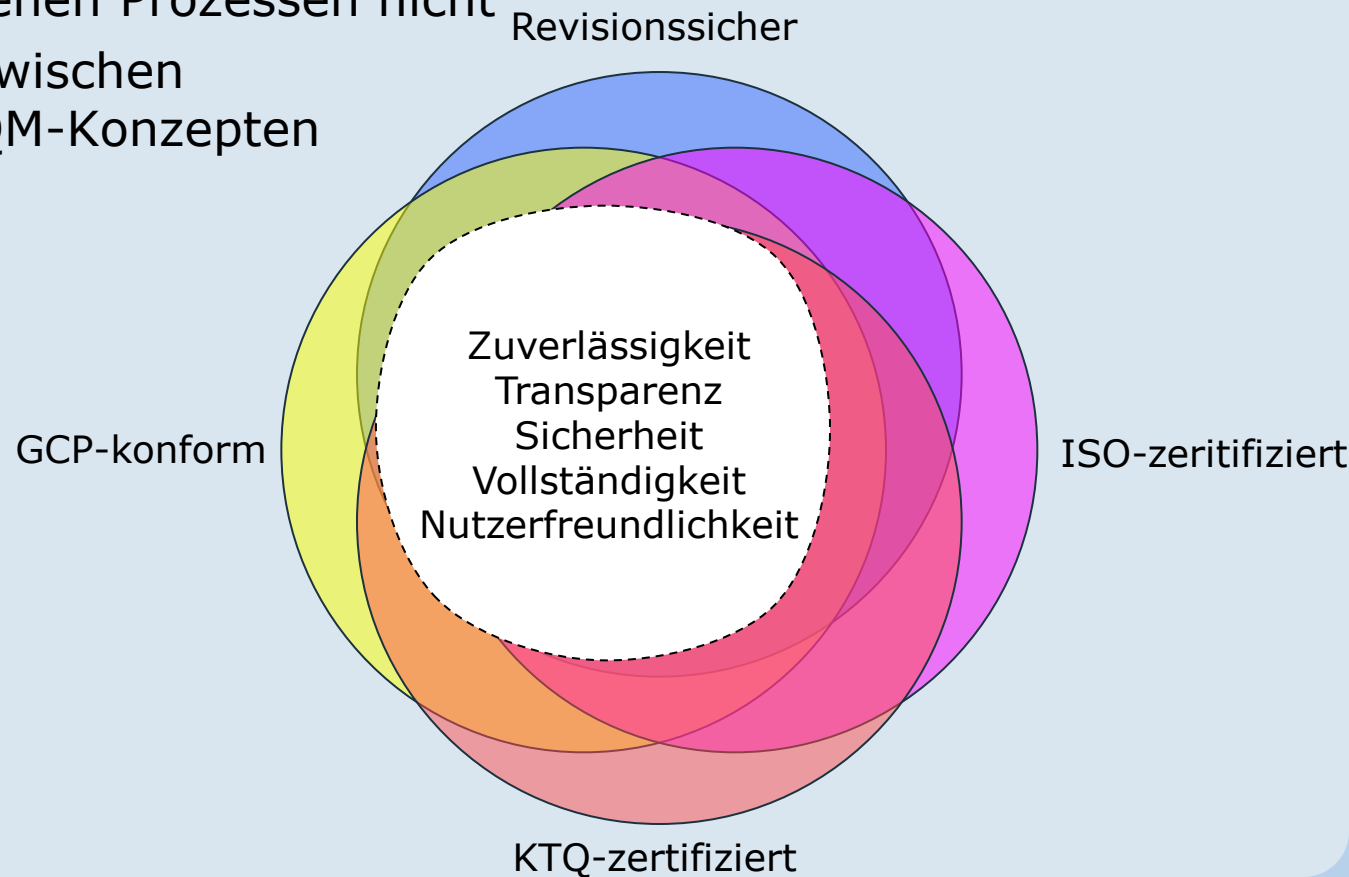
Backup

- ↪ Beschreibung der Systeme
- ↪ Tests und Zertifikate



- ↪ „Mappen“ der existierenden Dokumentation auf die GCP-Anforderungen
- ↪ Systematisch geführte Dokumentation (strukturiert, aktuell)
- ↪ Dokumentieren, **wie** etwas getan werden oder ablaufen soll:
 - ↪ SOPs
 - ↪ Verträge mit Dienstleistern
 - ↪ Beschlüsse
 - ↪ Regeln
 - ↪ Prozesscharts
 - ↪ etc.
- ↪ Dokumentieren, **dass** und wie es getan wurde („Spuren hinterlassen“):
 - ↪ Prüfprotokolle
 - ↪ Änderungsprotokolle
 - ↪ Lieferscheine
 - ↪ Quittierungen
 - ↪ Laufzettel
 - ↪ Zertifikate
- ↪ Sich extern auditieren lassen und dies geeignet dokumentieren

- ↪ Eine „Revisionssichere“ Archivierung ist auch weitgehend GCP-konform!
- ↪ GCP-konforme elektronische Archivierung von Patientenakten ist möglich
- ↪ Wer zusätzlich mikroverfilmt und/oder die Papieroriginale aufbewahrt, vertraut seinen eigenen Prozessen nicht
- ↪ die Schnittmenge zwischen unterschiedlichen QM-Konzepten ist groß



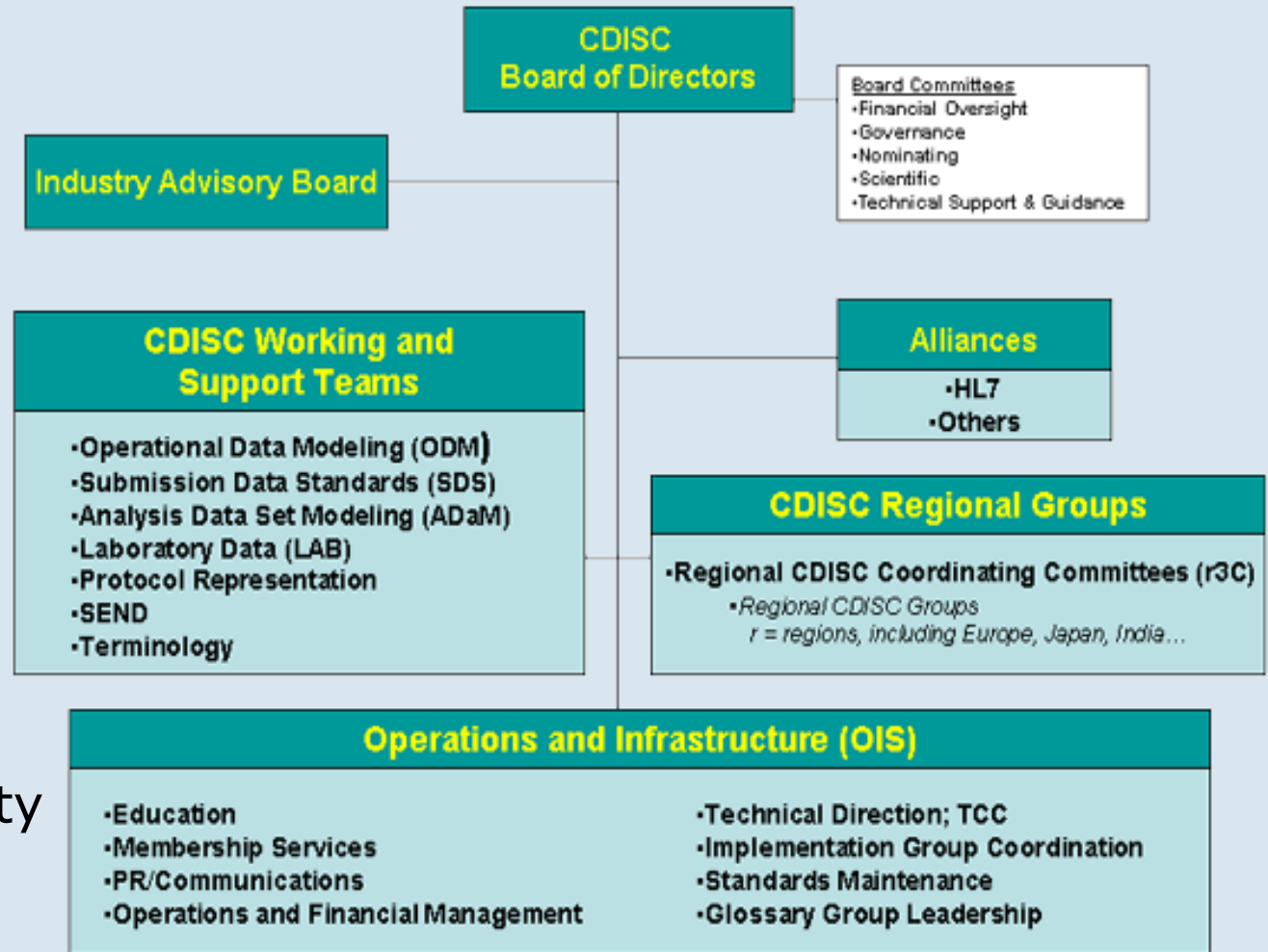
PERSPEKTIVE DER DATENARCHIVIERUNG VON KLINISCHEN STUDIEN

Was ist CDISC?



Organisation des
(C)linical
(D)ata
(I)nterchange
(S)tandards
(C)onsortiums

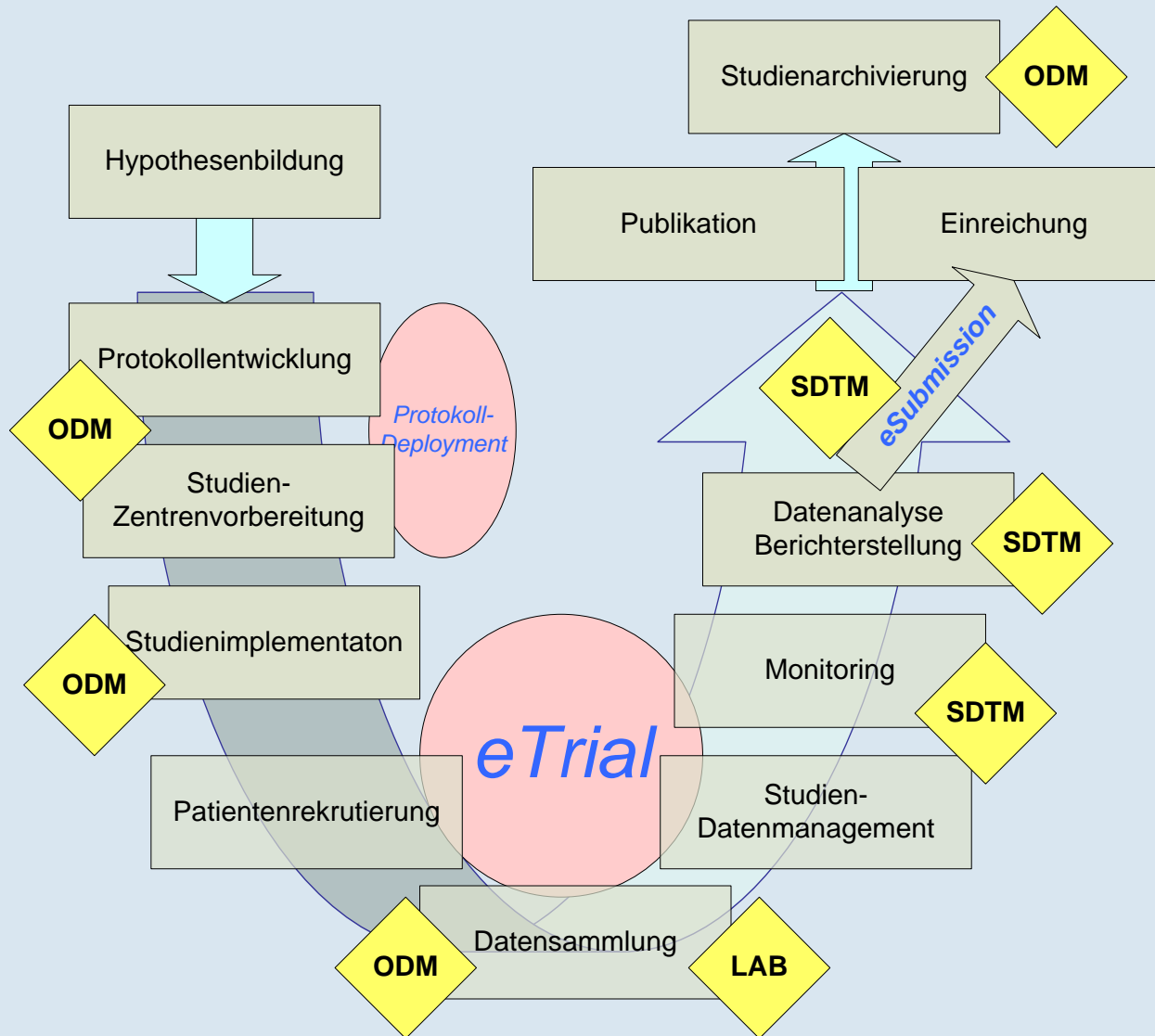
oder (neu)

(C)linical
(D)evelopment
(I)nteroperability
(S)tandards
(C)onsortium



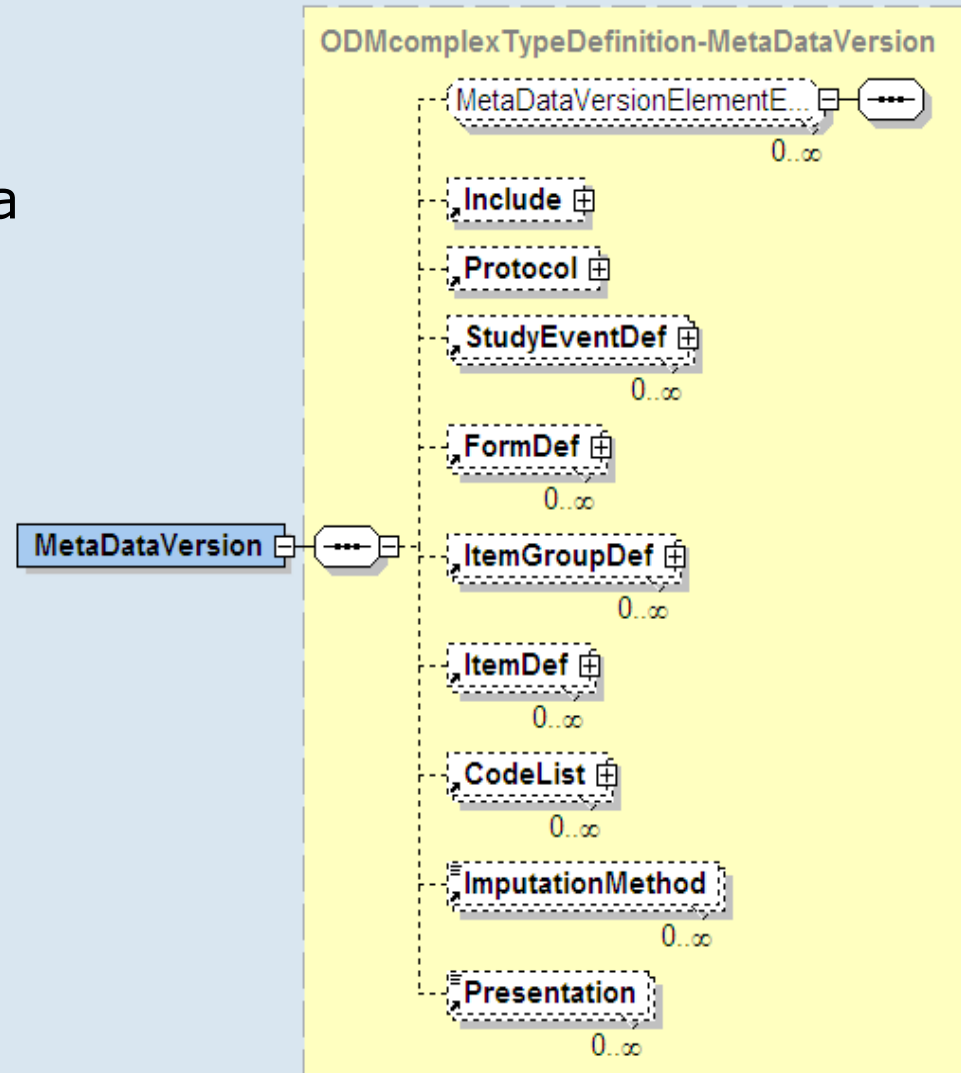
- ↪ Clinical Data Interchange Standards Consortium
- ↪ 2000 gegründet
- ↪ Nicht-kommerzielle Organisation mit freiwilliger Mitarbeit
- ↪ Aktuell mehr als 250 Industriemitglieder
(Pharma-Unternehmen, CROs, Softwarehersteller, TMF)
- ↪ Quasi gesetzlich vorgeschriebene Standards für Arzneimittel-
Zulassungsanträge in USA (FDA), ebenfalls Interesse der
europäischen, japanischen und chinesischen
Zulassungsbehörden
- ↪ Europ. Zweig: E3C
- ↪ User Groups

- ↪ **Operational Data Model (ODM, V. 1.3.1)**
 - ↪ XML-basiert, einheitl. Format für Metadaten und Daten
- ↪ **Study Data Tabulation Model (SDTM, V. 1.3)**
 - ↪ tabellarisch (SAS), inhaltliche Definition der Daten
- ↪ **Analysis Dataset Model (ADaM, V. 2.1)**
 - ↪ freies tabellarisches Format mit standardisierter Beschreibung
- ↪ **Laboratory Data Model (LAB, V. 1.0.1)**
 - ↪ Metamodell für Labordaten, Implementierung in ODM, HL7, SDTM
- ↪ **Standard for Exchange of Non-clinical Data (SEND, V. 3.0)**
 - ↪ Standardisierung präklinischer Daten
- ↪ **Case Report Tabulation Data Definition Specification (CRT-DDS, V. 1.0)**
 - ↪ Beschreibung der Einreichungsdaten (**define.XML**, V. 1.0)
- ↪ **Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH, V. 1.1)** 
 - ↪ Standardisierte Case Report Forms (CRFs)
- ↪ **Protocol Representation Group (PRG) / Model (PRM, V1.0)**
 - ↪ Standardisierung für Studienprotokolle (WHO) und Trial-Design
- ↪ **Controlled Terminology (CDISC/NCI CT, V. 2)**
 - ↪ für SDTM und LAB, im Enterprise Vocabulary Service (EVS) des NCI 
- ↪ **Biomedical Research Integrated Domain Group – Model (BRIDG, V. 3.1)**
 - ↪ Entwicklung (kooperativ mit HL7 RCRIM, NIH/NCI, FDA; HDF-basiert) zur Vereinheitlichung der CDISC-Standards sowie von HL7 RIM und CDISC ODM



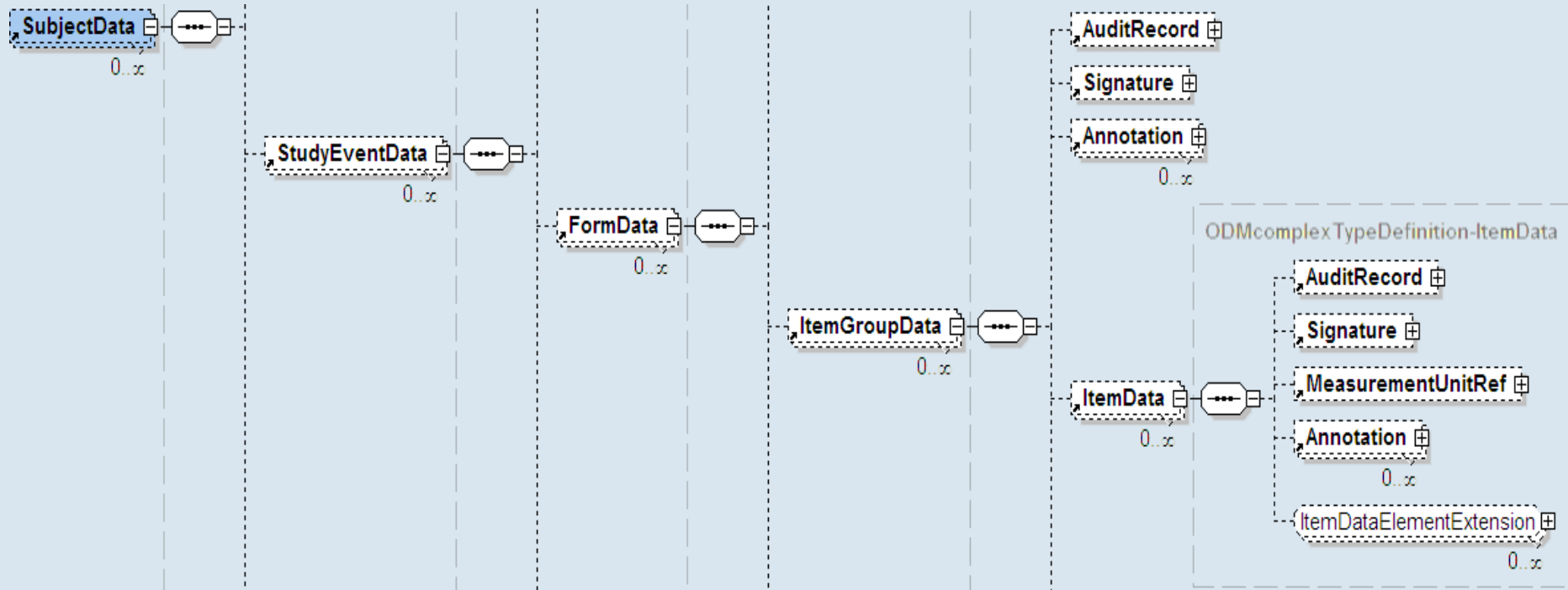
ODM

- ↪ XML-basiert (XML-Schema vorhanden)
- ↪ definiert Metadaten



ODM

↪ definiert Studiendaten



CDISC-ODM – Anwendungsfälle

- ↪ Ersetzen eines veralteten ("legacy") Studiensoftwaresystems
- ↪ **Plattform- und Software-unabhängige Archivierung kompletter Studien**
- ↪ Änderung einer produktiven Datenbank
- ↪ Studiensimulation
- ↪ Nachspielbarkeit von archivierten Studien, inclusive Audit Trail (↔ FDA !!)
- ↪ Ansicht und Bearbeitung archivierter Studien, studienübergreifende Ansichten

↪ CDISC ODM ist XML-basiert !

- ↪ herstellerunabhängig, offen + frei, „selbstzeichnend“
- ↪ transformierbar in andere Formate (xsl-transformation)
- ↪ einfacher Ex- und Import in Datenbanken
- ↪ signierfähig durch elektron. Signaturen (ds:signature)

↪ Verschiedene Dateien können zusammen archiviert werden:

- ↪ Metadata ODM XML (annotiertes CRF, blank CRF, ...) in sämtlichen Versionen (wg. Protokoll-Amendments)
- ↪ Snapshot ODM XML Datei (letzter Stand der CRF-Daten bei Studienabschluss)
- ↪ Transactional ODM XML (Daten inkl. vorheriger Versionen, Audit Trail Records, Signature Records, Administrative Daten (User und Zentren), etc.
- ↪ PDF-Versionen aller obiger Dateien für einfache Sichtung

↪ Gesamtarchiv + Archiv pro Prüfzentrum

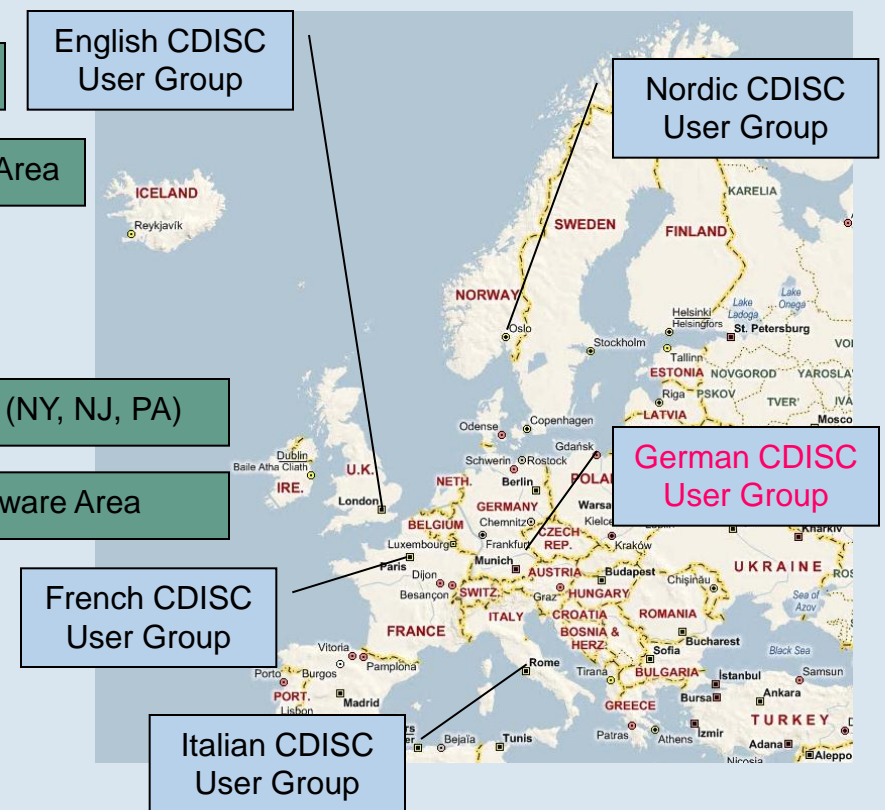
↪ Aktuell keine Implementierungen in Deutschland zur Archivierung.

↪ **Hinweis: Analogie zu HL7 CDA in elektron. Patientenakten !!**

US User Groups



European User Groups





Ziele

- ↪ offen für alle Anwender und Entwickler von CDISC-Standards
- ↪ breiter Erfahrungs- und Wissensaustausch zur Anwendung der CDISC-Standards
- ↪ Informationsaustausch mit anderen User Groups
- ↪ Informationsaustausch mit den Gremien und Entwicklungsgruppen von CDISC
- ↪ Workstreams zu einzelnen Standards/Themen

Organisation



- ↪ Executive Committee
 - ↪ Elke Sennewald ([INCRResearch](#)), Chair + zuständig für ADaM
 - ↪ Kurt Hellstern ([Hands-on](#)), zuständig für SDTM
 - ↪ Jozef Aerts ([XML4Pharma](#)), zuständig für ODM
 - ↪ Monika Kawohl ([Accovion](#)), zuständig für define.xml
 - ↪ Sebastian C. Semler ([TMF](#)), Admin. + zuständig für Organisationsunterstützung und Schnittstellen zu anderen Standardisierungsgremien
- ↪ Portal für User Groups unter www.cdisc.org

Historie

- ↪ Beschluss zur Gründung Europäischer User Groups im Rahmen der CDISC 2007 European Interchange in Montreux im April 2007
- ↪ 1. Meeting – 15.09.2007 (Berlin, TMF)
- ↪ seither:
jährlich 2-3 Treffen der User Group, einmal davon im Rahmen der jährlichen CDISC EU Interchange; insges. 13 Meeting

AKTIVITÄTEN DER TMF ZUR ELEKTRONISCHEN ARCHIVIERUNG

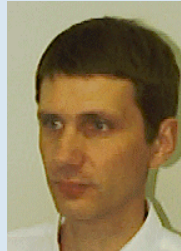
- ↪ Projekt eArchivierung (2007-2009), TMF-finanziert
 - ↪ AP 0: Arbeitsprozesse der Archivierung
 - ↪ AP 1: Rechtliche Rahmenbedingungen (2 Rechtsgutachten!)
 - ↪ AP 2: XML als neues Archivformat
 - ↪ AP 3: CDISC-Format für die Archivierung
 - ↪ AP 4: Konventionelle Formate
 - ↪ AP 5: Wirtschaftlichkeitsanalyse
 - ↪ AP 6: Beurteilung, Handlungsempfehlungen
- ↪ Mitwirkung am GMDS-Leitfaden zur elektronischen Archivierung (2006f.)
- ↪ Workshop zur Langzeitarchivierung von medizin.Forschungsdaten (2010)
- ↪ DFG-gefördertes Projekt (2011-12):
Langzeitarchivierung biomedizinischer Forschungsdaten (LABIMI/F)
(Federführung: Abt. MI Univ. Göttingen)
- ↪ Beratung v. Universitätsklinikum zur GCP-konformen Archivierung (2010/11)
- ↪ Abschlussworkshop eArchivierung + Exkursion zu einem Scan- und Archivierungsdienstleister (18./19.01.2012)
- ↪ Eckpunktepapier – gemeinsam mit KKS, GDMS, BfArM (2011/12)

http://www.tmf-ev.de/Themen/Projekte/V042_01_eArchivierung.aspx

<http://www.tmf-ev.de/Mitglieder/Mitgliederportr%C3%A4ts/ArticleType/ArticleView/ArticleID/1080/PageID/1049.aspx>

- ↳ Vorbereitung der Verbünde auf eine einheitliche, Standard-basierte Archivierung ihrer Forschungsdokumente
- ↳ Erarbeitung einer nachhaltigen und langfristigen Lösung unter Berücksichtigung der verschiedenen Aspekte der Archivierungsproblematik

- AP 0: Arbeitsprozesse der Archivierung
- AP 1: Rechtliche Rahmenbedingungen
- AP 2: XML als neues Archivformat
- AP 3: CDISC-Format für die Archivierung
- AP 4: Konventionelle Formate
- AP 5: Wirtschaftlichkeitsanalyse
- AP 6: Beurteilung, Handlungsempfehlungen
- APXs: begleitende Arbeitspakete

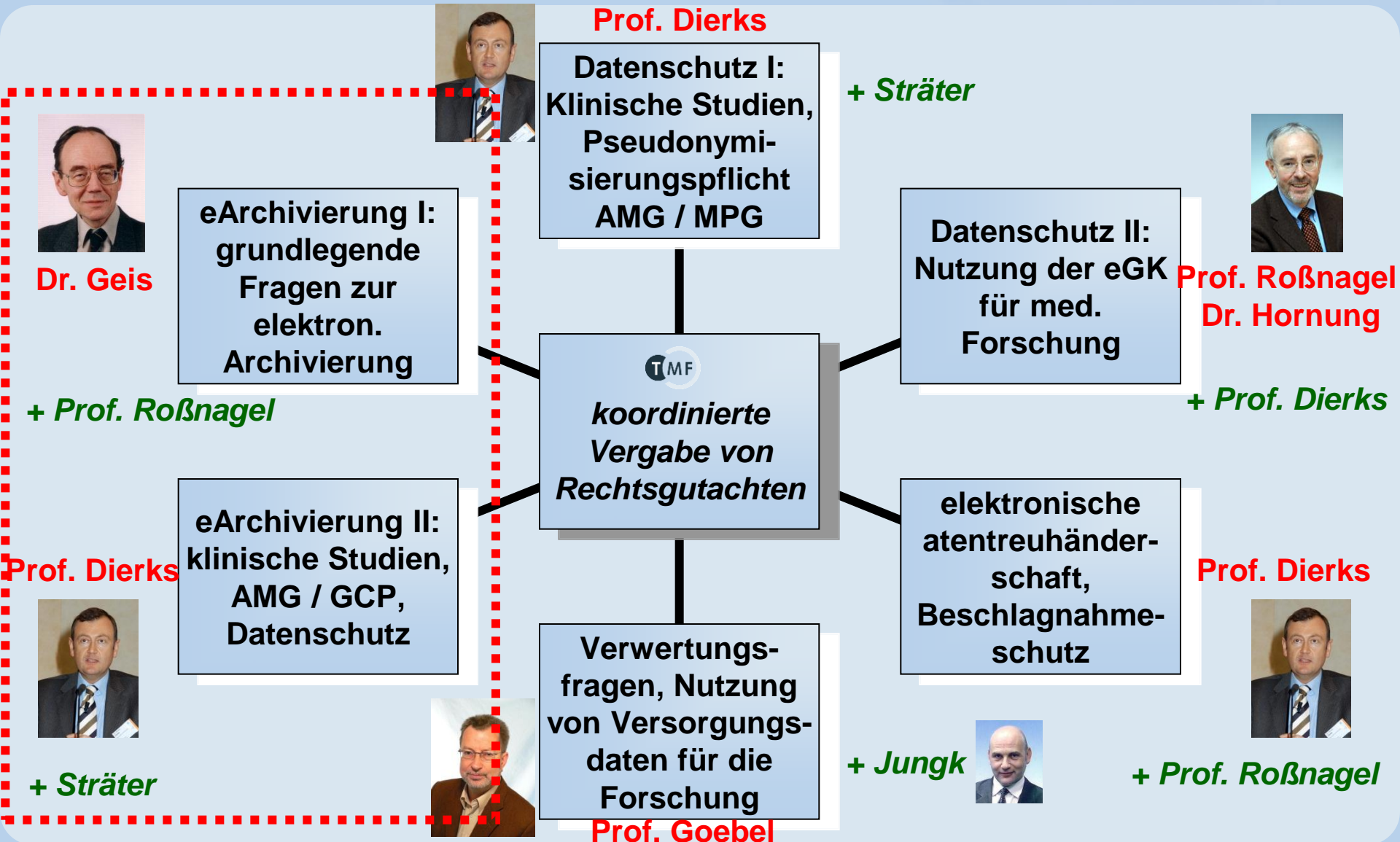


- ↪ welche rechtlichen Verpflichtungen ?
- ↪ welche funktionalen Anforderungen ?
- ↪ Schwerpunkt klinische Studien
(AMG, MPG, Non-AMG-Non-MPG)
- ↪ Problematik der Datenarchivierung
(Formate, Standardisierung,
Anwendungen für Archive strukturierter Daten)
- ↪ Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen
 - ↪ Papier vs. elektronisch
 - ↪ lokal vs. zentralisiert
 - ↪ Archivdienst, Scan-Dienstleistung
- ↪ Integration in Archive der Universitätsklinik
 - ↪ GCP-konforme Archivierung von Patientenakten
- ↪ Handlungsempfehlung / übergeordnete Services





Teilprojekt Rechtsfragen: 2 Gutachten & Reviews (eingebettet in "Sammelgutachtenvergabe" der TMF)



Acknowledgment:

An der Erarbeitung der präsentierten Inhalten waren viele Personen beteiligt – die Gutachter und Projektmitarbeiter des Projekts eArchivierung der TMF (insbes. W. Kuchinke/Düsseldorf), über viele Jahre die GMDS AG AKU (Ltg. Prof. Schmücker), sowie hinsichtlich der GCP-Auditierung die Uniklinik Tübingen, Auditorin R. Hattemer-Apostel (Verdandi) sowie insbesondere Mathias Freudigmann (TMF).

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Weitere Informationen:

<http://www.tmf-ev.de/>