

# **eArchivierung von Studienunterlagen – Strategien und Erfahrungen**

Elektronische Archivierung von Patienten- und Forschungs-  
unterlagen: Technik, Prozesse, Standards  
Berlin, 18.-19.1.2012

W. Kuchinke, KKS Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf



# Ausgangspunkt: Archivierung in der klinischen Forschung

- In der klinischen Forschung bedeutet Archivierung die lang dauernde Aufbewahrung der **Studiendokumentation** nach der Beendigung oder dem Abbruch der klinischen Studie
- Zur Zeit noch überwiegend papierbasiert, stellt sie zunehmend eine Herausforderung für die Forschung dar
- durch den Einsatz von **EDC-Systemen** (Electronic Data Capture) fallen mehr und mehr Daten bereits bei ihrer Erfassung in klinischen Prüfungen in digitaler Form anfallen
- **konkurrierende Standards** und kurze Lebenszyklen der eingesetzten Technologien machen es notwendig, langfristige Konzepte zur digitalen Archivierung zu erarbeiten



# Erfahrungen mit der Archivierung im KKS

- KKS kann **Sponsoraufgaben** in der klinischen Forschung übernehmen (Archivierungsverantwortung)
- Archivierung von Studienunterlagen
- Überwiegend papierbasierte Archivierung
- Vorbereitung zur **elektronischen Archivierung**
- Harmonisierte **SOP** zur Archivierung von Studienunterlagen
  - SP04-H Investigator Site File (ISF)
  - SP03-H Trial Master File
    - Berücksichtigung der Digitalisierung von Dokumenten
    - Definition von Dokumenten mit Unterschrift
  - GE02-H Archivierung von Unterlagen aus klinischen Prüfungen



# Erfahrungen mit der Archivierung

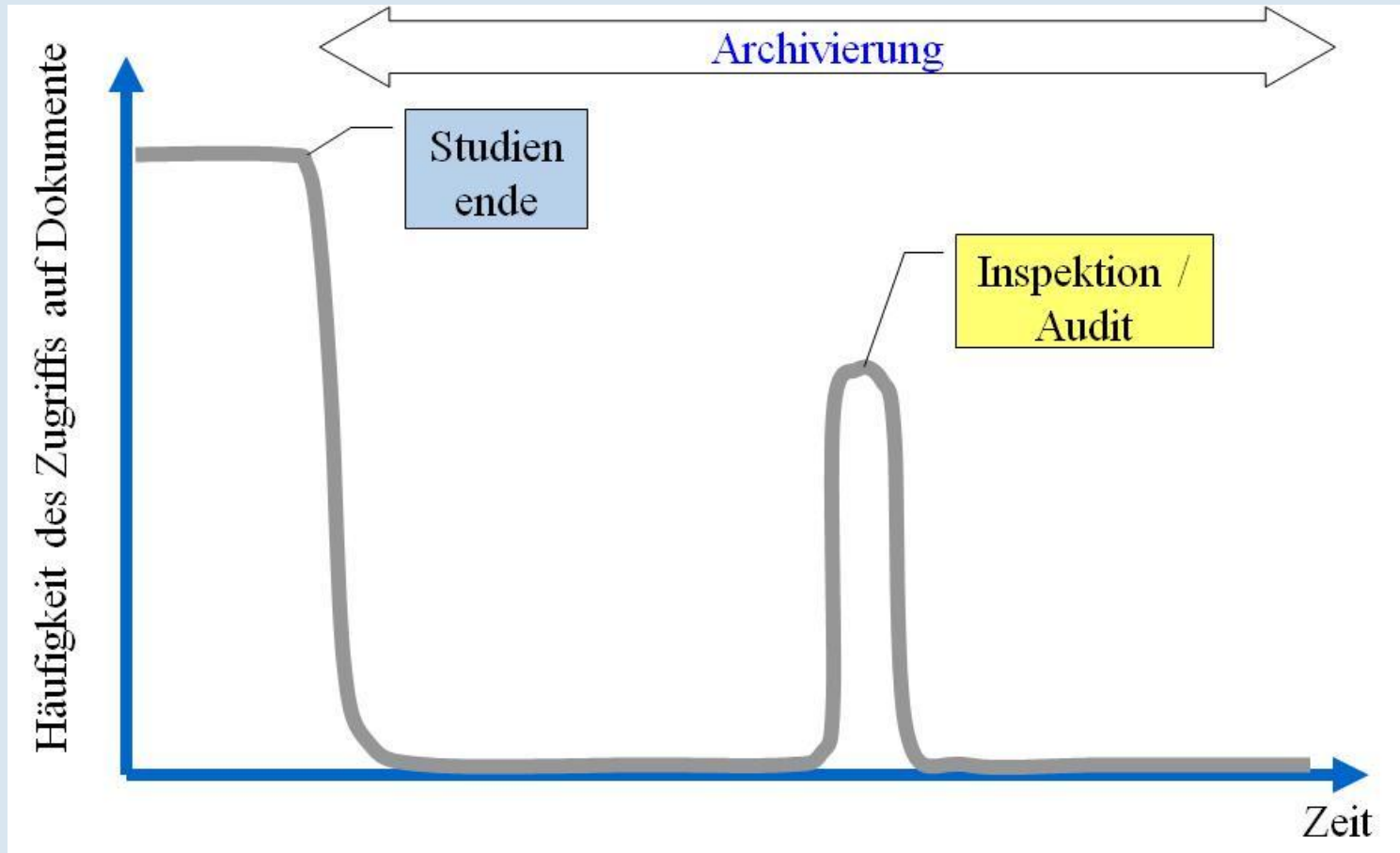
- **GCP-konforme** Archivierung
  - Aufwendiges Führen des Trial Master Files
  - Validierung von Archivierungssystemen
  - Archivierung von Dokumenten und klinischen Studiendaten
- Einsatz von **EDC-Systemen**, Export von Studiendaten
- Einsatz von **Dokumentenmanagementsystemen**, hybride Archivierung
- Archivierung von Studiendokumenten in ECRIN-Studien
- Pläne zum ersetzenden Scannen von Studiendokumenten



# KKS SOP zum Archivierung von Unterlagen aus klinischen Prüfungen (GE02-H)

- Anforderungen an ein Archiv
- Aufgaben des Archivierungsbeauftragten
- Zusammenarbeit mit einem externen Archiv
- Archivierungsprozesse

# Dokumenten Life Cycle für die Studienarchivierung





# Ziel des Projektes „eArchivierung“ der TMF e.V.

- Vorbereitung der Forschungsverbände auf eine **einheitliche Standard basierte Archivierung** ihrer Forschungsdokumente
- Rechtliche Anforderungen an die eArchivierung
- Erarbeitung eines **Konzepts** für die Archivierung unter Berücksichtigung einer einheitlichen XML-Archivierung und von CDISC als Standard
- Standardbasierte Archivierung
- Basierend auf einer Machbarkeits- und Wirtschaftlichkeits-untersuchung werden **Handlungsempfehlungen** erarbeitet und bereitgestellt



# Das CDISC-basierte Archivierungskonzept (1)

- Berücksichtigung der **gesamten Studiendokumentation** und der Studiendatenbank
- die Studiendaten werden in **ODM** aus dem EDC-System (CDMS) exportiert und in einem Studiendatenbankarchiv gespeichert
- Berücksichtigung des „CDISC Healthcare Link“
- Über den **SDTM-Wandler (SW)** können ODM Daten in **SDTM** transformiert werden und ein Data Warehouse füllen
- Die TMF-Dokumente werden einheitlich aus dem Dokumentenmanagement-System in **PDF/A** konvertiert und in einem eigenen Dokumentenarchiv gespeichert

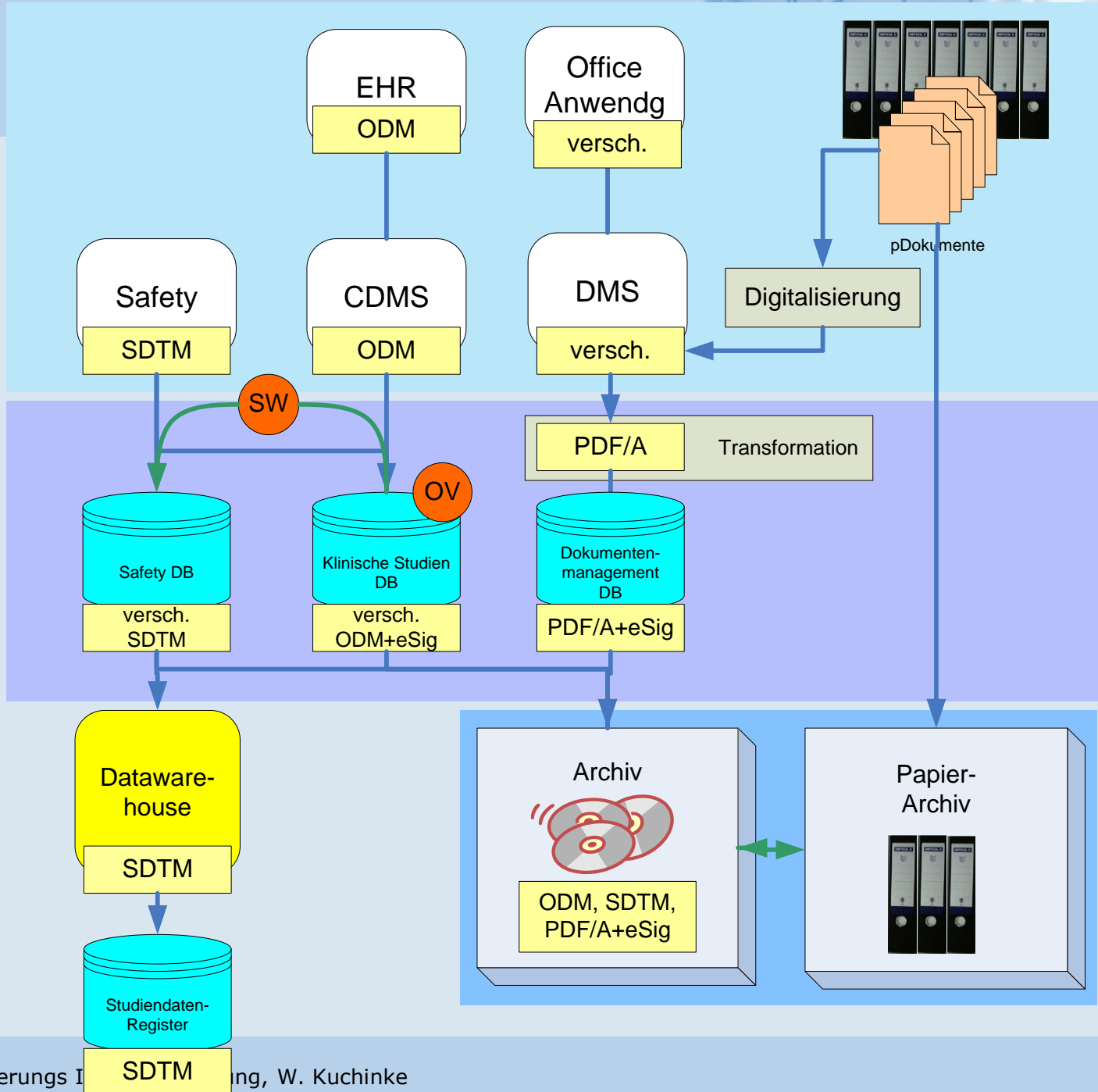


- Sowohl die ODM-Datei als auch die PDF-Dokumente können über eine **qualifizierte Signatur** gesichert werden
- aus dem **Data Warehouse** heraus kann ein **Studiendatenregister** mit relevanten Studiendaten gefüllt werden (Transparenz)
- Möglichkeit, dass die ODM-Datei und die PDF-Dokumente mit einer **qualifizierten Signatur** oder einem Zeitstempel versehen werden
- Möglichkeit des Einscannens der Studiendokumente durch **Dienstleister / zentrale Archivierung**



# Das CDISC-basierte Archivierungskonzept (3)

- die archivierten Dokumenten können durch **Links** zwischen entsprechenden ODM oder SDTM-Elementen und den PDF-Seiten (z.B. CRF) zu verknüpft werden, z.B. URL/URIs, XLink
  - Dies kann bei der Vorbereitung zur Archivierung automatisch geschehen
- in das Archiv wird der **ODM-Viewer**, zur einfachen Betrachtung von ODM der Studiendatei eingebunden
- durch Archivierung in einer nativen **XML-Datenbank** stehen weitere XML-Tools zur Verfügung, wie z.B. XQuery
- für die Langzeitarchivierung ist es eher **unökonomisch** die Dokumente und Daten in einem eigenen System zu halten. Deshalb wird der TMF auf CD/DVD oder auf Band gespeichert





# Empfehlungen für eine Standardbasierte Studienarchivierung (1)

- Die konsequente Etablierung von **eTMFs** wird empfohlen. Die Vorteile der Erstellung eines eTMF für das Dokumentenmanagement in klinischen Studien und die Zusammenführung zum archivierbaren TMF sind enorm, insbesondere für große multizentrische Studien
- Es lohnt sich wirtschaftlich nicht ein großes Archivierungssystem anzuschaffen
- Das Archivsystem muss die **Fälschungssicherheit** aller Daten und Dokumente gewährleisten
- Es empfiehlt sich den eTMF als **PDF/A** und die Studien-datenbank in **CDISC ODM** zu archivieren
- Dazu müssen die **EDC-Systeme ODM** exportieren können. Die eCRFs werden als PDF archiviert (konservieren der Präsentationsebene). Aus den **Dokumenten-managementsystemen** sollten alle Dokumente als **PDF/A** exportiert werden.

# Empfehlungen für eine Standard-basierte Studienarchivierung (2)

- **Links** (Verweise) zwischen entsprechenden ODM oder SDTM-Elementen und PDF-Seiten (z.B. CRF) ermöglichen
- **elektronische Signatur** von ODM und PDF-Dokumenten
- nach Beendigung der Studie werden Papierdokumente digitalisiert.
  - externer Scan-Service
  - Scan Service garantiert die Qualität der Digitalisierung
  - die eingescannte Dokumente werden mit den Dokumenten des Dokumentenmanagementsystems zusammengeführt
- Aufbau eines **eTMF-Systems**
- Einsatz elektronischer Signaturen schon bei Erstellung der Dokumente (**Identitätsmanagement**)

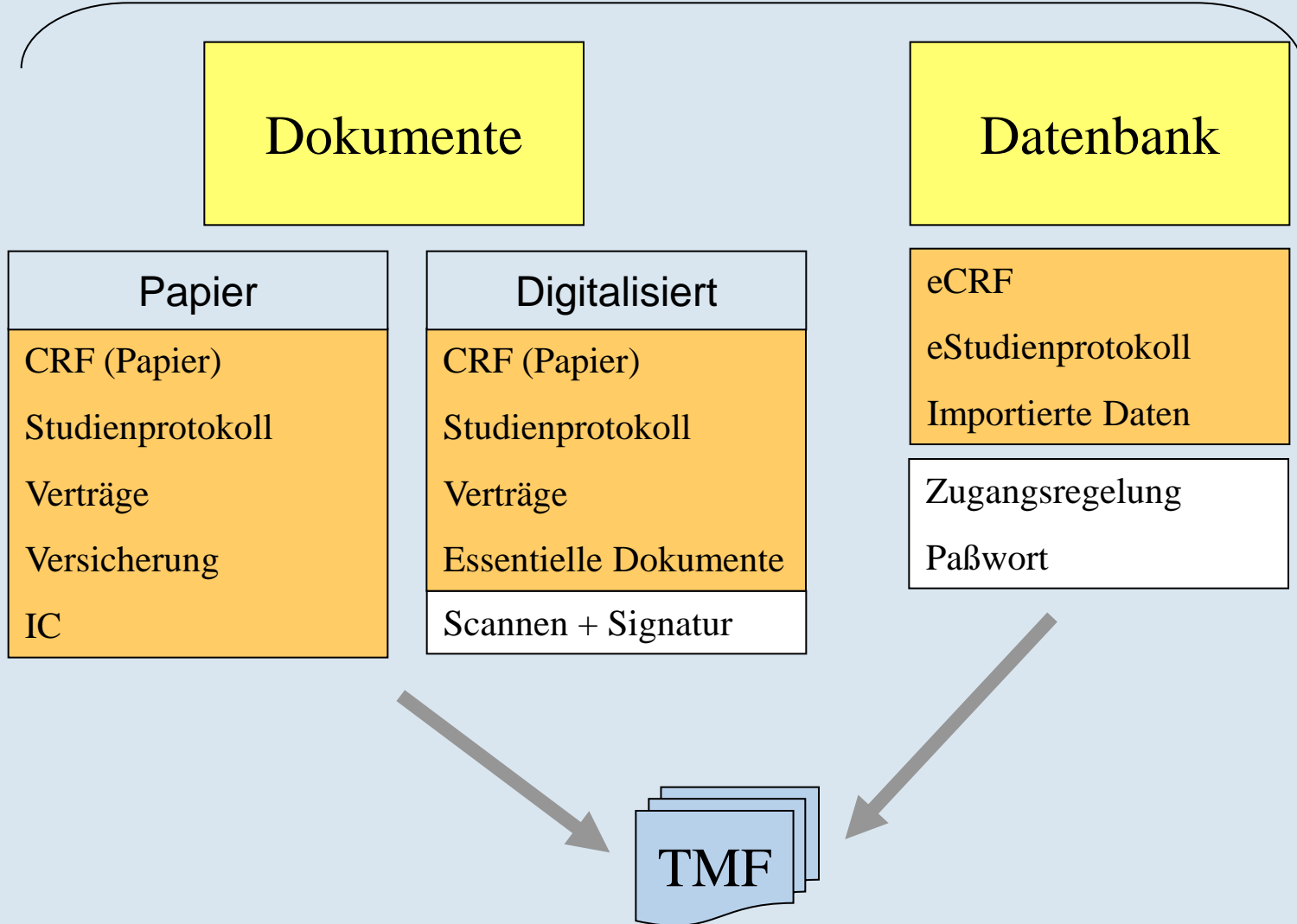


# Ablauf der Studienarchivierung

- Archivierung der gesamten **essentiellen Dokumente** inklusive der Studiendatenbank (Good Clinical Practice, GCP)
- zwei grundlegende Aspekte: die Archivierung der wesentlichen Dokumente, die noch überwiegend als Papier vorliegen, im
  - „**Trial Master File**“ (TMF) beim Sponsor, „**Trial Center File**“ (TCF) beim koord. Studienzentrum, „**Investigator Site File**“ (ISF) beim Prüfarzt
  - Archivierung der **Studiendatenbank** (im TMF)
- Frage stellt sich: ob die Erstellung **elektronischer Dokumente** und der Einsatz von **Datenstandards** die Möglichkeit der Archivierung von TMF (ISF) und Studiendatenbank vereinfachen kann

# Die zwei Komponenten des Trial Master Files

## Klinische Studie





# Komplexheit des Aufbaus von TMFs: Untersuchung von drei beispielhaften TMFs

- TMF für große Studie (G), kleine Studie (K), mittlere Studie (M)
- **Summe** (Anzahl Seiten), 4213 (G), 5224 (K), 5062 (M)
  - K: beinhaltet etwa 1400 Seiten ausgefüllte CRFs (Case Report Forms = Erfassungsbögen), die beiden anderen Studien benutzen elektronische CRFs
  - die Anzahl der Erfassungsbögen kann einen großen Teil der Dokumentation einer klinischen Studie ausmachen, da sie mit der Anzahl der Patienten steigt (Papier-CRF).
    - eCRFs werden als Teil der Studiendatenbank archiviert
- **Beispielstudien**: M (7 Zentren, 40 Patienten, 65 S CRF), K (4 Zentren, 40 Patienten, 34 S CRF), G (17 Zentren, 142 Patienten, 23 S CRF)



# Übersicht: Inhalt des TMF mit großer Anzahl an studienrelevanten Doks

| Ver. 3f          |    | Matrix für Dokumentenanalyse für den Trial Master File für klinische Studien       |  |                                      |   |                                     |   |                                       |  |
|------------------|----|--|--|--------------------------------------|---|-------------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| Gliederungsebene |    |  |  |                                      |   |                                     |   |                                       |  |
| D                | 1  | 4  |  | Kleine Studie                        |   | Mittlere Studie                     |   | Große Studie                          |  |
|                  |    |  |  | K: 4 Zentren, 40 Patienten, CRF 34 S |   | M: 7 Zentren, 40 Patienten, 65S CRF |   | G: 17 Zentren, 142 Patienten, CRF 29S |  |
|                  |    |  |  | Original-Notizen                     |   | Original-Notizen                    |   | Original-Notizen                      |  |
|                  |    |  |  | Summe K                              |   | Summe M                             |   | Summe G                               |  |
|                  |    |  |  | 5.133                                |   | 4.591                               |   |                                       |  |
| 7                |    | Studiendokumente - Teil I - Studienplanung   |  | 1.272                                |   | 1.555                               |   |                                       |  |
| 10               | 29 | Studienteam und KKS Personal   |  | 0                                    | Brief 1S (1Sig), eMail 39S (12xhandNot, 8xAn      | 40                                  | Inhalt-Liste 14S; Brief 1S, 1Sig; Brief 2S, 1Sig  |                                       |  |
| 11               | 30 | Auftraggeber, Förderer   | Email-Ausdruck 1S, handschr. Not.; Email-A     | 42                                   | Fax 1S, Brief 1S, eMail 40S (4x 3seitig gehefte   | 70                                  | Vertrag-Kopie 9S geheft, Vertrag-Kop 10S, N       |                                       |  |
| 12               | 30 | Auftraggeber, Förderer   | Email-Ausdruck 2S, handschrift Not., gehef     | 22                                   |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 13               | 30 | Auftraggeber, Förderer   | Fax-Kopie 1S, mit gelber Notiz (Sticker); Em   | 13                                   |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 14               | 30 | Auftraggeber, Förderer   | Email-Ausdruck 1S; Email-Ausdruck 1S; Em       | 25                                   |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 15               | 30 | Auftraggeber, Förderer   | Email-Ausdruck 3S, geheftet; Email-Ausdruc     | 28                                   |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 16               | 30 | Auftraggeber, Förderer   | Liste 1S; Email-Ausdruck 1S; Email-Ausdruc     | 20                                   |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 17               | 31 | potentiellen Prüzzentren   | Anzeige Prüfung 6S, handschr. Not., geheft     | 8                                    | eMail 10S (2xAnh mehrseit: 1x2S geheftet)         | 12                                  |   |                                       |  |
| 18               | 31 | potentiellen Prüzzentren   |  | 0                                    | eMail 28S (4xhandNot, Anh: 3xmehrseit, 1x3        | 29                                  |   |                                       |  |
| 19               | 32 | Sonstige   | Inhalt TMF gesamt 8S; Inhalt TMF Teil II 3S;   | 44                                   | Inhalt TMF gesamt 9S, Inhalt TMF Teil2 3S; N      | 74                                  | eMail 2S, Sticker mit Sig.; eMail 1S; eMail 1S;   |                                       |  |
| 20               | 32 | Sonstige   |  | 0                                    | Apotheke: eMail 6S, 4S geheftet; Behörde: Fax     | 73                                  |   |                                       |  |
| 21               |    |  |  |                                      |   |                                     |   |                                       |  |
| 22               | 33 | Entwürfe/Drafts (Studiendokumente, Prü   | Liste 4S; Liste 3S, handschr. Not.; Kalkulatio | 88                                   | Draft: 4S, 1x4S (1xhandNot); Inhaltsverzeichn     | 538                                 | Liste 3S, Not, geheft; Liste 1S, Not, beidseit; A |                                       |  |
| 23               | 33 | Entwürfe/Drafts (Studiendokumente, Prü   | Literatur 10S, geheftet, handschr. Not farbig  | 172                                  | 1xProtokoll-Draft 48S, Anhang Fax 2S, hands       | 138                                 | Liste 1S, farbig, Not rückseit; Tabelle 3S, farbi |                                       |  |
| 24               | 33 | Entwürfe/Drafts (Studiendokumente, Prü   | Prüfplan-Draft 83S, handschr. Not., Hefstre    | 325                                  | Patienteninfo 9S, handschr. Not., geheft.; CRF    | 241                                 | Vertr 12S, geheft; Vertr 8S, Not, geheft; Vertr   |                                       |  |
| 25               | 33 | Entwürfe/Drafts (Studiendokumente, Prü   | Prüfplan-Draft 50S, handschr. Not., Hefstre    | 481                                  | Untersuchungsprotokoll 15S, Anhang 1S Taba        | 338                                 | Sponsorenpflichten 2S, Anhang 1S, 3Sig, geh       |                                       |  |
| 26               |    |  |  |                                      |   |                                     |   |                                       |  |
| 27               | 34 | Protokolle von Sitzungen, Telefonkonferenz-gesprächen etc.                         |  | 0                                    | Alte Sponsorvereinbarung: 4S (davon Anh 2S) 2     | 6                                   | PowerP-Ausdr 31S, farbige Grafiken, Fotos, N      |                                       |  |
| 28               |    | Studiendokumente - Teil II - Essentielle Studiendokumente                          |  | 1.482                                |   | 1.696                               |   |                                       |  |
| 29               |    |  |  |                                      |   |                                     |   |                                       |  |
| 30               |    |  |  |                                      |   |                                     |   |                                       |  |
| 31               | 38 | Interne Mitarbeiter  | Inhalt TMF gesamt 8S; Liste 3S; Liste 1S; Li   | 12                                   | Inhalt TMF gesamt 9S, Inhalt TMF Teil2 3S; Re     | 16                                  | eMail 7S, gekl.; eMail 1S, eMail 1S; Liste 2S; L  |                                       |  |
| 32               | 39 | Unterschriften-/Kurzliste alle Mitarbeiter   |  | 0                                    | Liste Personen 1S                                 | 0                                   |   |                                       |  |
| 33               | 40 | Externe Mitarbeiter  |  | 0                                    | Liste Prüzzentren 2S                              | 0                                   | Notiz 1S, CV 4S 1Sig; Erklärung 1S 1Sig; List     |                                       |  |
| 34               | 41 | Liste der beteiligten Prüfarzte /-zentren inkl. zugeordnete Monitore               |  | 0                                    |   | 0                                   | Fax 8S gekl.; Liste 2S;                           |                                       |  |
| 35               | 42 | Projektplan und Verantwortlichkeitsordnung   |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 36               | 43 | SOPs und/oder SOP Listen   |  | 0                                    | SOPs (Wis) 4S, gekl., 2Sign., Plastikhülle; Use   | 24                                  |   |                                       |  |
| 37               | 44 | Lebensläufe der Studienteammitglieder  |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 38               | 46 | ggf. Autorisierungsschreiben des Sponsors  |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 39               | 47 | ggf. Originale der TMF Inhaltsverzeichnisse  |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 40               | 48 | ggf. Listen zur Verfolgung der Studiendokumentation                                |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 41               |    |  |  |                                      |   |                                     |   |                                       |  |
| 42               | 49 | Monitor Handbuch   |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 43               |    |  |  |                                      |   |                                     |   |                                       |  |
| 44               | 51 | Genehmigter und unterschriebener Prüf  | Prüfplan-Unterschriften 1S, Signat., Plastikh  | 81                                   | Prüfplan genehmigt 52S, Hefstreifen, 4Sign., 1    | 53                                  | PrüfPlan 82S                                      |                                       |  |
| 45               | 52 | Offizielle Entwürfe des Prüfplanes   | Prüfplan 84S, 4Signat., 1 Sticker, Hefstreif   | 225                                  | Trial Protokoll 52S, Hefstreifen; Pat-Info 10S, 1 | 78                                  |   |                                       |  |
| 46               | 53 | Synopsen und Kurzversionen   |  | 0                                    | Synopsis 2S, geheftet                             | 2                                   | Synopsis 10S                                      |                                       |  |
| 47               | 54 | Investigator's Brochure (IB) / Prüferinformation                                   |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 48               | 55 | Finale von der federführenden Ethikkommission genehmigte Version der Patienteninfo |  | 0                                    |   | 0                                   | Erklärung 16S, gekl.; Erklärung 16S, gekl.; Er    |                                       |  |
| 49               | 56 | Vorangegangene Versionen   |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 50               | 57 | Genehmigte Materialien (z.B. Anzeigen) zur Rekrutierung                            |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |
| 51               | 59 | Entwürfe der Rekrutierungsmaterialien  |  | 0                                    | Pat-Info, Einwilligung alt, Liste 1S              | 0                                   |   |                                       |  |
| 52               | 60 | Finale Version der CRF (z.B. als Kopie) inkl. aller Aktualisierungen               |  | 0                                    | Muster-CRFs 65S, Hefstreifen;                     | 65                                  |   |                                       |  |
| 53               | 61 | offizielle Entwürfe des CRF  |  | 0                                    |   | 0                                   |   |                                       |  |

| Bezeichnung  | Seiten-Anzahl<br>in einem TMF<br>(Mittelwert über K, M u. C) | Seiten-Anzahl<br>kumuliert | %     |
|--|--|----------------------------|-------|
| Entwürfe/Drafts (Studiendokumente, Prüfbogen, Angeboten, Verträgen etc. )    | 847  | 847                        | 18,7% |
| Vollständige Kopie der Antragsunterlagen inkl. Schriftwechsel mit den Behörd | 460  | 1.307                      | 10,1% |
| Ausgefüllte CRFs (eventuell siehe separate CRF Ordner)                       | 453  | 1.760                      | 10,0% |
| Schriftwechsel mit beteiligten Ethikkommissionen (optional)                  | 242  | 2.002                      | 5,3%  |
| Anschreiben (ggf. auch Antragsstellung und Schriftwechsel)                   | 212  | 2.214                      | 4,7%  |
| (Datenbankdateien, Dateneingabemasken, Programme)                            | 201  | 2.415                      | 4,4%  |
| Monitorberichte über Initiierung (Initiation Visit) des Prüfzentrums         | 150  | 2.565                      | 3,3%  |
| Anzeige, Änderungsanzeige und Anzeige der Beendigung der klinischen Prüfu    | 133  | 2.698                      | 2,9%  |
| Vertragliche/Finanzielle Vereinbarung (Auftraggeber und Prüfarzt)            | 103  | 2.801                      | 2,3%  |
| Offizielle Entwürfe des Prüfplanes   | 102  | 2.903                      | 2,3%  |
| Auftraggeber, Förderer   | 90   | 2.994                      | 2,0%  |
| Monitorberichte zur Beendigung der klinischen Prüfung                        | 79   | 3.073                      | 1,7%  |
| Monitorberichte (Monitoring während der klinischen Prüfung                   | 70   | 3.142                      | 1,5%  |
| Sonstige   | 66   | 3.208                      | 1,5%  |
| Versicherungsnachweise, -bedingungen zur Versicherung der Prüfungsteilnehr   | 61   | 3.270                      | 1,4%  |
| Unterlagen zum Nachweis der Eignung der Prüfer (CVs etc.)                    | 56   | 3.326                      | 1,2%  |
| Versandscheine zu Labormaterialien   | 52   | 3.378                      | 1,1%  |
| Randomisation, Doku., Programme, Test/Validierung                            | 51   | 3.429                      | 1,1%  |
| Verschiedenes  | 46   | 3.475                      | 1,0%  |
| Genehmigter und unterschriebener Prüfplan                                    | 45   | 3.519                      | 1,0%  |
| Annotated CRFs   | 42   | 3.561                      | 0,9%  |
| Studienteam  | 41   | 3.603                      | 0,9%  |

# Beispiel: Abschnitt Anzeige, Änderungsanzeige und Anzeige der Beendigung der klinischen Prüfung /der Prüfer bei lokale(n) Behörde(n) – zentrumsspezifischer Ordner

- Formular 2S 1Sig Not; Formular 2S 1Sig Not; Formular 2S 1Sig Not; Fax 1S; Fax 2S; Notiz 1S; Fax 2S; Brief-Kopie 1S; Fax 5S; Ausdr. 5S gekl; Ausdr 8S (teilweise grau hinterlegt), gekl.; Liste (EK) 4S; Fax 2S geheft; Brief-Kopie 2S geheft; Fax 2S geheft; Brief-Kopie 1S; Formular 5S 1Sig, Rückschein (DinA6) Not, 1Sig, beidseit., gekl.; Formular-K 5S gekl.;
- Fax 1S; Fax 2S; Notiz 1S; Fax 2S; Brief-Kopie 1S; Fax 5S; Ausdr. 9S gekl; Liste (EK) 4S; Fax 2S geheft; Brief-Kopie 2S geheft; Fax 2S geheft; Brief-Kopie 1S; Formular 5S 1Sig, Rückschein (DinA6) Not, 1Sig, beidseit., gekl.; Formular-K 5S gekl.; Formular 2S 1Sig Not; Formular 2S 1Sig Not; Formular 2S 1Sig Not; Formular 2S 1Sig Not; Formular 2S 1Sig Not; Brief-Kopie 1S, Brief-Kopie 2S geheft; Brief-Kopie 1S Anhang Fax 3S;

- **Electronic signature**

a computer data compilation of any symbol or series of symbols, executed, adopted, or authorized by an individual to be the legally binding equivalent of the individual's handwritten signature. [CSUCT Glossary; 21 CFR Part 11.3(7)]

- Nach **ICH-GCP E6** wird eine **Signatur** benötigt für:
  - Signature sheet
  - Studienprotokoll
  - Signed agreement between involved parties
  - Signed Informed Consent
  - Signed, dated and completed CRF

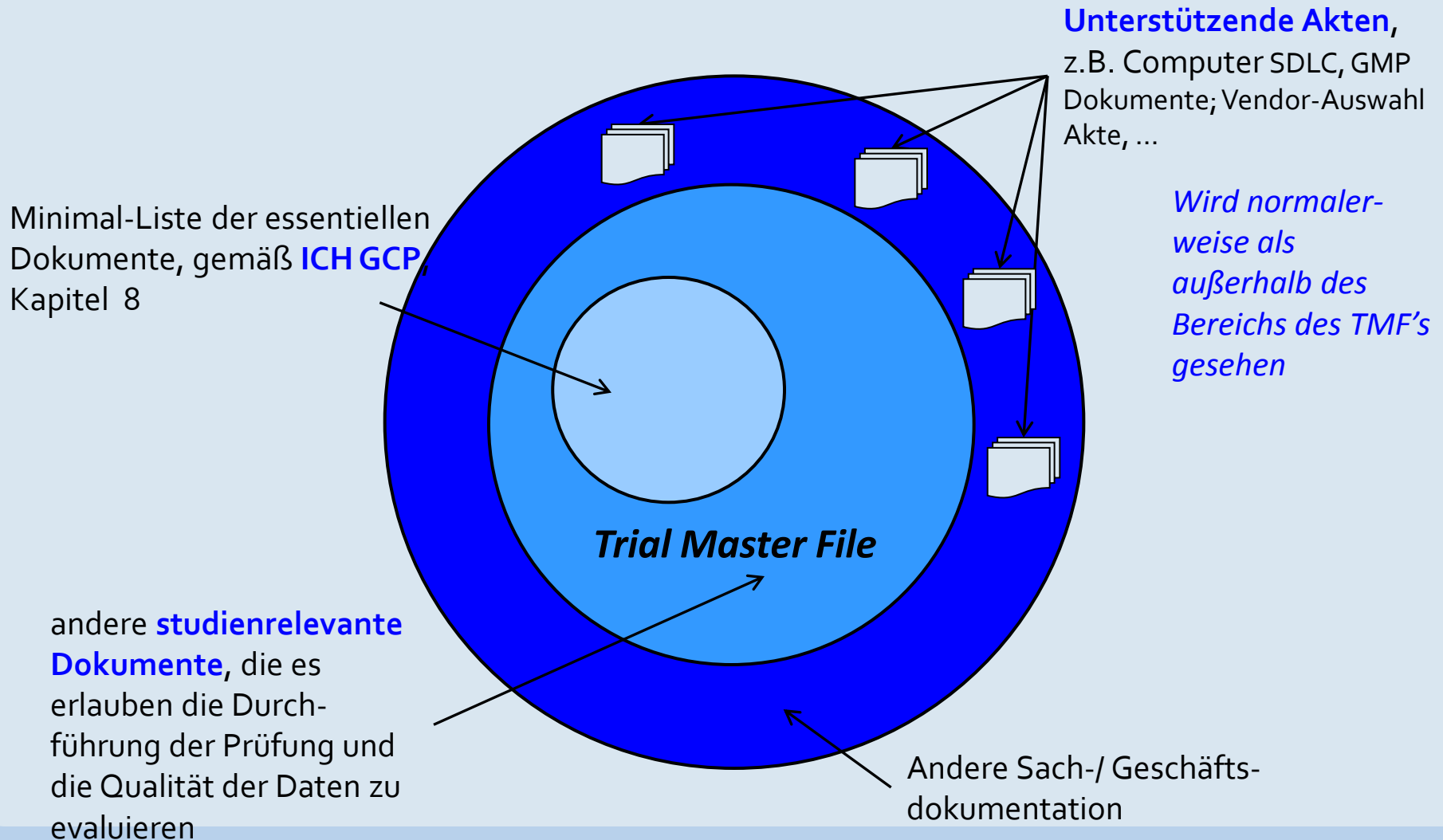


# Anzahl an Unterschriften in TMF Dokumenten

| <b>TMF-Teile:</b>   | <b>Anzahl</b> |
|---|---------------|
| <b>Studiendokumente – Teil I Studienplanung</b>                         |               |
| Korrespondenz   | 4             |
| Entwürfe, Protokolle, Sonstiges   | 1             |
| <b>Studiendokumente – Teil II Essentielle Studiendokumente</b>          |               |
| essentielle Studiendokumente  | 38            |
| <b>Studiendokumente – Teil III zentrumsspezifische Studiendokumente</b> |               |
| zentrumsspezifische Studiendokumente                                    | 36            |
| <b>Studiendokumente – Teil IV – Datenmanagement (DM)</b>                |               |
| Datenmanagement   | 7             |
| <b>Studiendokumente – Teil V Biometrie/Statistik</b>                    |               |
| Biometrie   | 4             |
| <b>Studiendokumente – Teil VI – zusätzl. Korrespondenz - Komm.</b>      |               |
| Kommunikation   | 15            |
| <b>Summe (Anzahl Seiten)</b>  | <b>105</b>    |



# Der TMF gemäß dem TMF-Referenzmodell: studienrelevante und unterstützende Doks







# Liste an Dokumente (Artefakte) im TMF-Referenzmodell

| TMF Zone            | Section                       | Artifact name                           | Alternate names                                 | Definition / Purpose   |
|---------------------|-------------------------------|---|---|--|
| 5.0 Site Management | 5.1 Site Selection            | Site Contact Details                    |   | To document contact information for primary points of contact at the site (e.g. Principal Investigator, Institution Name, Trial Coordinator, Contracts, etc).  |
| 5.0 Site Management | 5.1 Site Selection            | Confidentiality Agreement               |   | A document between the sponsor and an outside party (Investigator or Institution) that defines the terms and basic criteria to assure that the party (or parties) receiving confidential information will maintain confidentiality and will not use that information for any purpose other than that described in the Agreement. May also be present in the Clinical Trial Agreement |
| 5.0 Site Management | 5.1 Site Selection            | Feasibility Documentation               | Site Selection Documentation                    | To document site feasibility for the given protocol.   |
| 5.0 Site Management | 5.1 Site Selection            | Pre Trial Monitoring Report             | Pre-Study Visit Report<br>Site Report<br>Report |  |
| 5.0 Site Management | 5.1 Site Selection            | Sites Evaluated but not Selected        | Investigator Curriculum Vitae                   |  |
| 5.0 Site Management | 5.2 Site Set-up Documentation | Acceptance of Investigator Brochure     | IB<br>Co  |  |
| 5.0 Site Management | 5.2 Site Set-up Documentation | Protocol Signature Page                 |   |  |
| 5.0 Site Management | 5.2 Site Set-up Documentation | Protocol Amendment Signature Page       |   |  |
| 5.0 Site Management | 5.2 Site Set-up Documentation | Principal Investigator Curriculum Vitae |   |  |
| 5.0 Site Management | 5.2 Site Set-up Documentation | Other Curriculum Vitae                  |   |  |

| Artifact name                           | Core or Recommended for inclusion | ICH Code        | Artifact name in v1.0 EDM Reference Model |
|---|-----------------------------------|-----------------|---|
| Site Contact Details                    | Recommended                       |                 |   |
| Confidentiality Agreement               | Core                              | 1.16            |   |
| Feasibility Documentation               | Recommended                       |                 |   |
| Pre Trial Monitoring Report             | Core                              | 8.2.19          |   |
| Sites Evaluated but not Selected        | Recommended                       |                 |   |
| Acceptance of Investigator Brochure     | Recommended                       |                 |   |
| Protocol Signature Page                 | Core                              | 8.2.2           | Signature Page                            |
| Protocol Amendment Signature Page       | Core (if applicable)              | 8.2.2           | Signature Page                            |
| Principal Investigator Curriculum Vitae | Core                              | 8.2.10<br>8.3.5 | Investigator CV's                         |
| Other Curriculum Vitae                  | Core (if applicable)              | 8.2.10          | Investigator CV's                         |

Liste an empfohlenen und ICH-GCP relevanten Dokumenten

- alle Dokumente und Daten, die essentiell für die **Nachverfolgung** der klinischen Studie sind, inbegriffen die unter **Good Clinical Practice (GCP)** erforderlichen Signaturen
  - der TMF umfasst etwa 5000 Seiten Studiendokumente pro durchschnittliche Studie
  - die Erstellung des TMFs ist zeitaufwendig und kompliziert (sogenannte „Islands of Paper“)
  - besteht aus den zentrumspezifischen **Teilen**, dem Biometrieteil, Datenmanagementteil, etc., die für die Archivierung zusammengeführt werden müssen
- eTMF
  - Die Möglichkeit des **Zugriffs** auf die gesamte elektronische Dokumentation erleichtert einen kontinuierlichen Workflow bei der Zusammenstellung
  - Zentrale Verwaltung** aller Dokumente
  - Remotes Monitoring** der Daten und Dokument



- Aufbau eines elektronischen Trial Master Files (eTMF)
- elektronische Dokumente werden als äquivalent zu Papierdokumenten angesehen
- **Dediziertes eTMF-System** (z.B. Phlexglobal, PharmaVigilant)
  - spezielle Dokumentenmanagementsysteme, häufig inklusive Scanninglösung und OCR
  - Ablage der elektronischen Dokumente über eine besondere Ordnerstruktur
  - Metadaten müssen überwiegend mit der Hand eingegeben werden
  - Zusätzliche Funktionen: mehrere Nutzer können gleichzeitig dieselben Dokumente öffnen
  - Nachteil: bei den eTMF-Systemen spielt CDISC keine Rolle. Die essentiellen Dokumente müssen für die Dauer der Archivierung im eTMF-System gehalten werden.

- Konfiguration eines Dokumentenmanagementsystems um einen eTMF zu erstellen und zu verwalten
- entsprechende Templates, suchbare Dokumentenmetadaten, Macros, ...
- PDF/A als Archivierungsformat
- Keine Unterstützung von XML Formaten (e.g. Datenbank)
- Vorteil: Erstellen und Arbeiten mit elektronischen Dokumenten
- Von den KKS angeschafft

# Problem der rechtssicheren Studiendokumente im eTMF

- Im Bereich klinischer Studien sucht man die Anwendung der **rechtssicheren elektronischen Signatur** bisher noch vergebens
- qualifizierte **Zertifikate** gemäß digitalem SAFE-BioPharma-Standard auch in der EU (gemäß EU-Direktive 1999/93/EC für fortgeschrittene elektronische Signaturen)
- **SAFE Biopharma Initiative** zur Ermöglichung sowohl eines Identitätsmanagements als auch der elektronischen Signatur mit Zertifikat
- Trust Center können eine **Crosszertifizierung** von SAFE-BioPharma erhalten und digitale Zertifikate an Studienärzte oder Nutzer in der Pharmaindustrie ausgeben
- SAFE digitale Signaturen in **PDF-Dokumenten**
  - Adobe **LiveCycle Document Security**: Überprüfung der Authentizität von Signaturen ab Adobe Reader 7.0



# Prozeß zum Führen des eTMFs gemäß KKS-SOP (1)

- **essentiellen Studiendokumente**

- werden in die entsprechenden Teilen des pTMFs oder im Dokumentenmanagementsystem (DMS) abgelegt

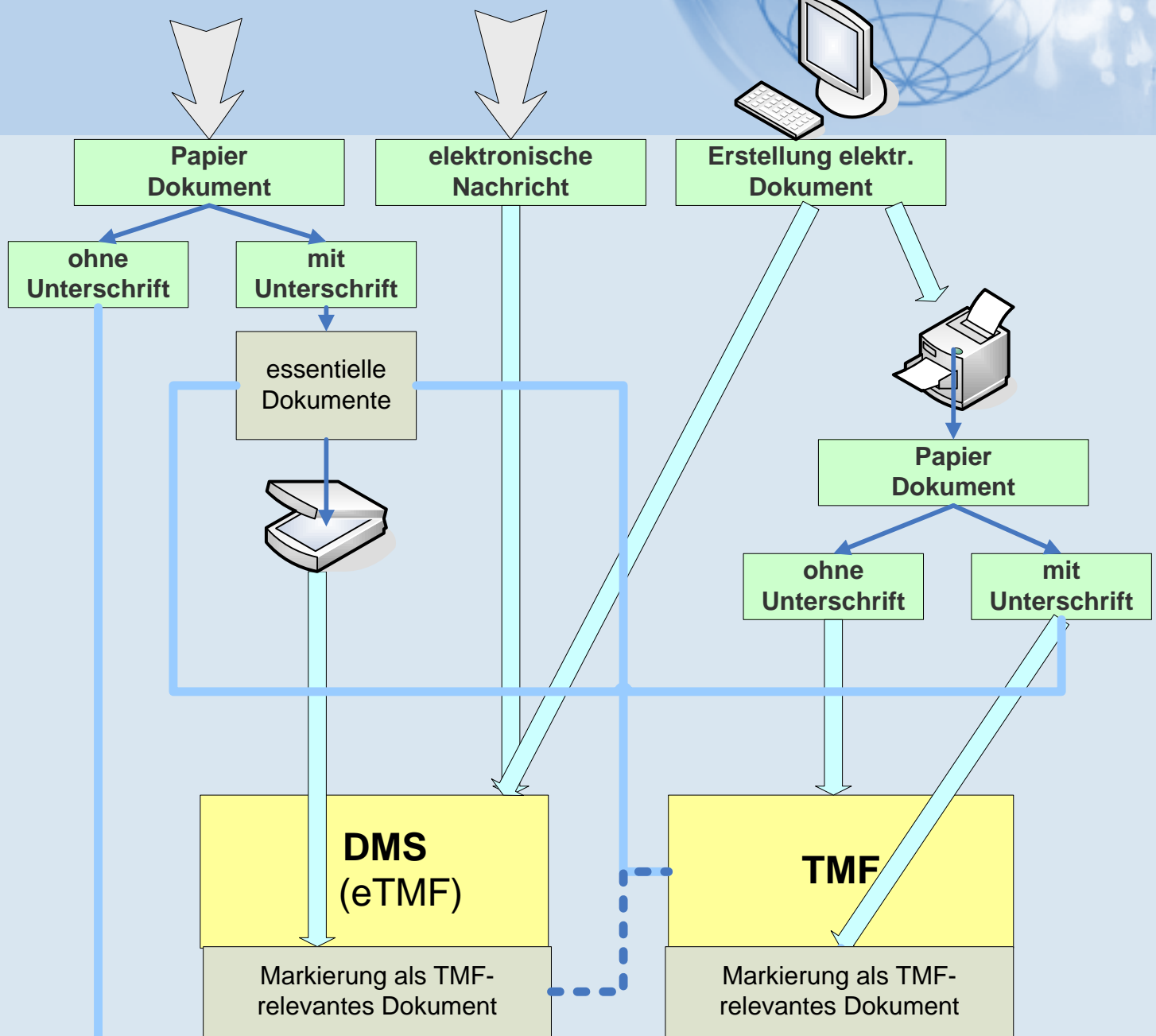
- **originale Dokumente**

- Dokumente, die eine Unterschrift tragen (z.B. unterschriebener Prüfplan, Lebensläufe, Verträge, Ethikvoten und Behördengenehmigungen)
  - Abgelegt unter der entsprechenden Rubrik im pTMF
  - gescannt und im DMS mit Kennzeichnung „TMF-relevant“ in der entsprechenden Rubrik abgelegt



# Prozeß zum Führen des eTMFs gemäß KKS-SOP (2)

- **Elektronisch erstellte Dokumente und Korrespondenz**
  - Abgelegt im DMS unter der entsprechenden Rubrik
  - markiert als „**TMF-relevante Dokumente**“
  - werden relevante, elektronisch erstellte Dokumente oder relevante Korrespondenz ausgedruckt, so werden diese datiert und abgezeichnet im entsprechenden TMF-Teil abgelegt.
- **Umfangreiche elektronische Dateien**
  - z.B. **Datenbank**, Programme, Validierungen, Biometrie
  - gespeichert als elektronische Version (eTMF)
  - Referenz im pTMF-Teil
- **Archivierung**
  - Inhalt des pTMFs / eTMFs auf Vollständigkeit überprüfen
  - die im DMS abgelegten Dokumente und die DB werden auf einem elektronischen Datenträger gespeichert



# Klinische Studien in EU-Projekten: Auswirkung auf die Archivierung

- Teilnahme der KKS an klinischen Studien in ECRIN und in anderen EU-Projekten:
  - **TRANSFoRm**
    - Einsatz von Patientendaten bei niedergelassenen Ärzten und Registern für die klinische Forschung
  - **EHR4CR**
    - Einsatz von Patientendaten aus der KIS und der elektronischen Patientenakte für die klinische Forschung
  - **P-medicine**
    - Klinische Studien zur personalisierten Medizin
- Damit: **Source Daten** aus der Versorgung, hoher Anteil an personenbezogene Daten, Integration mit Bilddaten, Biobankdaten, genomische Daten,...
- Archivierung von klinischen Studiendaten wird komplizierter
  - Daten zum Screening und der Patientenkrutierung

- **Source Data**

- All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial.

- **Source Documents**

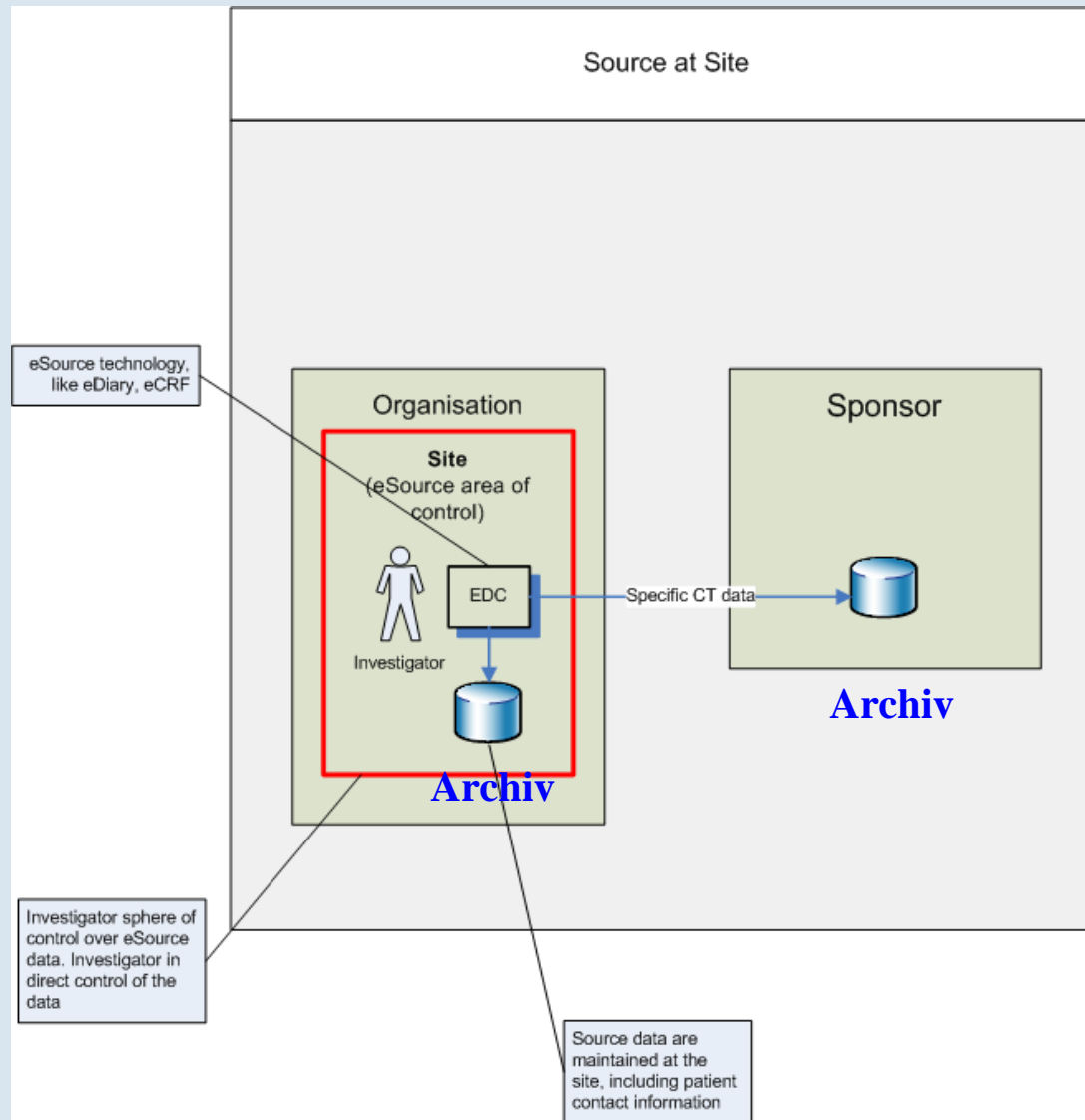
- Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files).

- **eCRF**

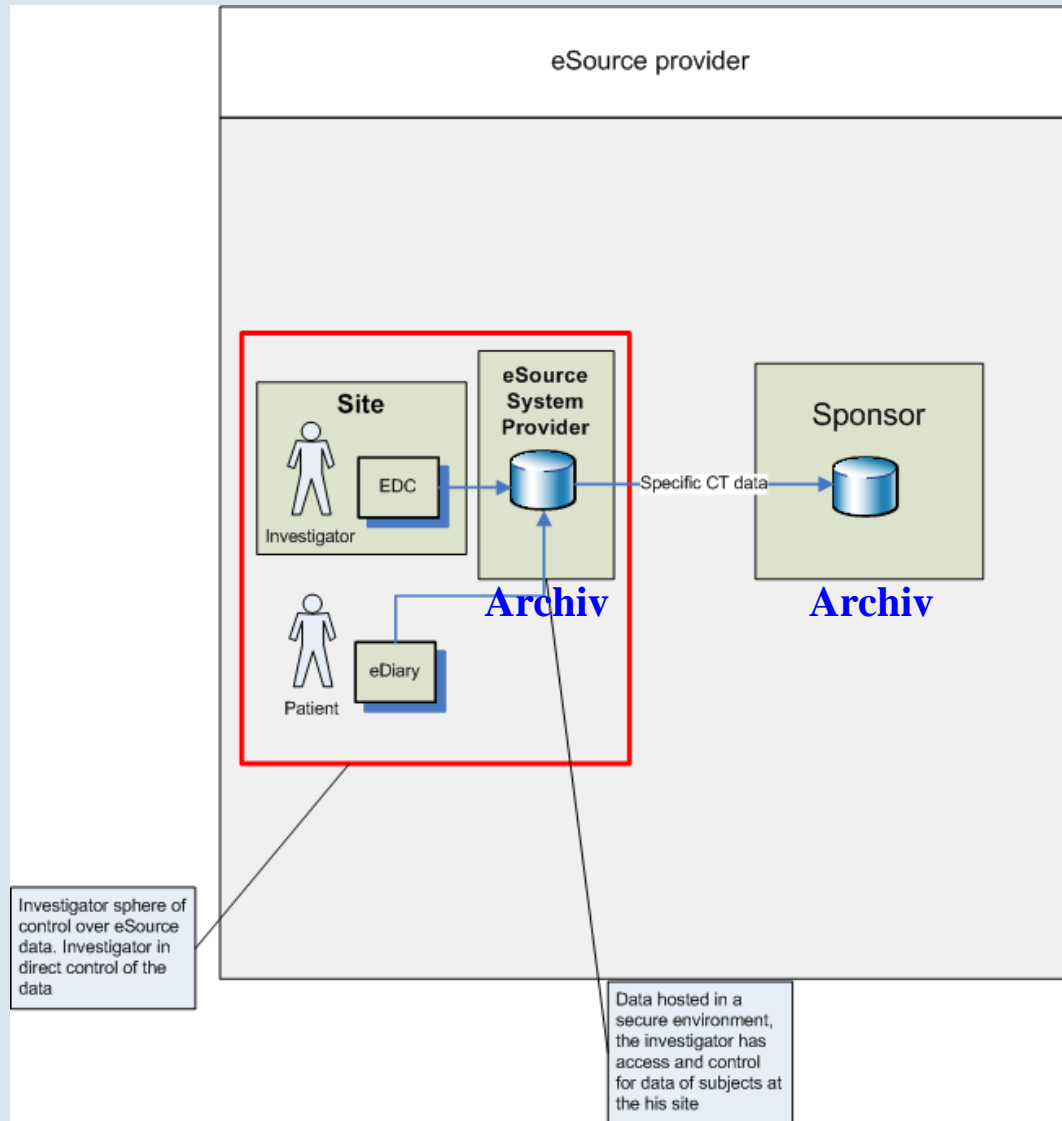
- The identification of any data to be recorded directly on the CRFs (i.e. no prior written or electronic record of data), and to be considered to be source data.



- Von der "CDISC Electronic Source Data Interchange (**eSDI**)" Gruppe wird die direkte Extraktion von Daten aus der Patientenakte beschrieben, wobei ODM für die Archivierung der elektronischen Daten im **Studienzentrum** dienen soll
- Studien zur „personalisierten Medizin“: Zunahme an elektronischen Sourcedaten
- Der "Healthcare Link" von CDISC: Möglichkeit der **Archivierung von Source Dokumenten** unter Berücksichtigung von ODM
  - RFD (Retrieve Form for Data Capture) ist ein IHE Integrationsprofil
  - Möglichkeit zur Einbindung der Source Dokumente des TMFs mit den Studiendaten über ODM
- **GCP Compliance**: Studienarzt muß Sourcedaten unabhängig vom Sponsor archivieren
  - Möglichkeit einer unabhängigen Kontrolle



# Beispiel: eSource-Szenarios von CDISC (2)



## Papierarchiv

- ➔ Günstigste Lösung (etwa 3000 Euro/Studie aber versteckt)
- ➔ unbekannte Kosten
- ➔ Aber: zunehmende Anzahl digitaler Dokumente, Daten
- ➔ Archivierte Datenbank lesbar halten kann zum Problem werden

## Archivierung im Dokumentenmanagementsystem

### Anschaffung eines Archivsystems

- Hohe Anschaffungskosten, Wartungs- und Supportkosten, Personalkosten
- 2 Möglichkeiten: (1) Einzelanschaffung (teuer), (2) gemeinsame Anschaffung aller KKS



# Zusammenfassung der verschiedenen Archivierungs-Szenarien

## **Mitbenutzung des Archivs der Klinik**

- ➔ Mögliche unbekannte Kosten
- ➔ Nicht optimal geeignet für die Archivierung des TMFs
- ➔ Validierbar gemäß GCP?

## **Nutzung eines Service-Providers für die Archivierung**

- Z.B: Cloud Archiving (AaaS)
- Günstige Lösung (keine SW/HW-Kosten, Kosten nur für Nutzung)
- Problem der Eigentümerschaft, Datenschutz und Aufbewahrungsgarantie

- Mit dem Einsatz eines **Dokumentenmanagementsystems** wird der Anteil an Papierdokumenten geringer werden
- In Zukunft wird die **ePA** verstärkt zur Dokumentation in klinischen Studien eingesetzt werden
- Einscannen** von TMF Dokumenten ist kompliziert, aber machbar
- auch mit dem Einsatz eines Dokumentenmanagementsystems wird man auf **Papierdokumente** nicht verzichten können
- Einsatz von elektronischen Signaturen in Studien, als Teil des **Identitätsmanagements**, vereinfacht die Studiendurchführung
- Kosten für der **elektronischen Signatur** müssen berücksichtigt werden, Smartcard
- Möglichkeit der Anbindung an KIS/EPA und das Archivierungssystem des Klinikums, wird kritisch diskutiert

- KKS übernehmen kaum Archivierungsverantwortlichkeit (-> Archivierungsprovider)
- Überwiegend papierbasierte Archivierung
- Nutzung eines DMS zur Erstellung und Führung des eTMFs ist umständlich, wenig genutzt
- Bei EDC-Systemen: weiterhin keine umfassende Unterstützung des CDISC Standards
- Problem der fehlenden Nutzung der elektronischen Signatur
- Ersetzendes Scannen von Studienunterlagen ist umstritten
- In Zukunft die Notwendigkeit der Archivierung von eSource Daten
- Einsatz eines routinemäßig einsetzbaren eTMFs



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

## Kontakt:

Wolfgang Kuchinke

KKS Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität,

Medizinische Fakultät, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

*[kuchinke@med.uni-duesseldorf.de](mailto:kuchinke@med.uni-duesseldorf.de)*

<http://www.kksd.de>

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