





GCP-konforme elektronische Archivierung von Patientenunterlagen aus klinischen Studien

Referenten
Mathias Freudigmann TMF Berlin
Volkmar Eder UK Tübingen


Stuttgarter Archivtage 30.11.- 01.12.2011
© V. Eder GMDS - AKU

1

**Big Bang
Auftrag vom Vorstand**



GCP? Konforme digitale Archivierung von Patientenunterlagen aus Studien sicherstellen

Aha 

Suche Ungefähr 397.000 Ergebnisse (0,18 Sekunden)

Good Clinical Practice !!!

Oh Gott das haut rein

Stuttgarter Archivtage 30.11.- 01.12.2011
© V. Eder GMDS - AKU

2

Was tun



Stuttgarter Archivtage 30.11.- 01.12.2011
© V.Eder GMDS - AKU

3



- Sich über GCP informieren d.h. was trifft auf die Archivierung zu
 - GCP-relevante Quelldokumente
 - Unbedingt erfahrenen Berater einbinden
 - Sichtung was hab ich
 - Klärung was fehlt
- TMF eingebunden



Stuttgarter Archivtage 30.11.- 01.12.2011
© V.Eder GMDS - AKU

4

So wird,s nix



Stuttgarter Archivtage 30.11.-01.12.2011
© V.Eder GMDS - AKU

5

Notwendige Facts



- 100% digitale Signatur aller intern zu scannenden Fallakten und Dokumente
- Qualitätsprüfung jede 20. Akte bei allen intern zu scannenden Fallakten/Dokumenten
- Ausweitung der Prozess- und Verfahrensdokumentation
- Umsetzung und Einhaltung der Change-Managementprozesse inklusive der notwendigen Validierungs- und Revalidierungstest und der Dokumentation
- Schulung/Qualifizierung MA

Stuttgarter Archivtage 30.11.-01.12.2011
© V.Eder GMDS - AKU

6

Grundsätze der Qualitätssicherung

gm**ds**
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie e.V.

- Schreibe auf, was zu tun ist
- Tue, was aufgeschrieben ist
- Zeige auf, dass es auch getan wird

Stuttgarter Archivtage 30.11.-01.12.2011
© V. Eder GMDS - AKU

7

Warum

gm**ds**
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie e.V.

- Fazit des Audits
 - Spuren hinterlassen
- Lückenlose Dokumentation
 - SOP,s
 - Dokumentierte Validierungsassnahmen



Stuttgarter Archivtage
© V. Eder GM

8

Ziel erreicht



1.12.2011

© V. Eder GMDS - AKU

9



Archivtage der GMDS

Stuttgart, 01.12.2011

Erfahrungsbericht: GCP und die elektronische Archivierung von Patientenakten

Mathias Freudigmann

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
Berlin

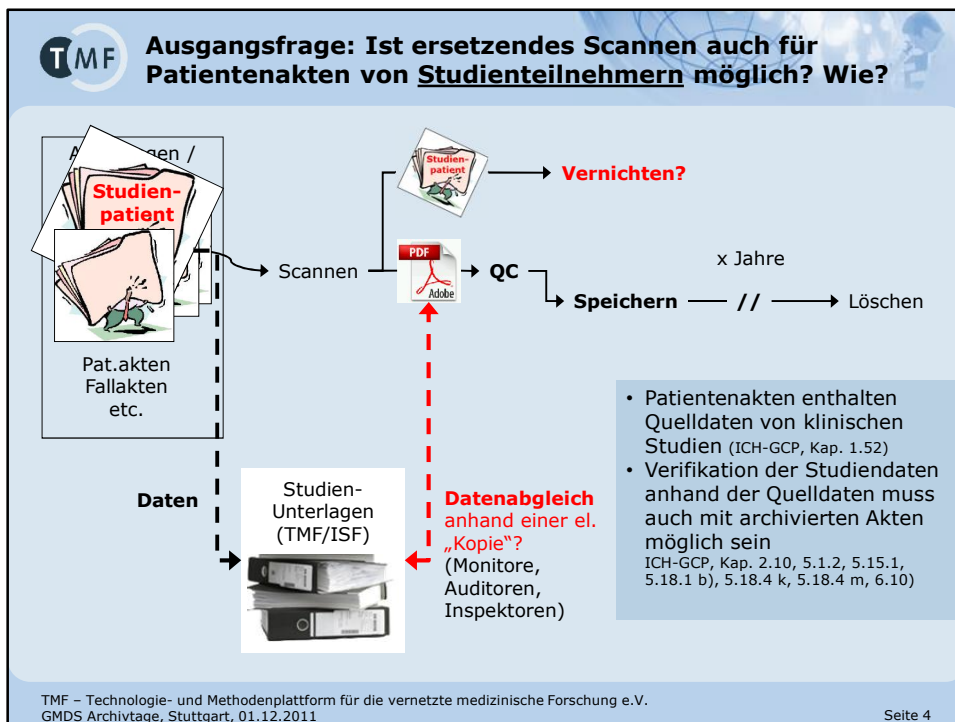
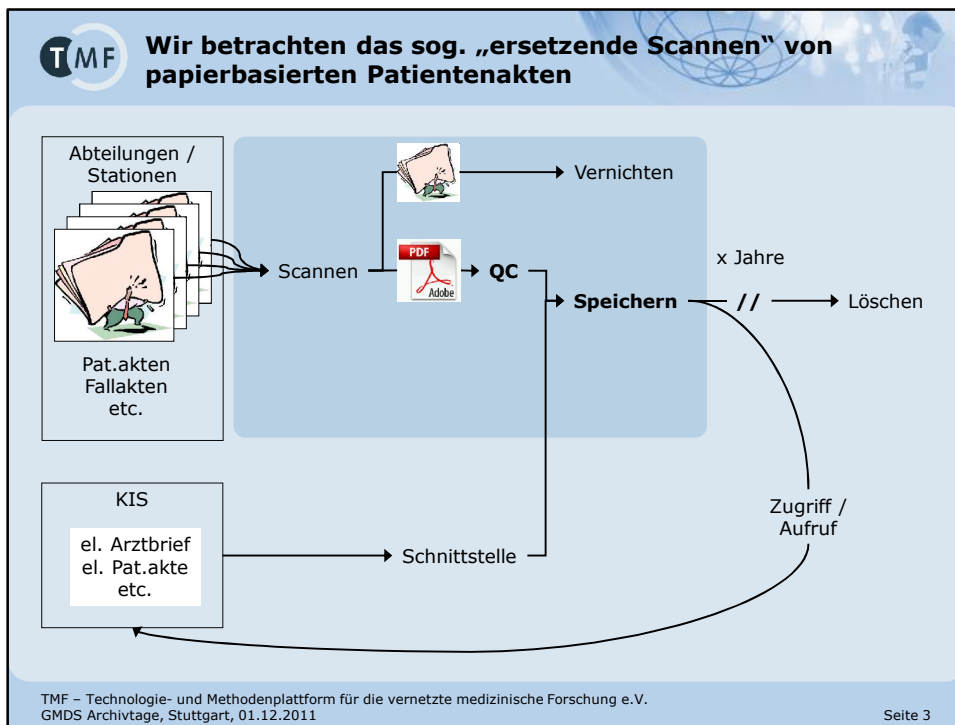
TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.



EINLEITUNG

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
GMDS Archivtage, Stuttgart, 01.12.2011

Seite 2



TMF **GCP – Die (andere?) Welt der Inspektoren und Auditoren**

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)

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
GMDS Archivtage, Stuttgart, 01.12.2011

Seite 5

TMF **Was fordert GCP vom Klinikarchiv?**

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

- ↳ 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)
- ↳ Für Monitore, Auditoren und Inspektoren muss ein „**direkter Zugang**“ zu Dokumenten und Daten gewährleistet werden, um Überprüfungen vornehmen zu können
(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)
 - ↳ Anforderungen richten sich offensichtlich an 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“)
 - ↳ Ein „Scan-Akten-Archiv“ dient eigentlich nicht der Eingabe, Verarbeitung und Änderung von Studiendaten
 - ↳ Muss für das elektronische Klinikarchivsystem entsprechend ausgelegt werden

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
GMDS Archivtage, Stuttgart, 01.12.2011

Seite 6



GCP setzt Original und beglaubigte Kopie gleich

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!



Wie wird eine Kopie zur „beglaubigten Kopie“?

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)



UKT – VOM REVISIONSSICHEREN ZUM GCP-KONFORMEN ELEKTRONISCHEN ARCHIV

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
GMDS Archivtage, Stuttgart, 01.12.2011

Seite 9



Die TMF hat das Uniklinikum Tübingen unterstützt auf dem Weg zum GCP-Audit

Auftrag

- ↳ Klärung der GCP-Anforderungen
- ↳ Beschränkung auf
 - ↳ elektronische Archivierung
 - ↳ Patientenakten (nicht Trial Master File, nicht Investigator Site File)
 - ↳ Prozesse u. Systeme der zentralen Archiv-Abteilung
- ↳ Maßnahmen zur „Umsetzung“ der GCP-Anforderungen
- ↳ Vorbereitung und Begleitung eines Audits

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
GMDS Archivtage, Stuttgart, 01.12.2011

Seite 10



Ausgangslage und Vorgehen

Aus Vorgesprächen wurde deutlich, dass

- ↳ kaum Know-how bzgl. GCP oder Systemvalidierung vorhanden
- ↳ Keine Erfahrung mit GCP-Audits
- ↳ Ausrichtung an GOBS und GDPdU („revisionssichere Archivierung“)
- ↳ hoher technischer Standard (z.B. qualif. el. Signatur, Einbindung professioneller Dienstleister)
- ↳ Umfangreiche Dokumentation vorhanden, aber GCP-Relevanz fraglich

Daher folgendes Vorgehen vereinbart:

1. **Sichtung** der bestehenden Dokumentation
2. **Mapping** der bestehenden Dokumentation auf GCP-Anforderungen
3. **Schwächenanalyse** des Gesamtsystems (nicht nur Dokumentation)
4. Ableitung von **Handlungsempfehlungen**
5. Beauftragung und Begleitung eines (externen) **Audits**
6. **Schlussempfehlungen**



1. Sichtung der Dokumentation

Dokumentation – 2 Seiten einer Medaille:

- a) Regeln und Prozesse beschreiben
- b) Einhaltung/Umsetzung belegen (z.B. Protokolle, Lieferscheine, Audit-Berichte, Schulungsnachweise).

Sichtung:

- ↳ Dokumentenliste (> 1.700) analysiert
- ↳ Bewertung von Stichproben
- ↳ Identifikation GCP-relevanter Dokumente
- ↳ Einführung eines „GCP-Attributs“ im Dokumentenmanagementsystem zum taggen/kategorisieren der GCP-relevanter Dokumente



2. „Mapping“ der Dokumentation auf GCP-Kriterien

Problem: GCP enthält keine expliziten Anforderungen an Klinikarchive, schon gar nicht an elektronische. → Konkreten GCP-Anforderungen für ein elektronisches Archiv mussten abgeleitet werden aus den allgemeinen Anforderungen bzgl. Quelldokumenten und EDV-Systemen. Ergebnis:

- ↳ Begründete Ableitung konkreter GCP-Anforderungen
- ↳ Kategorisierung der Dokumentation aus GCP-Sicht:
 - ↳ „Validierungskonzept“
 - ↳ Prozessbeschreibungen
 - ↳ Spezifikationen
 - ↳ Zertifikate
 - ↳ Verträge und Aufträge
 - ↳ Abnahmen
 - ↳ Installationsdokumentation
 - ↳ Änderungsprotokolle
 - ↳ Testprotokolle
 - ↳ SOPs
 - ↳ Berechtigungskonzept
 - ↳ Personenlisten
 - ↳ Datensicherung
- ↳ Mapping existierender Dokumente auf diese Kategorien
- ↳ Identifikation von Dokumentationslücken



3. Schwächenanalyse des Gesamtsystems (nicht nur Dokumentation)

Fragestellung: wird das (bisher) dokumentierte auch gelebt? Gibt es Schwachstellen (Prozesse, Systeme)?

Vorgehen: v.a. Begehung und Befragung

Ergebnis:

- ↳ Bereits hohes Niveau der Arbeitsprozesse und technischen Systeme (z.B. 100%-Sichtkontrolle, qualif. el. Signatur, stabile Übergabeprozesse zum/vom Dienstleister etc.)
- ↳ Der **visuelle Abgleich zwischen Original und Scan** in Verbindung mit der qualifizierten **elektronischen Signatur** macht die Scans zu „**certified copies**“ i.S.d. GCP-Leitlinie und damit zu **validen Quelldokumenten**.*
- ↳ Potenzielle technische Schwächen werden in den Arbeitsprozessen i.d.R. durch laufende manuelle und visuelle Kontrollen kompensiert
- ↳ Einzelne Schwachstellen mussten durch die Festlegung zusätzlicher regelmäßiger Validierungs-/Revalidierungstests behoben werden

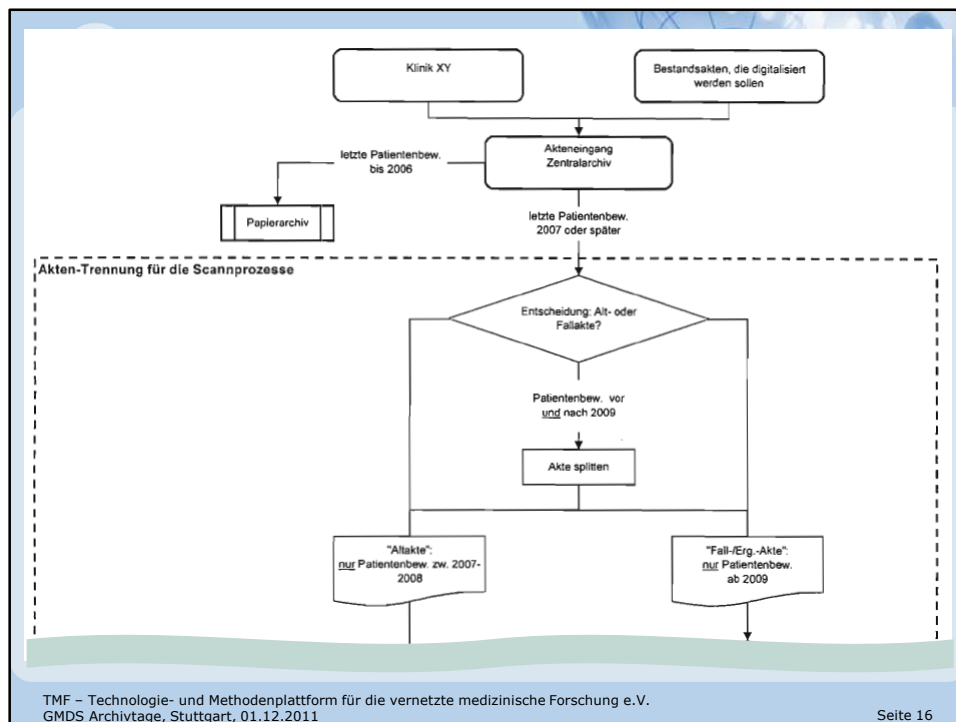
*) Im englischen Original der GCP-Leitlinie findet sich der Begriff der „certified copy“ in den Kapiteln 1.51 und 1.52, ist dort jedoch nicht näher definiert.
Eine Definition des Begriffs „certified copy“ findet sich z.B. in der „FDA Guidance for Industry – Computerized Systems Used in Clinical Investigations, May 2007“. Demnach gilt: „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.“





4. Handlungsempfehlungen

u.a. Neuerstellung und Überarbeitung von über 30 Dokumenten, z.B.

- ↳ Prozess-Charts (Flussdiagramme)
- ↳ SOPs
- ↳ „Validierungskonzept“
 - ↳ Fehlermöglichkeiten (aus GCP-Sicht) im eArchiv:
 - ↳ Akte verloren oder falsch zugeordnet
 - ↳ Akte verfälscht oder unvollständig
 - ↳ Akte schwer aufrufbar bzw. darstellbar
 - ↳ Änderung nicht protokolliert
 - ↳ Unautorisierter Zugriff
 - ↳ Globale Risikobewertung (Gesamtsystem) für diese Fehlermöglichkeiten
 - ↳ Risiko =
 - ↳ A: tritt systembedingt auf
 - ↳ X
 - ↳ E: nicht entdeckt und nicht korrigiert
 - ↳ X
 - ↳ S: schweregrad
 - ↳ Beschreibung gezielter Qualifizierungsmaßnahmen




SCHLUSSBEMERKUNGEN

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
GMDS Archivtage, Stuttgart, 01.12.2011

Seite 19



Anmerkungen zur „Rolle“ der elektronischen Signatur

Die qualifizierte elektronische Signatur kann im Zuge des ersetzenden Scannens die zivilrechtliche Beweiskraft nicht grundsätzlich verändern.
Aber:

- ↳ Wichtiger Baustein in der Kette der Qualitätsmaßnahmen (Überprüfbarkeit der Integrität)
- ↳ Wird mit der Signatur die überprüfte Übereinstimmung von Original und Scan bezeugt, wird der Scan zur „certified copy“ i.S.d. GCP-Leitlinie, also zum validen Quelldokument (aber: nicht zwingend *qualifizierte elektronische* Signatur notwendig, auch andere Signaturregelung wäre hierfür denkbar)

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
GMDS Archivtage, Stuttgart, 01.12.2011

Seite 20

TMF Fazit

- ↪ 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

The diagram consists of four overlapping circles representing different quality management concepts: GCP-konform (yellow), Revisions sicher (blue), ISO-zertifiziert (purple), and KTQ-zertifiziert (orange). The central area where all four circles overlap is highlighted with a white background and contains the following text: Zuverlässigkeit, Transparenz, Sicherheit, Vollständigkeit, and Nutzerfreundlichkeit.

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
GMDS Archivtage, Stuttgart, 01.12.2011

Seite 21