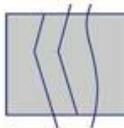




UniversitätsKlinikum Heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

Irmela Stamm, Ralf Weber
KKS Heidelberg



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Workshop der TMF-Projektgruppe
Medizinische Dokumentation
10.02.2005, Essen

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Fazit

- Validierung gesetzlich vorgeschrieben
- Sponsor hat QS-Verantwortlichkeit
- ... damit aber auch die Freiheit, die Anforderungen selbst zu definieren, nach denen validiert werden muss



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

ICH-GCP 5.5.3

- When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should
 - (a) 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).

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

18

InferMed-Empfehlung zur FDA-konformen Validierung (2)

- Validierung der Integritätsprüfungen:
 - Anlegen eines neuen Patienten in Data Entry
 - Validierung der Integritätsprüfungen (Eingabe von Testdaten)
 - Positiv- und Negativtests & Boundary-Tests bei Bereichsprüfungen
 - Vermerk in Reports dass die Integritätsprüfungen den Integritätsbedingungen des Datenvalidierungsplans entsprechen.
- Ausdrucken des Testpatienten mit Audit-Trail und Vergleich der ausgedruckten Testdaten mit den eingegebenen. Vermerk der Übereinstimmung.

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

17

InferMed-Empfehlung zur FDA-konformen Validierung (1)

- Ausdrucken der eForms und Metadaten-Reports (jeweils 2 Kopien)
- Vergleich des ersten Kopiensatzes der eCRFs mit den Anforderungen im Studienprotokoll und Vermerk der Übereinstimmung
- Vergleich des zweiten Kopiensatzes der eCRFs mit elektronischer Version und Vermerk der Übereinstimmung
- Vergleich des ersten Kopiensatzes der Reports mit den Anforderungen im Studienprotokoll und Vermerk der Übereinstimmung.

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



Validierte Entwicklung – Beispiel

Variablenliste:

Variable	Label	Question typ	Format
SCRLTLEUKORES	Leukocytes (/nl):	Real number	-999.9

Validierungsliste:

Variable	Label	DVP- No.	Definition	Cond.	Validation Term	Validation Message
SCRLTLEUKORES	Leukocytes (/nl):	22	Question definition	warn me, if:	not(me:value between(4, 10))	The Leukocytes value must be between 4 and 10 /nl.'

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



Validierte Entwicklung – Beispiel

DVP:

"22. The Leukocytes value must be between 4 and 10 /nl."

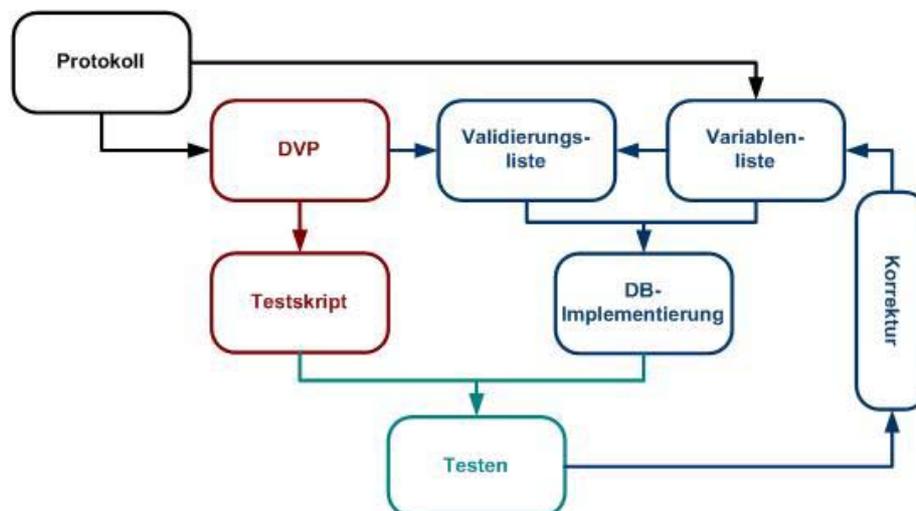
Testskript:

No.	DVP-No.	Activity	Expected Result
SL 1	22	Leukocytes = 3,8	System message: The Leukocytes value must be between 4 and 10 /nl
SL 2	22	Leukocytes = 7,5	Status: ✓ Success
SL 3	22	Leukocytes = 10,5	System message: The Leukocytes value must be between 4 and 10 /nl

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



Ablauf der validierten Entwicklung von MACRO-Studien am KKS-HD



Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



Beispiele

1. Ablauf der validierten Entwicklung von MACRO-Studien am KKS-HD
2. InferMed-Empfehlung zur FDA-konformen Validierung

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und **wie muss validiert werden?**



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

12

Validierung =

Erbringung eines **dokumentierten** Nachweises, dass ein System in Übereinstimmung mit seinen **Anforderungen** arbeitet.

Mantra	Validierungstätigkeit
Plan what you are going to do,	Validierungsplan (VP): Beschreibung des Ablaufs der Validierung (SOP)
Do what you planned,	Umsetzung des VPs: Erstellung Testskript auf Basis des DVPs
And say what you did.	Validierungsbericht = ausgefülltes Testskript

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und **wie muss validiert werden?**



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

11

Fremdlösung: KKS und MACRO

- **MACRO (InferMed, am KKS Heidelberg seit 1 Jahr in Studien angewandt)**
 - GCP-konforme Erstellung der Software
 - Anleitung für Installation & Installationstest
 - Anleitung für Systemtest
- **KKS-HD: "lediglich" Akzeptanztest**

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und **wie muss validiert werden?**



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

10

Fremd- und Eigenentwicklung

- **QS-Verantwortlichkeit: Sponsor**
- **Fremdentwicklung: Sponsor kann System-Validierung vom Systemhersteller einfordern**
- **Eigenentwicklung: gesamte Validierungslast liegt beim Sponsor**

Warum validieren? – Was ist Validierung? – **Was und wie muss validiert werden?**



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

9

System- und Studien-Validierung

- **System-Validierung: IT**
 - Software muss vom Hersteller validiert entwickelt sein
 - validierte Installation
- **Studien-Validierung: DM**
 - Validierung der einzelnen Studie/DB selber (Softwareentwicklungsprozess)

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

8

Was muss validiert werden?

- **GCP-relevante Computersysteme** (Hard- & Software)
- D.h. Computersysteme, mit denen **GCP-relevante Daten** verarbeitet und gespeichert werden
- D.h. alle Daten, die dazu dienen, die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität eines medizinischen Produktes oder einer klinischen Therapie nachzuweisen

[Stokes, T. (1997). "Computer Systems Validation, Part 2: Installing GCP Systems at Investigator Sites." Applied Clinical Trials(January 1997): 46-50]

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

7

Mantra

Plan what you are going to do,
Do what you planned,
And
Say what you did.

[R. E. Carter, Systems validation: application to statistical programs, *BMC Medical Research Methodology* 2005, 5:3]

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

6

Definition Validierung

Erbringung eines **dokumentierten** Nachweises, dass
ein System in Übereinstimmung mit seinen
Anforderungen arbeitet.

1. Anforderungen & Spezifikationen
2. Validierungsplan: Herstellung und Aufrechterhaltung des validen Zustandes
3. Umsetzen: (zyklisches) Testen
4. Dokumentieren: Validierungsbericht

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

5

Gesetzlicher und regulatorischer Hintergrund: Neuerung

- AMG § 4 (24) Begriffsbestimmungen:
- → **Sponsor ist** "eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt"
- **Aber:** AMG lässt offen: Sponsor =
 - Studienleiter als Privatperson / Sponsor-GmbH / Einrichtung des Studienleiters, z.B. Universität

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

4

Gesetzlicher und regulatorischer Hintergrund

- § 40 AMG: "Allgemeine Voraussetzungen bei der klinischen Prüfung"
 - **Verweis auf EU-Direktive**
- EU-Direktive, Artikel 1: "Geltungsbereich"
 - **Verweis auf GCP**
- ICH-GCP E6 5.5: "Prüfungsmanagement, Umgang mit Daten sowie Aufbewahrung von Unterlagen"
 - **es muss validiert werden**
- Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen

Warum validieren? – Was ist Validierung? – Was und wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

3

Gliederung

- Warum muss validiert werden?
- Was ist Validierung?
- Was muss validiert werden?
- Wie muss validiert werden?



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

2

Kontakt

Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 221

69120 Heidelberg

Tel: 06221/56-4502/00

Fax: 06221/56-1331

E-mail: info@kks-hd.de

Systemvalidierung:

Dr. Ralf Weber

r.weber@med.uni-heidelberg.de

Studienvvalidierung:

Dipl.-Inform. (FH) Irmela Stamm

Irmela.Stamm@med.uni-heidelberg.de



koordinierungszentrum
für klinische studien
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

20