

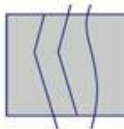


---

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?

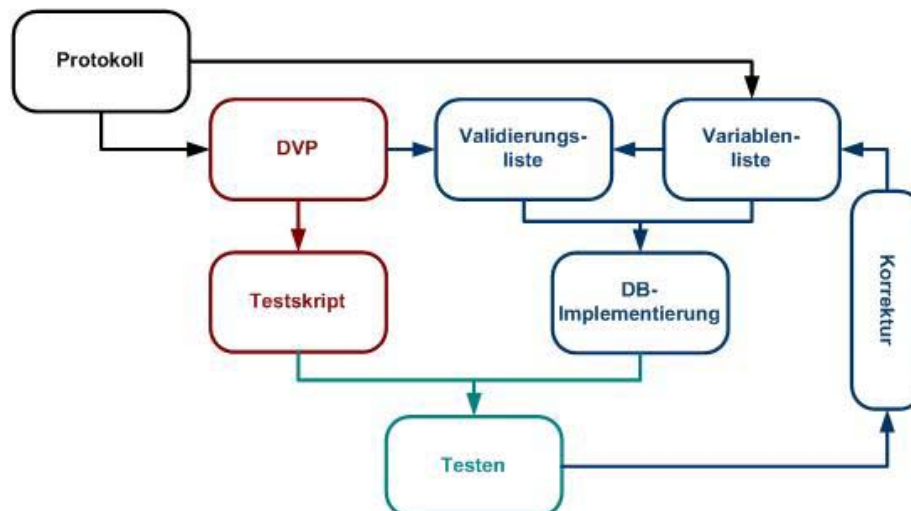


koordinierungszentrum  
für klinische studien  
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

14

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



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



koordinierungszentrum  
für klinische studien  
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

13

# 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](mailto:info@kks-hd.de)

**Systemvalidierung:**

**Dr. Ralf Weber**

[r.weber@med.uni-heidelberg.de](mailto:r.weber@med.uni-heidelberg.de)

**Studienvvalidierung:**

**Dipl.-Inform. (FH) Irmela Stamm**

[Irmela.Stamm@med.uni-heidelberg.de](mailto:Irmela.Stamm@med.uni-heidelberg.de)



koordinierungszentrum  
für klinische studien  
heidelberg

Validierung von Datenbanken für klinische Studien

20