

## GCP - gerechte Archivierung

Bericht vom 8. Symposium der CenTrial GmbH

Die „wesentlichen Unterlagen“ klinischer Prüfungen müssen archiviert werden. Um welche Unterlagen es sich im Einzelnen handelt, auf welche Weise und wie lange sie aufbewahrt werden sollten, war Gegenstand eines Symposiums der Central GmbH. Was bei der Archivierung von Studienunterlagen zu berücksichtigen ist und was Auditoren und Inspektoren erwarten, wurde unter rechtlichen, praktischen und ökonomischen Gesichtspunkten ausgeleuchtet. Von dem Symposium, das am 22. April 2010 in Stuttgart stattfand, soll hier berichtet werden. Als Referenten hatten sich Rechtsanwältin Annette Neikes, Anwaltskanzlei Sträter, Bonn, Dr. med. Eva Jost, Inspektorin bei der österreichische Aufsichtsbehörde AGES PharmMed, Dipl.-Ing. Rita Hattemer-Apostel, Auditorin, Verdandi AG Zürich und Dipl.-Ing Matthias Welzbacher von der auf Archivierung spezialisierten Firma Iron Mountain, Fürstentfeldbruck, zur Verfügung gestellt.

### Rechtliche Hintergründe der Archivierungspflicht

Die Archivierungspflichten ergeben sich in Deutschland, wie es Rechtsanwältin A. Neikes darstellte, aus § 13 Abs. 10 der GCP-Verordnung<sup>[1]</sup>, aus den Arzneimittelprüfrichtlinien<sup>[2]</sup> und über § 40 des Arzneimittelgesetzes<sup>[3]</sup>, der auf einschlägige europäische und internationale Vorgaben verweist. Hinzu kommen Regelungen der jeweiligen ärztlichen Berufsordnungen und spezielle Vorschriften wie Strahlenschutzverordnung, Röntgenverordnung, Transplantations- und Gentechnikgesetz<sup>[4-7]</sup>.

§ 40 AMG verpflichtet in Absatz 1 zur Einhaltung der guten klinischen Praxis. Um klarzustellen, was dies im rechtlichen Sinne bedeutet, verweist das Gesetz auf die Maßgaben des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG<sup>[8]</sup>. Dieser wiederum überträgt die Festlegung der Europäischen Kommission, die entsprechend mit Richtli-

nie 2005/28/EG „ausführliche Leitlinien der guten klinischen Praxis“ verabschiedet hat<sup>[9]</sup>. Diese Richtlinie ist somit in Deutschland unmittelbar geltendes Recht. Studiendokumentation und Archivierung sind hier Gegenstand von Kapitel 4 (Artikel 16 bis 20). In Artikel 4 verpflichtet sie Prüfer und Sponsoren, „alle einschlägigen Leitlinien für die Einleitung und Durchführung klinischer Studien“ zu berücksichtigen. Damit sind insbesondere die Vorgaben der ICH-Leitlinie zur guten klinischen Praxis<sup>[10]</sup> zu beachten.

§ 26 AMG ist die gesetzliche Grundlage der Arzneimittelprüfrichtlinien, die in ihrem zweiten Abschnitt unter Punkt 5.2 Absatz c Archivierungsvorschriften für den Fall enthalten, dass Studienergebnisse für einen Antrag auf Zulassung oder Registrierung eines Arzneimittels herangezogen werden. Die Vorgaben sind die nationale Umsetzung der wortgleichen Bestimmungen in Anhang 1 der Richtlinie 2001/83/EG<sup>[11]</sup>.

## Umfang der zu archivierenden („wesentlichen“) Studienunterlagen

### Gesetzliche Vorgaben

Der Trial Master File (TMF) ist nach Richtlinie 2005/28/EG, Artikel 16, als „fortlaufende Akte“ „wesentlicher Dokumente“ über die klinische Prüfung zu führen, die eine Bewertung sowohl der Durchführung als auch der Qualität der erhobenen Daten ermöglichen. Sie dient dazu, zu „belegen, ob der Prüfer und der Sponsor die Grundsätze und Leitlinien für die gute klinische Praxis und alle geltenden Anforderungen ... erfüllt haben. Der Trial Master File stellt die Grundlage für das vom unabhängigen Abschlussprüfer des Sponsors durchgeführte Audit und für die Inspektion durch die zuständige Behörde dar.“

Um den Inhalt der „wesentlichen“ Dokumente zu spezifizieren, verweist Artikel 16 auf zusätzliche Leitlinien der Europäischen Kommission. Diese liegen als „Recommendation on the Content of the Trial Master File and Archiving“<sup>[12]</sup> vor und übernehmen fast wortgleich Abschnitt 8 der ICH-Leitlinie zur guten klinischen Praxis und dessen Listung von Dokumenten, die im TMF vorliegen müssen. Beide Texte stellen heraus, dass es sich um eine Zusammenstellung der mindestens erforderlichen Unterlagen handelt. Eine vollständige Anleitung, wie ein TMF zu führen ist, um wie in Richtlinie 2005/28/EG gefordert die Bewertung der Studiendurchführung und der Qualität der erhobenen Daten zu ermöglichen, geben sie nicht.

Wie ein TMF adäquat zu führen ist, bleibt so Gegenstand immer wieder neuer Überlegungen. In Einzelfällen, so Dr. Eva Jost, kommt es auch auf Seiten der Inspektoren zu Diskussionen.

Frau Hattemer-Apostel gab zu bedenken, dass die 1996 verabschiedete ICH-Leitlinie nicht mehr den seither weiterentwickelten Dokumentationsanforderungen entsprechen könnte. So seien etwa Bereiche wie Datenmanagement oder Statistik in ihr nicht ausreichend berücksichtigt.

### Praktische Aspekte

Was Studiendokumentation zu leisten hat, fasste Hattemer-Apostel in griffiger Weise zusammen: Mit ihr müsse sich nachweisen lassen, dass alles, was bei der Studiendurchführung umgesetzt werden musste, „auch wirklich passiert“ ist. Die Dokumentation müsse deshalb eine „retrospektive Rekonstruktion der Studie“ erlauben.

Hattemer-Apostel strich insbesondere heraus, dass Prüfer und Sponsoren verpflichtet seien, nachzuweisen, dass

- die Studienteilnehmer prüfplangerecht behandelt wurden,
- die Sicherheit der Studienteilnehmer gewahrt wurde,
- die aufgezeichneten und berichteten Daten vertrauenswürdig und nachvollziehbar sind und
- die Studie im Einklang mit der guten klinischen Praxis durchgeführt wurde.

Bei fehlenden Unterlagen könne diesen Nachweispflichten nicht nachgekommen werden.

Sie erläuterte unter Bezug auf Abschnitt 8 der ICH-GCP-Leitlinie, dass der TMF aus Anteilen beim Sponsor und Anteilen, die in dem Prüfzentrum (Investigator Site File, ISF) aufzubewahren sind, besteht und bei Studienbeginn eingerichtet sein sollte. Neben Unterlagen, die im Zusammenhang mit einzelnen Studien erstellt und die im Allgemeinen im TMF aufbewahrt werden, sei auch die Dokumentation der organisatorischen Bedingungen und der Infrastruktur zu archivieren, unter denen die Studie durchgeführt wurde. Dies sind beispielsweise Unterlagen, die studienunabhängig die Organisationsstrukturen und Verantwortlichkeiten beim Sponsor beschreiben, SOPs oder Wartungsnachweise für Datenverarbeitungsanlagen. Es sei hilfreich, vier Arten von Unterlagen zu unterscheiden, wie Hattemer-Apostel mit Beispielen (Auszug: Tabelle 1) erläuterte

- A: Unterlagen, die sich ausschließlich auf eine Studie beziehen und deshalb im TMF aufbewahrt werden,
- B: Unterlagen, die sich auf mehrere Studien beziehen, aber dennoch stets im TMF aufzubewahren sind (etwa,

weil dies in der ICH-Leitlinie zur guten klinischen Praxis gefordert wird),

- C: Unterlagen, bei denen vom Sponsor – möglichst in einer SOP – festzulegen ist, ob sie im TMF oder einem nicht studienbezogenen Ablagesystem archiviert werden,
- D: Unterlagen, die nicht im TMF, sondern stets in einem nicht studienbezogenen Ablagesystem archiviert werden.

### Anforderungen an ein Archiv

Nach Richtlinie 2005/28/EG Artikel 5 werden „alle Daten aus einer klinischen Prüfung ... so aufbewahrt, behandelt und gelagert, dass eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung unter gleichzeitiger Wahrung der Vertraulichkeit der Aufzeichnungen im Hinblick auf die Prüfungsteilnehmer möglich ist.“ Kapitel 4 der Richtlinie fordert die „wesentlichen“ Dokumente so zu archivieren, „dass sie den zuständigen Behörden auf Verlangen rasch bereit gestellt werden können“ (Artikel 17). Der Zugang zu den Archiven ist auf vom Sponsor zu bestimmende zuständige Personen zu beschränken (Artikel 19). Die „Recommendations on the Content of the TMF and Archiving“<sup>[12]</sup> geben weiterhin vor, dass genügend Raum vorhanden sein muss, der eine sichere Aufbewahrung, eine angemessene Kontrolle der Umgebungsbedingungen und adäquaten Schutz vor materieller Schädigung gewährleistet. Unterlagen sollten nur unter Kontrolle der vom Sponsor bestimmten Personen dem Archiv entnommen werden können.

Was im Einzelnen erfüllt sein muss, damit eine sichere Aufbewahrung, angemessene Kontrolle der Umgebungsbedingungen und adäquater Schutz vor materiellen Schäden gewährleistet ist, bleibt unbestimmt. Für die Inspektoren, sagte Dr. Jost, ist entscheidend, dass die geforderten Unterlagen kurzfristig, vollständig und in gutem Zustand beigebracht werden können. Deshalb muss ein Sponsor ein vitales Interesse haben, für gut eingerichtete Archive bei sich und in Prüfzentren zu sorgen. Archivierungsbedingungen kön-

nen auch Gegenstand von Inspektionen sein. Fehlen von Unterlagen an einem Prüfzentrum habe schon dazu geführt, sagte Dr. Jost, dass eine multizentrische Studie von einer Behörde insgesamt nicht anerkannt wurde.

### Einrichtung eines Archivs

Frau Hattemer-Apostel gab eingehende Empfehlungen, wie ein Archiv eingerichtet und organisiert werden sollte. Ziel aller Maßnahmen sei, „dass nichts verdirbt“ und dass alles wiedergefunden werden kann. Das rasche Wiederfinden zu ermöglichen, sei die eigentliche Kunst des Archivierens.

Ihre Darstellung orientierte sich an dem OECD-Dokument „Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP“<sup>[13]</sup>. Zusätzlich griff sie auf Empfehlungen des Landeshauptarchivs Brandenburg<sup>[14]</sup> zurück. Als zusätzliche Leitlinie, auf die Hattemer-Apostel nicht näher einging, wurde bei dem Symposium die Industrienorm DIN ISO 11799 „Information und Dokumentation - Anforderungen an die Aufbewahrung von Archiv und Bibliotheksgut“<sup>[15]</sup> erwähnt, die allerdings auf papierbasierte Dokumentation beschränkt ist.

Die Räumlichkeiten für ein Archiv, so Hattemer-Apostel, müssen eine sichere Aufbewahrung der Dokumente gewährleisten und unbefugten Zutritt verhindern. Sie sollten durch verschließbare Türen von anderen Bereichen getrennt sein und über eine mit einem Sicherheitsdienst verbundene Alarmanlage verfügen. Der Zugang sollte auf wenige vom Sponsor beauftragte Personen beschränkt sein, jedes Betreten des Archivs dokumentiert und diese Dokumentation aufbewahrt werden. Besucher dürfen das Archiv nur in Begleitung betreten.

Ein Archiv ist möglichst so ausulegen, dass die Lagerungsbedingungen von Veränderungen in seiner Umgebung weitgehend unabhängig sind. Ziel ist es, in den Räumlichkeiten ein möglichst stabiles Raumklima zu gewährleisten. Papier werde idealerweise bei 14 bis 18°C und 35 bis 50% relativer Luftfeuchte gelagert. Die

Temperatur sollte nicht um mehr als 1 °C schwanken, die relative Luftfeuchte nicht um mehr als 3%. Direkte Sonneneinstrahlung ist zu vermeiden. Wenn Fenster vorhanden sind, sollten sie möglichst nach Norden weisen und abgedunkelt werden. Eindringen von Wasser bei Unwettern (z.B. durch Ventilationsschlitze, Überflutungsgefahr) muss ausgeschlossen sein. Bei Wasserleitungen im Archiv oder über Zwischendecken sind zusätzliche Sicherungsmaßnahmen (z. B. ein Wassermelder) sinnvoll. Regale sollten einen Mindestabstand zu Außenwänden haben und in klimatisierten Archiven parallel zum Luftstrom ausgerichtet sein. Das Eindringen von Ungeziefer muss vermieden werden. Die Feststellung, dass Archivfenster gelegentlich geöffnet werden und so das Eindringen von Ungeziefer ermöglicht wird, sei, so Hattermer-Apostel, ein typisches Audit-Finding. Grundsätzlich sollten sich Archivfenster nicht öffnen lassen. Maßnahmen zur Luftreinhaltung (etwa: bei der Einrichtung eines Archivs auf abriebfeste Fußböden achten) sind zu erwägen.

Besonderes Augenmerk gilt dem Feuerchutz. Die verwendeten Baumaterialien sollten hinreichend feuerfest sein, für den Verschluss des Archivs Brandschutztüren verwendet werden. Möbel, die mit Textilien versehen sind, Drucker und Kopierer dürfen nicht in ein Archiv. Es sollte für die Feuerwehr rasch erreichbar sein, das Archivgut im Notfall rasch geborgen werden können. Weiterer Schutz wird durch räumliche Unterteilungen und die so genannte chaotische Lagerung erreicht. Letzteres heißt, dass die Ordner einer Studie nicht zusammen an einer Stelle aufbewahrt, sondern zufällig über das Archiv verteilt werden. Die Wiederfindbarkeit muss durch geeignete Dokumentation der Einlagerung gesichert werden.

Die Verfahrensweisen bei der Archivierung sollten in SOPs beschrieben werden. Umfassende Empfehlungen hierzu lassen sich wiederum der OECD-Leitlinie zur GLP-gerechten Archivierung entnehmen, die Frau Hattermer-Apostel erläuterte. Die SOPs sollten genau angeben, welche Räumlichkeiten als Archiv dienen, welche

Sicherungsmaßnahmen vorgesehen sind und wie der Zugang geregelt ist. Es sind Angaben zu den für das Archiv zuständigen Personen zu machen, ihre Verantwortlichkeiten sind zu beschreiben wie auch die Schulungsanforderungen, die an sie gestellt werden. Die Vorgehensweise beim Eingang neuer Dokumente, das Indizierungsverfahren, das Prozedere bei Entnahme von Unterlagen und bei Rückgabe und Maßgaben für die Weitergabe an Dritte sind festzulegen. Gibt es Überwachungsanlagen wie Feuer- oder Wassermelder oder Thermohyrometer, so sollte beschrieben werden, wie diese regelmäßig zu warten und zu überprüfen sind, und wie diese Tätigkeiten dokumentiert werden. Die SOPs sollten auch einen Notfallplan enthalten, der das Vorgehen etwa im Brandfall, bei Stromausfall oder Sabotage beschreibt.

### **Auslagerung zu externen Dienstleistern**

Artikel 7 der Richtlinie 2005/28/EG sieht ausdrücklich vor, dass Aufgaben des Sponsors an andere Einrichtungen übertragen werden können. „Man kann alles delegieren“, fasste ihn Hattermer-Apostel zusammen, „aber niemals die Verantwortung“. Es kann sinnvoll sein, auch die Archivierung oder damit verbundene Aufgaben wie Mikroverfilmung oder Scannen und die abschließende Vernichtung von Dokumenten an Auftragsunternehmen zu übertragen.

Es ist jedoch, sagte Rechtsanwältin Neikes, zu überprüfen, inwieweit dies nach landesrechtlichen Vorschriften (z. B. Landesdatenschutzgesetzen oder Krankenhausgesetzen) überhaupt zulässig ist. Auch im Übrigen muss hinsichtlich personenbezogener Daten beachtet werden, dass die ärztliche Schweigepflicht nach § 203 Strafgesetzbuch (StGB)<sup>[16]</sup> durch die Delegation nicht unzulässig untergraben werden darf. Dies kann beispielsweise durch eine Verschlüsselung von Daten oder die Einwilligung der Studienteilnehmerin in eine Delegation erreicht werden. Der Mindestinhalt der vertraglichen Regelungen zwischen Sponsor und beauftragtem Dritten wird seit September 2009 detailliert

durch § 11 Abs. 2 S. 2 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)<sup>[17]</sup> festgelegt.

Bei der Auswahl eines externen Archivs, erläuterte Frau Hattemer-Apostel, ist zunächst darauf zu achten, dass die Räumlichkeiten auch tatsächlich geeignet sind, die vorgesehenen Dokumente aufzunehmen, und dass, wie schon beschrieben, eine hinreichende Zugangssicherung, Schutz vor äußeren Einflüssen und ein adäquates Raumklima gewährleistet ist. Es muss geklärt werden, wie viel Zeit das beauftragte Unternehmen benötigt, einmal eingelagerte Unterlagen wieder bereitzustellen, wie die Transporte organisiert sind, ob die Fahrer hinreichend geschult sind und die verwendeten Fahrzeuge hinreichend sicher. Die Dokumente sollten in versiegelten Containern aufbewahrt werden, die möglichst nur über einen Barcode identifizierbar sind und chaotisch gelagert werden. Wird ein elektronisches System zur Standortverfolgung verwendet, sollte überprüft werden, ob es validiert ist. Um die Qualifikation eines Auftragnehmers zu überprüfen, ist es ferner sinnvoll, sich nach seinen anderen Kunden zu erkundigen wie auch nach der Art der sonst eingelagerten Dokumente, seiner Erfahrung mit GxP-gerechter Einlagerung, Ergebnissen bereits erfolgter Audits oder Inspektionen und nach sicherheitsrelevanten Zwischenfällen in der Vergangenheit. Hilfreich kann es auch sein, die Schulungsunterlagen des Personals zu überprüfen. Die Vorgehensweise bei der Auswahl eines Auftragsunternehmens sollte in einer SOP beschrieben werden.

### Technische Möglichkeiten elektronischer Archivierung

Die Möglichkeit, Papierdokumente einzuscannen und statt ihrer die entsprechenden elektronischen Dateien zu archivieren, erscheint in praktischer Hinsicht äußerst vorteilhaft. Wie Dipl.-Ing. Welzbacher in seinem Vortrag deutlich machte, spart man nicht nur Kosten für die Lagerungsräume: Der Zugriff auf digitalisierte Dokumente ist besser kontrollierbar sowie rascher und gegebenenfalls dezentral möglich, die Vollständigkeit der Unterlagen ist – anders

als bei dem Archiv zeitweilig entnehmbaren Ordnern – besser gesichert. Scant man die Unterlagen direkt bei Eingang („Day Forward Scanning“), hat man den zusätzlichen Vorteil, sie allen Berechtigten direkt am Arbeitsplatz zugänglich machen zu können. Der Übergang zwischen der Arbeit mit Dokumenten und ihrer Archivierung gestaltet sich fließend.

Ist vorgesehen, Unterlagen erst nach Abschluss eines Projekts zu scannen („Backward Scanning“), kann erwogen werden, diese Aufgabe einem technisch und logistisch hoch gerüsteten Dienstleister zu übertragen. Entsprechend einem mit dem Auftraggeber vereinbarten Konzept werden die Dokumente für das Scannen vorbereitet (Entfernen von Bindungen, Haftnotizen etc.), mit Hochleistungsgeräten gescannt, indiziert und, eventuell, um späteres Suchen zu unterstützen, zusätzlich einem Texterkennungsprogramm unterzogen. Für die abschließende Qualitätskontrolle werden im Allgemeinen automatisierte Routinen verwendet, die durch zusätzliche manuelle Stichproben ergänzt werden sollten. Die Kosten für derartiges professionelles Scannen liegen, so Welzbacher, beim etwa Zwanzigfachen dessen, was für die konventionelle Lagerung eines Papierordners pro Jahr zu veranschlagen ist. Ob Digitalisierung tatsächlich wirtschaftlich ist, muss deshalb im Einzelfall eingehend überprüft werden.

Die digitale Archivierung ist nach wie vor eine technische Herausforderung. Zum einen ist die Haltbarkeit von elektronischen Speichermedien wie Festplatten oder Magnetbändern im Vergleich zum Papier sehr beschränkt (s. Diagramm 1), zum anderen besteht angesichts der hohen Neuerungsrate in der Informationstechnologie die Gefahr, dass in einem bestimmten Format gespeicherte Dokumente nach einer Änderung im Datenverarbeitungssystem nicht mehr zugänglich sind. Welzbacher wies darauf hin, dass bereits vor Beginn der Archivierung Strategien zu entwickeln seien, wie diesen Problemen zu begegnen ist. So sollten nach Möglichkeit für die Langzeitspeicherung vorgesehene

Formate verwendet werden wie etwa ein nach ISO normiertes PDF-Format (PDF/A). Gegebenenfalls müssen Daten rechtzeitig umformatiert (Konversion) oder einem neuen System angepasst und dort eingefügt werden (Migration). Insbesondere bei der Migration kann es problematisch sein, nachweislich dafür Sorge zu tragen, dass die Daten unverfälscht und vollständig wiederauffindbar übertragen werden. Welzbacher verwies auf die neu entwickelten Methoden des Information Lifecycle Managements, Speicherstrategien, die es in Zukunft ermöglichen sollen, im Rahmen umfassender Datenverwaltungskonzepte ganz auf Datenmigration zu verzichten oder diese zu automatisieren.

### Rechtssicherheit der elektronischer Archivierung

Die elektronische Archivierung von Studiendokumenten, die ursprünglich elektronisch erstellt wurden (z. B. elektronischen CRFs und die damit erhobenen Daten), ist mit den Regularien durchaus vereinbar. Hattemer-Apostel führte ein Rechtsgutachten der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze (TMF)<sup>[18]</sup> an, das im Teilgutachten „Grundlagen“ überprüft, inwiefern Vorschriften zur Archivierung aus dem Handels- und dem Steuerrecht auch auf die Archivierung im Gesundheitswesen zu übertragen sind. Es kommt zu dem Schluss, dass originär elektronische Dokumente sogar elektronisch archiviert werden müssen. Dies habe den Zweck, einen Datenverlust, wie er beim Wechsel von einem elektronischen Speichermedium zu Papier („Medienbruch“) möglich sein kann, zu vermeiden.

Vorgaben, wie zu archivieren ist, finden sich in Artikel 20 der Richtlinie 2005/28/EG: „Die zur Speicherung der wesentlichen Dokumente verwendeten Datenträger sind so beschaffen, dass diese Dokumente über den vorgeschriebenen Aufbewahrungszeitraum vollständig und lesbar bleiben und den zuständigen Behörden auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden können. Jede Änderung an den Aufzeichnungen muss rückverfolgbar sein.“

Sollen statt Papierunterlagen elektronische Kopien archiviert werden, besteht Rechtsunsicherheit. Grundsätzlich bedeutet das Scannen einen Informationsverlust. Eine eingescannte Unterschrift ist nicht gleichwertig mit dem Original. Ob Originale nach dem Einscannen vernichtet werden können, erörterte Frau Hattemer-Apostel zunächst mit Bezug zum Teilgutachten „Grundlagen“ des Rechtsgutachtens der TMF. Wiederum unter Bezug auf die Allgemeingültigkeit bestimmter Vorschriften aus dem Steuerrecht stellt es fest, dass nicht grundsätzlich eine Verpflichtung besteht, Originale nach dem Scannen aufzubewahren. Sollen sie vernichtet werden, ist es wichtig, dass beim Scannen die Grundsätze der Ordnungsmäßigkeit eingehalten werden, die sich aus der Abgabenordnung ergeben. Diese beinhalten, dass in einer SOP festgelegt ist, wer scannen darf, zu welchem Zeitpunkt welches Schriftgut gescannt wird, ob eine bildliche oder inhaltliche Übereinstimmung mit dem Original erforderlich ist, wie die Qualitätskontrolle auf Lesbarkeit und Vollständigkeit zu erfolgen hat und wie Fehler zu korrigieren sind. Das mittels Scannen entstandene digitale Dokument ist mit einem unveränderbaren Index zu versehen. Hard- und softwaremäßig muss sichergestellt sein, dass das Scannergesamt unveränderbar ist<sup>[19]</sup>.

Das Teilgutachten bezieht sich auf den Fall, dass die gescannten Unterlagen vor Gericht zur Beweisführung verwendet werden. Ob sie schließlich als Beweis anerkannt werden, liegt im Ermessen des Richters. Die Verwendung elektronischer Kopien eines Papieroriginals ist ohne einen Verlust an Rechtssicherheit nicht möglich. Sollen Unterlagen nach dem Scannen vernichtet werden, heißt es in einem zweiten Teil des Rechtsgutachtens, „bedarf es ... einer gründlichen Risikoabwägung, ob ein solcher Verlust an Beweisfähigkeit ... hingenommen werden kann.“ Bestehen gesetzliche Pflichten, ein Dokument aufzubewahren, so das Gutachten, „ist davon auszugehen, dass der Gesetzgeber von der Aufbewahrung des Originaldokuments ausgegangen ist“. Insbesondere sei vor der Vernichtung von Ori-

ginalen zu überprüfen, ob dadurch „nach dem Gesetz Prüfberechtigten [z. B. Inspektoren] der ursprüngliche Prüfungsgegenstand entzogen wird.“

### **Elektronische Dokumentation aus Sicht von Inspektoren**

Wie wichtig es sein kann, Originale aufzubewahren, verdeutlichte Dr. Jost im Hinblick auf Unterschriften bei elektronischen Dokumenten. Sie sagte, dass Inspektoren diese nur dann mit Sicherheit für „unterschrieben“ erachten, wenn sie mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen sind. Von drei im Signaturgesetz<sup>[20]</sup> genannten Formen der elektronischen Unterschrift (elektronische, fortgeschrittene elektronische und qualifizierte elektronische Signatur) ist dies die Form, die den höchsten Anforderungen genügt und die als einzige dieser Formen vor dem Gesetz die gleiche Wirkung hat wie eine handschriftliche Unterschrift.

Welche Anforderungen Inspektoren erfüllt sehen möchten, wenn Quelldaten elektronisch erfasst werden, wird in einer Veröffentlichung der bei der EMA ansässigen GCP Inspectors Working Group dargestellt. Dieses „Reflection Paper on Expectations for Electronic Source Documents Used in Clinical Trials“ (EMEA/505620/2007)<sup>[21]</sup> ist als Entwurfsversion im Internet verfügbar. Es basiert im Wesentlichen auf zwölf vom Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) veröffentlichten Forderungen<sup>[22]</sup>. Insbesondere muss das Erfassungssystem geeignet sein, die Daten dem Studienprotokoll entsprechend aufzuzeichnen. Es ist daraufhin zu validieren und die Validierung ist zu dokumentieren. Das System muss über einen Audittrail verfügen und es müssen Maßnahmen getroffen sein, dass Daten nur bei Kenntnisnahme oder Einverständnis des Prüfers geändert werden können. Die Daten müssen vor unberechtigtem Zugriff geschützt, ihr Erhalt über den erforderlichen Zeitraum gesichert sein. Bei mehrfacher Speicherung ist eine Referenzdatei mit Speicherort anzugeben. Dr. Jost wies darauf hin, dass ein Nachfolgedokument für das „Reflection Paper“ in Vorbe-

reitung ist („Reflection paper on expectations for electronic source and transcribed data generated in clinical trials“ (EMA/INS/GCP/94284/ 2009)) und bald im Internet zur Verfügung stehen wird.

### **Archivierungsdauer und Vernichtung von Unterlagen.**

Welche Unterlagen der Arzt, Sponsor oder Zulassungsinhaber für wie lange aufzubewahren hat, erklärte Rechtsanwältin Neikes, kann nur im Einzelfall nach Prüfung aller oben genannten Vorschriften beurteilt werden. Dabei ist die jeweils längste sich ergebende Aufbewahrungsfrist maßgebend und sollte aus Praktikabilitätsgründen auf alle aufzubewahrenden Unterlagen angewandt werden, um unverhältnismäßigen Aufwand zu vermeiden. Wenn die Zulassung für ein Arzneimittel erreicht wurde, dürfte sich die längste Frist allerdings zumeist aus den Vorgaben der Arzneimittelprüfrichtlinien ergeben, wonach der Sponsor oder andere Personen, in deren Besitz sich die Daten befinden, alle Versuchsunterlagen so lange aufzubewahren haben, wie das Arzneimittel zugelassen ist und den Abschlussbericht fünf Jahre darüber hinaus.

Besondere gesetzliche Vorgaben zur Vernichtung bzw. Löschung personenbezogener Daten aus klinischen Prüfungen bestehen nur für den Fall, dass der Studienteilnehmer seine Einwilligung in die Teilnahme der klinischen Prüfung widerrufen hat (vgl. § 40 Abs. 2 a S. 4 und 5 AMG) sowie nach § 15 Transplantationsgesetz. Ob auch im Übrigen die Speicherung der Daten nur für die Dauer der gesetzlichen Aufbewahrungsfristen erlaubt ist, ist umstritten und erscheint jedenfalls nicht zwingend.

Frau Hattemer-Apostel ergänzte, dass bei der Vernichtung von Unterlagen dokumentiert werden sollte, um welche es sich handelt, wie und an wen sie zur Vernichtung übergeben wurden und wann die Vernichtung stattfand. Mit der Vernichtung sollte ein Entsorgungsfachbetrieb nach § 52 Abs. 1 des Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetzes<sup>[23]</sup> betraut werden, der zur

Vernichtung vertraulicher Unterlagen und zur Einhaltung des Bundesdatenschutzgesetzes befähigt ist und der über ein Qualitätsmanagementsystem verfügt.

## Fazit

Die rechtliche Situation im Gesundheitswesen ist, wie es im Gutachten der TMF heißt, durch eine „Zersplitterung“ des Rahmens gesetzlicher Vorschriften charakterisiert. Auch die Anzahl der Vorgaben zur ordnungsgemäßen Archivierung von Studienunterlagen ist nicht leicht zu überschauen. Sie lassen Raum für Interpretation und Ausgestaltung und sind damit immer wieder Grund für Unsicherheit und Diskussionen. Dies reflektierten die zahlreichen und sehr unterschiedlichen Fragen, die die Teilnehmer in das Symposium einbrachten und für die im Austausch mit den Referenten Lösungsansätze aufgezeigt werden konnten.

Es sei auf eine Wiederholung des Symposiums hingewiesen, die es einem weiteren Teilnehmerkreis ermöglicht, Fragen zur Archivierung einzubringen und zu klären (02. Dezember 2010 in Frankfurt, näheres unter: <http://www.centrial.de>).

## Referenzen

- [1] GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist
- [2] Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 5. Mai 1995, zuletzt geändert durch Art. 1 und 2 zweite ÄndVwV2 vom 11. 10. 2004 (BAnz.Nr. 197 S. 22037, BAnz. Beil. S. 3)
- [3] Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S.3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172, (3578)) geändert worden ist
- [4] Strahlenschutzverordnung vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714; 2002 I S. 1459), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 29. August 2008 (BGBl. I S. 1793) geändert worden ist
- [5] Röntgenverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 30. April 2003 (BGBl. I S. 604)
- [6] Transplantationsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das durch Artikel 3 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990) geändert worden ist
- [7] Gentechnikgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2066), das zuletzt durch Artikel 12 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2542) geändert worden ist
- [8] Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der

- Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
- [9] Richtlinie 2005/28/EG der europäischen Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte
- [10] ICH Topic E6(R1): Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. Abrufbar unter: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>, Zugriff: 10.08.2010
- [11] Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67) zuletzt geändert durch Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S.1)
- [12] Recommendation on the Content of the Master File and Archiving. July 2006. Abrufbar unter: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/v10\\_chap5\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/v10_chap5_en.pdf), Zugriff: 11.08.2010
- [13] Organization for Economic Co-Operation and Development: Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No. 15, Paris 2007, abrufbar unter: [http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf?cote=ENV/JM/MONO\(2007\)10&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf?cote=ENV/JM/MONO(2007)10&doclanguage=en), Zugriff: 10.08.2010
- [14] Glauert M: Anforderungen an ein Archivmagazin. Eine Checkliste. Abrufbar unter: [http://www.landeshauptarchiv-brandenburg.de/FilePool/Archivmagazin\\_Glauert.pdf](http://www.landeshauptarchiv-brandenburg.de/FilePool/Archivmagazin_Glauert.pdf), Zugriff: 10.08.2010
- [15] DIN ISO 11799: Information und Dokumentation - Anforderungen an die Aufbewahrung von Archiv- und Bibliotheksgut. Berlin 2004
- [16] Strafgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 13. November 1998 (BGBl. I S. 3322), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 2. Oktober 2009 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist
- [17] Bundesdatenschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. Januar 2003 (BGBl. I S. 66), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 14. August 2009 (BGBl. I S. 2814) geändert worden ist
- [18] Rechtgutachten zur elektronischen Archivierung im Auftrag der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF). Version 1.1, TMF-Produktnummer: P042011
- [19] Grundsätze ordnungsmäßiger DV-gestützter Buchführungssysteme (GoBS). Schreiben des Bundesministeriums der Finanzen an die obersten Finanzbehörden der Länder vom 7. November 1995 - IV A 8 - S 0316 - 52/95- BStBl 1995 I S. 738
- [20] Signaturgesetz vom 16. Mai 2001 (BGBl. I S. 876), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 2091) geändert worden ist
- [21] GCP Inspectors Working Group: Reflection Paper on Expectations for Electronic Source Documents Used in Clinical Trials (EMEA/505620/2007). EMEA, London 2007, abrufbar unter: <http://www.ehealthinformation.ca/documents/emea.pdf>, Zugriff: 10.08.2010
- [22] Clinical Data Interchange Standards Consortium, Electronic Source Data Interchange (eSDI) Group. Leveraging the CDISC Standards to Facilitate the use of Electronic Source Data within Clinical Trials. Abrufbar unter:



<http://www.cdisc.org/stuff/contentmgr/files/0/2f6eca8f0df7caac5bbd4fadfd76d575/miscdocs/esdi.pdf>,  
Zugriff: 10.08.2010

- [23] Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetz vom 27. September 1994 (BGBl. I S. 2705), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 11. August 2009 (BGBl. I S. 2723) geändert worden ist

Die Autoren danken den Referenten für ihre ausführlichen und eingängigen Referate beim Symposium und Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

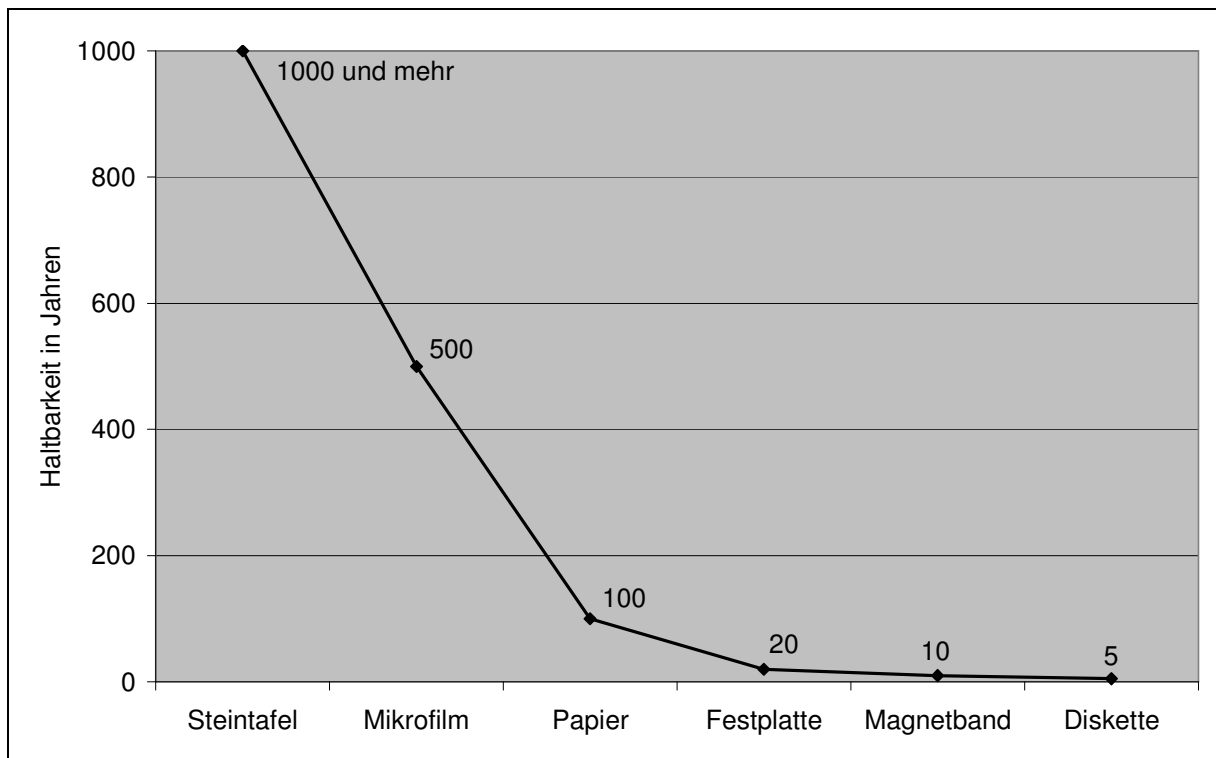
Karl-Friedrich Lukat, CenTrial GmbH  
Otfried Müller-Str. 45, 72076 Tübingen  
Tel.: +49 7071 29-72243  
E-Mail: sekretariat@central.de

Annette Neikes, Anwaltskanzlei Sträter  
Kronprinzenstr. 20, 53173 Bonn  
Tel.: +49 228 93454-0  
E-Mail: mail@kanzleistraeter.de

Prof. Dr. Christoph H. Gleiter,  
CenTrial GmbH  
Otfried Müller-Str. 45, 72076 Tübingen  
Tel.: +49 7071 29-72243  
E-Mail: sekretariat@central.de

**Tabelle 1:** Beispiele für die Kategorisierung zu archivierender Unterlagen (nach Hattemer-Apostel, Verdandi AG)

A	B	C	D
TMF		TMF oder nicht studienbezogenes Ablagesystem	nicht studienbezogenes Ablagesystem
bezogen auf eine Studie	bezogen auf mehrere Studien		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfplan, Amendments</li> <li>- CRFs, Queries</li> <li>- Unterschriebene Einwilligungserklärungen</li> <li>- Unterlagen Ethikkommission und Behörden</li> <li>- Teilnehmer-ID-Liste</li> <li>- Autorisierungsliste</li> <li>- Kennzeichnung, Verbleib der Prämedikation</li> <li>- Randomisierungsliste, Dokumentation von Entblindungen</li> <li>- Korrespondenz</li> <li>- AE/SAE-Berichte</li> <li>- Dokumentation speziell für die Studie erstellter Auswertungsprogramme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Investigator's Brochure</li> <li>- Versicherungsunterlagen</li> <li>- Analysenzertifikate</li> <li>- Informationen zu SUSARs</li> <li>- Auditbericht</li> <li>- Auditzertifikat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auditplan</li> <li>- Validierung analytischer Methoden</li> <li>- Chargendokumentation der Prüfmedikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Organigramme</li> <li>- SOPs</li> <li>- Trainings-, Qualifikationsunterlagen (Sponsor/CRO)</li> <li>- Validierungsunterlagen von Computersystemen</li> <li>- Laborzertifikate (Ringversuche/Akkreditierung)</li> <li>- Aufzeichnungen zu Datensicherung/Back-Ups</li> <li>- Aufzeichnungen von Umgebungsbedingungen z. B. in Labor, Archiv, Apotheke</li> <li>- Reinigungsunterlagen von Einrichtungen</li> <li>- Wartungsunterlagen, Gerätedokumentation</li> </ul>



**Diagramm 1:** Haltbarkeit von Speichermedien (nach Welzbacher, Iron Mountain)