



# Gründe für die elektronische Erfassung von Studiendaten

## 1 Hintergrund

Neben der **Sicherheit** des Patienten ist die **Qualität** der erfassten Daten in einer Studie zentral. Nur korrekte und vollständige Daten sind eine belastbare Basis für die Auswertung und letztlich das Ergebnis der Studie. Kann die Datenerfassung transparent und nachvollziehbar dargelegt werden, steigt das Vertrauen in die daraus gewonnenen Ergebnisse.

Um dieses Ziel zu erreichen, müssen die Prozesse zur **Erfassung und Validierung** der Daten entsprechend ausgelegt werden. Elektronische Systeme können diese Prozesse in erheblichem Masse unterstützen und vereinfachen.

Die Anforderungen sind dabei generell unabhängig vom **Umfang** der Studie oder der **Anzahl** der Patienten.

Die Umstellung auf ein elektronisches System bringt erhebliche Änderungen im Ablauf einer klinischen Studie mit sich. Der Aufwand **verringert** sich massgeblich durch Erleichterungen im Bereich der Bereitstellung des CRF und der Validierung und Auswertung der Daten. Zudem steigt die **Sicherheit** für die Patienten durch die bessere Verfügbarkeit der Studiendaten.

Im Gegenzug muss ein deutlich **höherer** Aufwand bei der Vorbereitung der Datenerfassung beachtet werden. Dazu zählt die Erstellung und Validierung des eCRF sowie das Training der Mitarbeiter. Ausreichende Ressourcen und Zeit sind hier einzuplanen.

Dieses Dokument zeigt die Besonderheiten und Vorteile einer elektronischen Erfassung von Studiendaten auf und stellt sie den Anforderungen nach GCP gegenüber. Die Ausführungen beziehen sich speziell auf die vom CTC DM zur Verfügung gestellten Studiensoftware **secuTrial**. Die Punkte sind aber generell auch auf andere Softwaresysteme zur elektronischen Erfassung von Studiendaten übertragbar.

## 2 Gute Gründe für die Verwendung

### 2.1 Einfache Erstellung des CRF (Case Report Form)

- Das eCRF wird in **einfachen Schritten** erstellt: Aufstellen der Formulare, Anlegen der Visiten, Zuweisen der Formulare, Anlegen von Regeln, Reports und Statistiken.
- Das **Layout** ist einheitlich und wird in Form von festen Vorlagen zur Verfügung gestellt. Dies vereinfacht das Erstellen eines Formulars und erleichtert Teilnehmern die Orientierung über mehrere Formulare hinweg.
- Dem Anwender stehen alle gängigen Typen von **Eingabefeldern** fertig formatiert zur Auswahl. Der optionale Einsatz von HTML ermöglicht eine weitere Anpassung des Layouts und die Verwendung fortgeschrittener Funktionen.
- Die **Anordnung und Bezeichnung** einzelner Elemente (Formulare, Eingabefelder, Visiten) kann leicht geändert werden. Elemente können auch leicht in andere Bereiche kopiert werden.
- Beim Aufstellen des **Visitenplans** können die Vorgaben des Protokolls direkt berücksichtigt werden: Benennung der Visiten, Reihenfolge und Zeitabstand.



- Es werden **Vorlagen** für eCRFs auf Deutsch und Englisch zur Verfügung gestellt, die bereits die gängigsten Einstellungen, Formulare, Reports und Statistiken enthalten. Auch können komplette eCRFs oder einzelne Formulare anderer Studien übernommen und nach Bedarf angepasst werden.
- Zusätzlich werden **validierte Vorlagen** für zentrale Formulare zur Verfügung gestellt: AE, SAE, Krankengeschichte, Begleitmedikation, Studienende.
- Bei der **Bereitstellung** des CRF werden Zeit und Kosten für Druck und Verteilung von Papierformularen eingespart, da die Dateneingabe direkt über das Internet erfolgt. Änderungen am CRF haben kein aufwendiges Roll out und Rückrufaktionen zur Folge.

## 2.2 Einfache Benutzung

- Die Software ist am USZ **etabliert** und wird auch an anderen universitären Zentren der Schweiz verwendet. Dies erleichtert **multizentrische Studien**, da die Anwender Unterstützung von Experten vor Ort erhalten können und/oder die Software ggf. bereits aus anderen Studien kennen.
- Die Software ist **benutzerfreundlich**. Externe Teilnehmer finden sich meist auch ohne persönliche Schulung schnell in den Funktionen zurecht. Es steht insbesondere ein **Testbereich** zur Verfügung, in der die Teilnehmer sich mit dem eCRF vertraut machen können.
- Das CTC Datamanagement führt **Schulungen** im Gebrauch der Software durch und gibt kontinuierlichen Support während des Projektes (Email, Telefon).
- Es werden **Manuals** und **Arbeitsanweisungen** zur Verfügung gestellt, die die Verwendung der Software erklären. In einem umfangreichen **Online Bereich** können die Teilnehmer detaillierte Erläuterungen einzelner Funktionen finden und diese testen.
- Der zeitliche Aufwand und die Kosten für die **Validierung** der Daten ist geringer. Für die Validierung stehen verschiedene Funktionen (u.a. Monitoring und Query Workflow) zur Verfügung. Der Austausch von Queryforms und eine fehleranfällige manuelle Korrektur von Daten entfallen.

## 2.3 Höhere Datenqualität

- Die Daten werden während der Eingabe direkt in eine **Datenbank** geschrieben. Von dort kann ein Export der Daten in gängigen Dateiformaten erfolgen, die vom Statistiker direkt zur Analyse verwendet werden kann.
- Kosten und zeitlicher Aufwand für die **manuelle Übertragung** der Daten aus Papierformularen in die Datenbank entfallen. Es kommt zu keinem Verlust der Datenqualität durch Übertragungsfehler.
- Die elektronischen Eingabefelder lassen jeweils nur Eingaben eines bestimmten **Datentyps** zu (Zahl, Datum,...). Dadurch werden Falscheingaben verhindert. Die elektronische Eingabe stellt zudem sicher, dass die Daten **lesbar** sind.
- Durch automatisierte **Plausibilitätschecks** werden die Daten direkt bei der Eingabe geprüft. Der Anwender wird auf die Abweichung aufmerksam gemacht und kann die Daten zeitnah korrigieren. Dadurch sinkt der Aufwand für die nachfolgende Datenvalidierung (Monitoring) erheblich.
- Eine separate **Testumgebung** ermöglicht eine intensive Validierung des CRF, wodurch notwendige Anpassungen des CRF nach Beginn der Datenerfassung reduziert werden.



## 2.4 Verbesserung der Patientensicherheit

- Durch eine Funktion zur **Pseudonymisierung** werden die Personendaten der Probanden in der Studie zuverlässig geschützt und gleichzeitig die eindeutige Zuordnung der Daten zu bestimmten Probanden sichergestellt.
- Der **Zugriff** auf die Daten ist schneller. Die Daten werden zentral gespeichert und sind jederzeit vollständig verfügbar. Die Zentren haben jederzeit Zugang zu den vollständigen Daten Ihrer Patienten.
- Es steht eine eigene Funktion für das **SAE Management** zur Verfügung. SAE werden übersichtlich dargestellt und sind für den Benutzer leicht auffindbar. Es ist jederzeit erkennbar, für welche Patienten AE oder SAE vorliegen. Es kann jederzeit eine aktuelle Übersicht aller in einer Studie aufgetretenen Ereignisse erstellt werden. Die vom CTC DM bereitgestellten Vorlagen unterstützen zudem die Meldung der SAE an Sponsor und Behörden.
- Generell können wichtige Daten in **Übersichten** (Reports) aktuell dargestellt und für die weitere Bearbeitung exportiert werden.
- Die Daten sind generell **durchsuchbar**, wobei mehrere Kriterien kombiniert werden können. Dadurch lassen sich einfach Patienten mit bestimmten Merkmalen identifizieren.
- Der Hersteller gewährleistet die **GCP Konformität** der Software und lässt diese durch Audits prüfen. Auch Vorgaben der FDA werden berücksichtigt. Anforderungen nach GCP sind u.a. Audit Trail, E-Signatur und rollenbasierte Teilnehmerverwaltung.
- Über **Statistiken** lässt sich z.B. die Rekrutierung von Patienten an einzelnen Zentren zeitnah beobachten.

## 2.5 Zusätzlicher Benefit

- Über eine in die Software integrierte Funktion zur **Randomisierung** können auch komplexe Vorgehensweisen umgesetzt werden: Mehrere Gruppen, Balancierung, Stratifizierung, Verblindung, kontrollierte Entblindung.
- Der **Import** von Daten ist möglich. Damit können externe Daten, die in elektronischer Form und geeigneter Struktur vorliegen, in die Studie übernommen werden.
- **Medizinische Nachschlagewerke** können in das eCRF integriert werden. Der Benutzer kann das Nachschlagewerk (z.B. MedDRA) direkt aus dem Formular aufrufen, den passenden Eintrag suchen und in das Formular übernehmen.

## 3 Anforderungen an das Data Management

Gemäss **GCP** ist die Verwendung eines **CRF** für die Erfassung von Daten während einer Studie **zwingend** vorgeschrieben (ICH E6 1.1 iVm. 4.9.1). Das CRF kann generell als Papier-CRF vorliegen oder in elektronischer Form als eCRF.

Andere Formen der Datenerfassung sind NICHT zulässig!

Dies gilt insbesondere für MS Office Programme wie MS Excel, MS Access oder Filemaker.

## 4 Problematik alternativer Formen des Data Managements

### 4.1 ICH E6 2.10

*“All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.”*



Bei der Datenerfassung mit Excel oder Access kann es durch falsche Formatierung der Felder zu Datenverlusten kommen (z.B. Datumswerte oder Zahlen als Text, Anzahl Nachkommastellen). **Im eCRF sind die Formate der Eingabefelder definiert. Bei der Validierung des eCRF wird die Eignung der Eingabefelder geprüft.**

Bei der Bearbeitung der Daten in Excel / Access kann der Bezug der Daten verloren gehen (z.B. unvollständiges Sortieren und Kopieren, falsch angewendete Funktionen). **Beim eCRF wird die Integrität der Daten durch das Datenbankmodell gewahrt.**

Werden Daten eines pCRF validiert und im Anschluss in eine Datenbank übertragen, so müssen diese Daten erneut validiert werden (z.B. Double Data Entry). **Im eCRF werden die Daten direkt in die elektronische Datenbank geschrieben, wo auch die Validierung der Daten erfolgt.**

Die Studiendaten müssen mit den Daten der Patientenakte (Source Data) verglichen werden (Monitoring). Der Monitor darf selbst keine Berechtigung zur Änderung von Daten haben. Die Einträge müssen dem Monitor eindeutig zugeordnet werden können. In Excel / Access kann dies nicht umgesetzt werden. **Das eCRF bietet ein integriertes Monitoring, bei dem die Durchführung zeitgenau erfasst und dem entsprechenden Teilnehmer zugeordnet werden kann.**

In Excel / Access ist ein Schliessen der Datenbank so, dass keine Änderung der Daten mehr möglich ist, praktisch nicht umsetzbar. **Ein eCRF verfügt in der Regel über eine Funktion zum Schliessen der Datenbank so, dass die Daten von keinem Teilnehmer mehr geändert werden können.**

#### 4.2 ICH E6 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).***

Excel und Access sind nicht nach den besonderen Anforderungen von Studien validiert. Ein Change Management ist nicht implementiert. **Die Studiensoftware secuTrial z.B. ist eine validierte Software und wird als solche von der FDA anerkannt.**

Selbst entwickelte Softwarelösungen oder Makros zur Datenvalidierung müssen aufwendig validiert werden. Die Wartung dieser Lösungen muss sichergestellt werden. Ein Change Management System inklusive Versionierung muss eingerichtet und entsprechend dokumentiert werden. **Der Hersteller von secuTrial (ias GmbH, Berlin) z.B. betreibt ein aufwendiges Change Management, die Bereitstellung von Updates und Bugfixes sowie eine adäquate Versionierung sind generell gewährleistet.**

***(b) Maintains SOPs for using these systems.***

Bei der Erfassung mit Excel / Access handelt es sich in der Regel um Einzellösungen. Die Erstellung von SOP's, die die Bedienung und Prozesse ausreichend erläutern, ist entsprechend aufwendig. **Das CTC DM stellt generell Prozessbeschreibungen für den**



**Einsatz von eCRF zur Verfügung, die den generellen Einsatz eines solchen Systems in einer Studie ausreichend beschreiben.**

***(c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail).***

Ein Audit Trail ist in Excel und Access nur mit unverhältnismässig hohem Aufwand umsetzbar (Makros, die wieder validiert werden müssen). Die Daten des Audit Trails dürfen selbst nicht manipulierbar sein. Die Änderungen müssen einem bestimmten Teilnehmer eindeutig zuordenbar sein. **Ein eCRF verfügt über einen Audit Trail, der alle Eingaben, Änderungen und Löschungen mit einem Zeitstempel versieht und sie eindeutig einem Teilnehmer zuordnet.**

Ein Query-System ist in Access und Excel nicht in ausreichender Weise umsetzbar. Die Zuordnung zu einzelnen Teilnehmern und differenzierte Berechtigungen können nicht sichergestellt werden. **Ein eCRF besitzt in der Regel ein integriertes Query-System. Die Berechtigungen zum Anlegen, Beantworten und Schliessen von Queries werden getrennt vergeben. Der Status vorhandener Queries ist leicht ersichtlich. Queries werden mit einem Zeitstempel versehen und können den Teilnehmern eindeutig zugeordnet werden.**

***(d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data.***

Das Einrichten und die Verwaltung eines entsprechenden Verzeichnisses zur Ablage von MS Excel oder Access Dateien ist aufwendig. **Die Datenbanken der vom CTC DM zur Verfügung gestellten Softwaresysteme liegen jeweils auf einem separaten Server unter Kontrolle des USZ. Der Server selbst und die gespeicherten Daten werden durch das Sicherheitssystem des USZ geschützt.**

Bei multizentrischen Studien muss bei zentraler Erfassung der Daten gewährleistet sein, dass Prüfärzte nur Zugang zu den Daten aus ihrem Zentrum haben. Eine Umsetzung in Access / Excel ist nicht möglich. **Ein eCRF erlaubt anhand der integrierten Teilnehmerverwaltung den Teilnehmern nur Zugang zu den Daten aus ihrem Zentrum.**

***(e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes (see 4.1.5 and 4.9.3)***

Benutzerkonten mit Benutzername und Passwort sind in Excel und Access nicht umsetzbar. **Jeder Teilnehmer eines eCRF erhält ein eigenes Benutzerkonto mit Benutzername und Passwort. Es können beliebig viele Zugänge eingerichtet werden.**

Unterschiedliche Berechtigungen (Lesen, Ändern, Verifizieren von Daten) können in Excel / Access nicht vergeben werden. **Über ein Rollensystem können im eCRF den Teilnehmern eindeutig unterschiedliche studienspezifische (Bearbeiten des CRF, Anlegen von Patienten, Export von Daten,...) und formularspezifische (Formular lesen, Daten ändern, Queries stellen,...) Berechtigungen zugewiesen werden.**

Die verbindliche Zuweisung von Einträgen und Änderungen zu einzelnen Teilnehmern ist bei Excel / Access nicht möglich. **Mit der Funktion E-Signatur können im eCRF Einträge und Vorgänge (Sperrungen von Formularen, Monitoring,...) eindeutig den einzelnen Teilnehmern zugeordnet werden. Die Verwendung von Benutzername und Passwort für**



**die elektronische Unterschrift wird von der FDA anerkannt und ist gleichgestellt zur handschriftlichen Unterschrift.**

***(f) Maintain adequate backup of the data.***

Die über das eCRF gespeicherten Daten auf dem Server werden über das USZ eigene System gesichert.