

Neue Strategien bei der elektronischen Datenerfassung in klinischen Studien: endlich Vorteile auch für die Prüfärzte

Z. Dobbie, C. Bernasconi

Zusammenfassung

Die elektronische Erfassung klinischer Studiendaten im Prüfzentrum (Electronic Data Capture) hat gegenüber den klassischen «Papierstudien» anerkannte Vorteile für die Pharmaindustrie. In diesem Artikel legen wir die Hauptvorteile der neu entwickelten Systeme für das Studienteam im Prüfzentrum dar: bessere Übersicht dank schneller Einsicht in die zuletzt gesammelten Daten, einfachere Dateneingabe, weniger Rückfragen (Queries), freiere Arbeitsweise und Reduktion der Monitoringvisiten. Ausserdem diskutieren wir wesentliche Punkte für die Entscheidung, ob sich ein Prüfzentrum bei einer klinischen Studie auf die elektronische Datenerfassung einlassen sollte.

Einleitung

Seit etwa zehn Jahren beschäftigt sich die pharmazeutische Industrie mit der elektronischen Erfassung von Studiendaten im Prüfzentrum (sogenanntes Remote Data Entry oder Electronic Data Capture, EDC). Die Vorteile der EDC-Strategie für die Pharmaindustrie (Sponsoren) sind anerkannt: hohe Transparenz dank sofortiger Verfügbarkeit der gesammelten Daten, Möglichkeit, auf Vorkommnisse schneller zu reagieren, d. h. auch höhere Sicherheit der Studienbehandlung, höhere Qualität der primären Daten dank direkter Eingabechecks. Ausserdem ergibt sich aus diesen Faktoren eine Reduktion der Studienkosten. Das Ziel dieses Artikels ist aufzuzeigen, dass vor allem aufgrund ausgereifter Technologie (z. B. Internetstabilität) und progressiver Konzeptverbesserung heutzutage der Benefit von EDC-Systemen auch für die Prüfzentren wesentlich sein kann.

Hybrid- und Online-EDC-System

Elektronische Datenerfassung bedeutet, dass im Prüfzentrum erhobene Studiendaten elektronisch

erfasst und direkt in die zentrale Datenbank übertragen werden. Zwei verschiedene Typen von EDC-Systemen werden heutzutage in klinischen Studien eingesetzt, wobei der Unterschied zwischen ihnen gerade für das Prüfzentrum grosse Implikationen hat [1].

In Hybridsystemen (On-/Offline, Web-enabled) werden in einer ersten Phase die Eingaben ins eCRF (electronic Case Report Form, elektronischer Prüfbogen) lokal im Prüfzentrum gespeichert; in einer zweiten Phase erfolgt die Datenübertragung in die zentrale Studiendatenbank, meist via Internet. Die Datenzwischenspeicherung im Prüfzentrum verlangt entsprechend ausgebaute Prozesse vor Ort: Installation, Validierung und Verwaltung der studienspezifischen Software wie auch Implementierung von Sicherheitsmassnahmen gegen Datenverlust und Datendiebstahl.

Die Alternative zu diesem zweiphasigen Prozess ist die direkte Dateneingabe vom Prüfzentrum in die zentrale Datenbank durch die sogenannten Online-Systeme (Web-based). Dabei werden eCRF-Seiten über einen üblichen Internetbrowser (z. B. Internet Explorer, Netscape Navigator) ausgefüllt. Die Studiendaten werden zu keinem Zeitpunkt auf dem lokalen Rechner gespeichert. Es wird keine Software installiert und validiert und jegliche Rechner im Prüfzentrum mit einem Internetzugang können für die Dateneingabe benutzt werden.

Datenschutz und Datensicherheit

Bestimmte Datenschutzgesetze, die z. B. die Anonymisierung der Patientendaten verlangen, sind sowohl bei EDC- wie auch bei Papierstudien gleichermaßen anwendbar. Bei EDC-Studien entfallen sämtliche für das Handling der Papierprüfbogen relevanten Sicherheitsmassnahmen. Andererseits erfordern spezifische EDC-Richtlinien (z. B. der FDA 21 CFR part 11 [2]), dass die EDC-Systeme die Datensicherheit sowohl beim Speichern als auch bei der Datenübertragung garantieren. Die stark verschlüsselte Datenüber-

- 1 Bernasconi C, Dobbie Z. Klinische Forschung und Internet. Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung 2001; 7/8:12-9.
- 2 Code of Federal Regulations Title 21, Part 11: Electronic Records, Electronic Signatures 1997; Federal Register, U. S. Government Printing Office.

Korrespondenz:
Dr. phil. II Zuzana Dobbie, Dr. med.
et sc. nat. Corrado Bernasconi
Biomit Inc.
St. Alban-Anlage 44
CH-4052 Basel
Tel. 061 206 12 12
Fax 061 206 12 22

E-Mail:
zuzana.dobbie@biomit.com,
corrado.bernasconi@biomit.com

Tabelle 1

Was soll der Prüfarzt fragen?

Infrastruktur im Prüfzentrum
– Hardware vorhanden? Falls nein, wird sie vom Sponsor zur Verfügung gestellt?
– Internetzugang vorhanden?
– Möglichkeit, online zu arbeiten vorhanden?
Know-how im Prüfzentrum
– IT-Kenntnisse erforderlich?
– EDC-Training gewährleistet?
– Softwaremanual vorhanden?
– Help-line (für IT und wissenschaftliche Fragen) vom Sponsor gewährleistet?
EDC-System
– Online- oder Hybridsystem?
– Demoversion zur Beurteilung der Benutzerfreundlichkeit und Geschwindigkeit des Systems verfügbar?
– Automatisches Einspeisen der elektronisch vorhandenen Daten in die Datenbank möglich?
– Direkte Eingabe der Laborwerte durch das Zentrallabor möglich?
– Elektronisches Querymanagement vorhanden?
Honorarzählung
– Zahlungsplan der Prüfarzthonorare abhängig von der Vollständigkeit der Dateneingabe?

tragung über das Internet (128 Bit «high encryption», wie z.B. auch beim E-Banking verwendet), die problemlos mit herkömmlichen Browsern möglich ist, eliminiert jedoch mögliche Bedenken bezüglich eines sicheren Datentransfers [3].

Die eindeutige Identifikation des Benutzers durch individuellen Benutzernamen und Passwort ermöglicht dessen selektive Führung durch das EDC-System. Jedem Benutzer wird eine Rolle zugeteilt, die definiert, auf welche Bereiche des Systems der Benutzer Zugriff hat und zu welchen Aktivitäten (Dateneinsicht, -eingabe oder -änderung) er berechtigt ist. Gemäss aktueller Richtlinien sollte das EDC-System über eine sogenannte Änderungskontrolle (Data Audit Trail) verfügen, die zu jedem beliebigen Zeitpunkt ermöglicht, die vollständige Geschichte von Dateneingabe und eventuellen Datenänderungen im System zu rekonstruieren.

Durch die Notwendigkeit, dass die Benutzer ihre Passworte streng vertraulich behandeln, bleibt ein Unsicherheitsfaktor im Bereich der Datensicherheit vorhanden. Man darf allerdings nicht übersehen, dass auch Papiersysteme keinesfalls uneingeschränkt sicher sind, und dass die Wahrscheinlichkeit, dass Papierdaten verlorengehen, gestohlen oder für eine nicht berechnigte Person zur Einsicht gestellt werden, erheblich ist.

Vorteile für den Prüfarzt im Studienmanagement

Das EDC-System, als Plattform für den Informationsaustausch zwischen allen Studienbeteiligten, ermöglicht einen zeit- und ortsunabhängigen Zugriff auf alle relevanten Studiendaten und -unterlagen. Dank eines professionellen eCRF-Designs wird die Dateneingabe im Vergleich zu Papierstudien bedienungsfreundlicher und effizienter. Interaktive Anweisungen, fertige Eingabevorschläge, z.B. in Form von Pull-down-Menüs, automatische Datenüberprüfung und Hinweise auf mögliche Eingabefehler resultieren in einer höheren Qualität der eingegebenen Daten. Die Folge ist eine Verminderung von Rückfragen (Queries) an den Prüfarzt (bis zu 80% weniger [4]), was eine erhebliche Zeitersparnis für ihn bedeutet. Ausserdem verläuft die Bearbeitung der Rückfragen elektronisch innerhalb des EDC-Systems und somit unabhängig z.B. von Monitorbesuchen, was die Freiheit bei der Arbeitsgestaltung fördert. Zusammen mit der Tatsache, dass die Anzahl der Monitorbesuche reduziert werden kann (auch wenn diese für die Qualitätssicherung im Prüfzentrum prinzipiell bestehenbleiben müssen), führt dies zu einer Vereinfachung der Teilnahmemöglichkeit von kleineren oder peripheren Prüfzentren an grossen, multizentrischen Studien [5].

Weiterhin ist es in manchen Fällen möglich, Patientendaten, die bereits elektronisch im Prüfzentrum vorhanden sind (z.B. Labordaten oder elektronische Patiententagebücher), automatisch in das EDC-System einzuspeisen [6]. Dieser Aspekt kann eine erhebliche Zeitersparnis und eine hohe Datenqualität bedingen.

Weitere praktische Vereinfachungen ergeben sich aus einem automatisierten System für die Medikamentenlieferung und einem verlässlichen System für die rechtzeitige und korrekte Zahlung der Prüfarzthonorare.

Bedenken und Diskussionspunkte seitens des Prüfarztes

Bei der Umstellung von Papierstudien auf elektronische sind die Prüfzentren unter den meistentherausgeforderten. Die technischen Voraussetzungen sind bei den Online-EDC-Systemen auch ohne intensive Unterstützung seitens IT-Abteilungen in Spitälern relativ einfach erfüllt; die modernsten EDC-Softwarelösungen gewährleisten mit einer herkömmlichen analogen Netz-

3 Bleicher P, Benghiat G. Security in Web Clinical Trials. *Applied Clinical Trials* 1999;8(5):40-4.

4 Bunn G. Scaling up EDC. *Applied Clinical Trials* 2002;Suppl. August:12-4.

5 Nitsche F. E-Trials: The Future of Drug Development. *Clin Res* 2001;1(1):35-9.

6 Jacobson J. Sites and EDC: Making EDC Site-Friendly. *EDC-Today*, Issue 5, 1-5.

verbindung eine komfortable Arbeitsgeschwindigkeit. Die technische Limitierung des Online-EDC-Systems zeigt sich eventuell erst beim Transfer von Files mit sehr grossen Datenmengen (z. B. Bilddaten).

Für eine reibungslose Umstellung im Prüfzentrum wird eine Schulung aller Beteiligten im Zentrum essentiell. Es muss weiterhin sichergestellt werden, dass für die Prüfarzte jederzeit ein Ansprechpartner in der Studienzentrale erreichbar ist (Help-Desk).

In der heutigen Übergangsphase werden dem Prüfarzt von Sponsoren für die Durchführung klinischer Studien häufig beide Lösungen angeboten, Papier und EDC. In der Tabelle 1 sind diejenigen Punkte aufgeführt, die der Prüfarzt bezüglich EDC beachten sollte, bevor er sich für eine der Alternativen entscheidet [siehe auch 7].

Plädoyer

Trotz aller Vorteile eines Online-EDC-Systems, das schätzungsweise heutzutage in über 500 klinischen Studien weltweit eingesetzt wird [8], wird momentan die Mehrheit aller klinischen Studien mit Papier-CRFs durchgeführt [2]. Der Hauptgrund sind die seit Jahren etablierten Prozesse, die auf die Verwendung von auf Papier basierten Systemen abgestimmt sind. Beim Studiensponsor sowie auch im Prüfzentrum benötigt die Umstellung zu eCRFs Änderungen in Personalstrukturen und Betriebsorganisationen und erfordert generell eine neue Einstellung der involvierten Personen. Es bleibt die Aufgabe der Sponsoren, durch ausreichende Aufklärung die nötige Bereitschaft und Motivation bei den Prüfarzten zu erzielen.

7 Hellsten D. What to ask EDC vendors. *Applied Clinical Trials* 2001;10(5):2-4.

8 Friedman R. Widening the web. *GCP Journal* 2003;10(3):17-8.