

Datenerfassung bei klinischen Studien

Einleitung

Bei der Planung einer klinischen Studie muss auch festgelegt werden, wie während der Studie Daten erfasst und aufgezeichnet werden sollen.

Dieser Artikel beschreibt den Vorgang der Dokumentation in einer klinischen Studie. Dazu gehören:

- Mögliche Orte der Datenaufzeichnung durch den Prüfarzt
- Vorgehensweisen bei der Datenerfassung
- Zusammenstellung aller Dokumente, die bei einer Studie entstehen, für die mögliche Prüfung durch die Zulassungsbehörden in den Räumen des Prüfarztes und des Sponsors.

Arten von Datenerfassung bei klinischen Studien

Bei klinischen Studien werden Daten von folgenden Personen erzeugt und erfasst:

- dem Prüfarzt
- den Studienmitarbeitern
- direkt durch die Patienten – die so genannten Patient-Reported Outcomes (PROs)

Dies kann auf herkömmliche Weise auf Papier geschehen, zum Beispiel auf Erhebungsbögen (Case Report Forms, CRFs), in Patiententagebüchern oder auf Fragebögen, oder auf elektronischem Wege, wie beispielsweise in elektronischen CRFs (eCRFs) oder mit tragbaren Geräten wie Mobiltelefonen oder

Tablets, mit denen Patienten selbst die Daten direkt erfassen (ePROs). Eine weitere Datenerfassungsmethode ist die so genannte direkte Datenerfassung (direct data capture, DDC). Dabei werden Daten direkt durch elektronische Geräte erhoben und in die Datenbank geschrieben.

Papier-Erhebungsbögen (CRFs)

Papier-CRFs sind für handschriftliche Daten ausgelegt. Sie sind billig in der Herstellung und lassen sich einfach kopieren und faxen. Mithilfe neuer Technologien wie der optischen Zeichenerkennung (OCR) können Computer die vom Studienpersonal geschriebenen Daten „lesen“ und automatisch in die Datenbank eingeben.

Vorteile:

- Das Personal kann die CRFs überallhin mitnehmen
- Es werden kein Computerzugang und keine Passwörter benötigt.
- Sie sind relativ einfach anzupassen, wenn während der Studie Änderungen erforderlich werden

Nachteile:

- Große aufzubewahrende Papiermengen
- Auf dem Formular selbst sind Platz und Korrekturmöglichkeiten begrenzt
- Der Benutzer wird nicht automatisch auf fehlerhafte Einträge aufmerksam gemacht, wie es bei elektronischen Datensätzen geschieht.
- Die spätere Übertragung in eine Datenbank ist eine weitere mögliche Fehlerquelle

Elektronische Erhebungsbögen (eCRFs)

Elektronische CRFs (eCRFS) werden zusehends populärer. Sie sind jedoch komplizierter herzustellen und unterliegen in Europa und den USA strengen Bestimmungen. Die

Computerprogramme müssen validiert sein, und jede an den Daten vorgenommene Korrektur muss nachvollziehbar sein. Es muss gewährleistet sein, dass nur berechnigte Personen Zugang zum Programm und zu den Daten haben. Es müssen regelmäßig automatische Datensicherungen vorgenommen werden.

Wenn in einer Studie eCRFs verwendet werden, müssen alle Studienstandorte ausreichend und zuverlässig Zugang zu Computern und zum Internet haben. Außerdem muss das Personal im Umgang mit dem eCRF geschult werden, und oft ist auch Unterstützung durch einen Telefonsupport notwendig.

eCRFs müssen folgenden Bestimmungen entsprechen:

- In Europa: ICH GCP E-6, Abschnitt 5.5.3¹
- In den USA: FDA – 21CFR Part 11 sowie Guidance for Industry – Computerised Systems used in Clinical Investigations²

Systemvalidierung

Elektronische Systeme müssen zwingend validiert werden. Ein System muss:

- eine Prüfspur hinterlassen, so dass jede Änderung elektronisch gespeichert und nachvollziehbar ist,
- gegen unberechtigten Zugriff geschützt sein,
- regelmäßig gesichert werden, indem die Daten auf einen anderen Datenträger, Server oder Computer kopiert werden, der für die gesamte Lebensdauer des Arzneimittels zugreifbar ist.

Die US-Gesundheitsbehörde FDA hat sehr detaillierte, strenge Regeln hinsichtlich der Bedingungen erarbeitet, unter denen elektronische Datenerfassung gestattet ist.

Guidance for industry

In diesem Dokument wird empfohlen, dass im Prüfplan festgelegt

wird, wann ein Computersystem zum Erzeugen, Verändern, Abrufen oder Übertragen verwendet werden soll.

Die Dokumentation sämtlicher Software und Hardware muss mit den Studienaufzeichnungen aufbewahrt werden.

Vorteile

- Fehler bei der Dateneingabe werden unmittelbar entdeckt
- Bereichs- und Bearbeitungsprüfungen vermeiden Fehler bei der Dateneingabe und Verstöße gegen den Prüfplan
- Die Daten stehen dem Sponsor sofort nach der Eingabe am Studienstandort zur Verfügung
- Fragen können schneller geklärt werden

Nachteile

- Der Vorteil wird erst langfristig spürbar
- Die Daten werden vom Personal eingegeben
- Es gibt noch Widerstände gegen die elektronische Datenerfassung
- Technische Probleme sind möglich
- Datenschutzprobleme können auftreten

Beispiele für direkte Datenerfassung (DDC)

- Labordaten
- Elektrokardiogramm (EKG)-Daten
- Zentrale Auswertung von MRT-Aufnahmen (Magnetresonanztomographie)
- Elektronische Patientenfragebögen/-tagebücher

Patient Reported Outcomes (PROs) und elektronisch erfasste PROs (ePROs)

Der Begriff Patient Reported Outcome (PRO) steht für „vom Patienten berichtete Ergebnisse“ und umfasst alle Daten, die

direkt vom Patienten geliefert werden. Dazu gehören alle Arten von Fragebögen und Tagebüchern. Diese können auf Papier oder elektronischen Systemen erfasst werden. Es werden zurzeit viele technische Lösungen entwickelt, mit denen diese Daten effizient und teilnehmerfreundlich erfragt werden können. Wird ein tragbares elektronisches System wie z. B. ein Tablet oder SMS auf Mobiltelefonen verwendet, nennt man dies ePRO. In der Regel haben diese elektronischen Daten entweder die Form eines täglichen Tagebucheintrags, den der Patient zu Hause macht oder es sind Fragebögen zur Lebensqualität (QoL), die bei Besuchen am Studienstandort abgefragt werden.

Vorteile

Es hat viele Vorteile, wenn Patienten ihre Daten elektronisch liefern: Die Datenqualität ist höher und das Studienpersonal kann besser verfolgen, wie es dem Patienten geht und ob die Daten zuverlässig eingegeben werden oder nicht. Bei einem Tagebuch auf Papier stellt sich das erst heraus, wenn der Patient dieses zum nächsten Besuch mitbringt. Mit ePROs hat das Studienpersonal auch weniger Arbeitsbelastung mit der Dateneingabe.

Höhere Datenqualität:

- Dank automatischer Prüfungen sind PRO-Daten oftmals 100-prozentig sauber und müssen nicht nachbearbeitet werden
- Warnmeldungen und kontextabhängiges Verhalten von e-Tagebüchern sorgen für eine wesentlich bessere Einhaltung des Prüfplans
- Wenn die Daten höherwertig sind, werden weniger Patienten für die Studie gebraucht
- Bei Problemen oder Abweichungen kann sofort eingegriffen werden
- Die Mediziner können sich auf die Behandlung konzentrieren

Nachteile

Bei der Nutzung ePROs in einer klinischen Studie gibt es auch eine Reihe von Nachteilen. Statistiken zeigen jedoch, dass die Vorteile immer öfter dominieren, denn die Anzahl der Studien, in denen ePROs genutzt werden, steigt rasch an.

- Höherer technischer Aufwand und daher höhere Kosten als bei Papier
- Nicht alle Patienten sind vertraut mit moderner Technologie
- Wie bei jedem elektronischen Gerät kann es Fehlfunktionen geben
- Das Personal muss dem Patienten das System länger erläutern
- Telefonleitungen oder Funknetzwerke müssen verfügbar sein

Patientenbeteiligung

- Mit PROs haben Sponsoren eine Struktur, mit der sie das tatsächliche Befinden der Teilnehmer einer Studie erfragen können.
- QoL-Auswertungen messen die Fähigkeit eines Teilnehmers, Alltagstätigkeiten auszuüben (zum Beispiel solche, mit denen er sonst Schwierigkeiten hat) und liefern daher wichtige Erkenntnisse über den Alltag eines Patienten während einer Studie. Diese realen Daten sind oft eine wichtige Grundlage für Entscheidungen, wenn ein Produkt die Marktzulassung erhält und einer Gesundheitstechnologiefolgenabschätzung unterworfen wird.
- Aus diesen Gründen sollten Patientenorganisationen oder Patientenvertreter an der Entscheidung beteiligt werden, welche QoL oder andere Patientendaten erfasst werden sollen. Hier besteht eine Chance für Patienten, mehr Einfluss zu nehmen.

Schlussfolgerung: Die Bedeutung hoher Datenqualität

Ganz gleich, auf welche Weise die Daten in einer klinischen Studie erfasst und behandelt werden, ihre Qualität muss möglichst hoch sein. Die Qualität von Daten gilt als hoch, wenn sie:

- auswertbar und analysierbar sind
- gültige Schlussfolgerungen erlauben
- vollständig und genau sind
- nicht abgefragt werden müssen
- bei allen Teilnehmern und Standorten vergleichbar sind
- für alle CRF-Felder vollständig sind
- leserlich und verständlich sind
- logisch schlüssig sind
- in den richtigen Einheiten vorliegen
- subjektive Erfahrungen transparent machen

[glossary_exclude]Weitergehende Informationen

1. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat ein Reflexionspapier darüber herausgegeben, was bei Untersuchungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) als elektronische Datenerfassung akzeptiert werden kann: Europäische Arzneimittel-Agentur (2010). *EMA/INS/GCP/454280/2010 Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf (Stand: 7. September 2015)
2. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic*

- signatures – scope and application.*
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm> (Stand: 7. September 2015)
3. Food and Drug Administration (2009). *Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims.*
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf> (Stand: 7. September 2015)
 4. Die Comet-Initiative besteht aus Forschern, die einen grundlegenden Satz anerkannter Werkzeuge zur Ergebnismessung entwickeln und anwenden wollen: einen „core outcome set“. Näheres hierzu finden Sie unter <http://www.comet-initiative.org/about/overview> und [http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

Quellenangaben

1. International Conference on Harmonisation (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (pp. 23). Geneva: ICH. Retrieved 5 July, 2021 from https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application.* Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

Anlagen

- Präsentation: Möglichkeiten der Datenerfassung und

Patient Reported Outcomes (PROs)

Size: 623,795 bytes, Format: .pptx

Präsentation über die verschiedenen Arten von Datenerfassung.

A2-4.28-v1.1