



# **CDISC für die Standard basierte elektronische Archivierung klinischer Studien**

---

gmds 2008

Stuttgart, 16.09.2008

W. Kuchinke

KKS Düsseldorf (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf) und TMF e.V.  
(Telematikplattform für medizinische Forschungsnetzwerke e.V., Berlin)



# **TMF-Projekt: „elektronische Archivierung von klinischen Studien“ (eArchivierung)**

## **Projektteil technische Aspekte**

- In der klinischen Forschung bedeutet **Archivierung** die **lang dauernde Aufbewahrung der Studiendokumentation** nach der Beendigung oder dem Abbruch der klinischen Studie
- Zur Zeit noch überwiegend papierbasiert, stellt sie zunehmend eine Herausforderung für die Forschung dar
- Einsatz von EDC (**Electronic Data Capture**)–Systemen: mehr und mehr Daten bereits bei ihrer Erfassung in klinischen Prüfungen in digitaler Form
- **konkurrierende Standards und kurze Lebenszyklen** der eingesetzten Technologien machen es notwendig, langfristige Konzepte zur digitalen Archivierung zu erarbeiten
- Universitätskliniken werden die **Sponsorenschaft** für akademische Studien (IITs) übernehmen (Archivierungsverantwortlichkeit)



- Projekt der TMF e.V. (Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze)
- Ziel: **Evaluierung des CDISC-Standards** im Hinblick auf die Archivierung klinischer Studien
- Berücksichtigung des gesamte **Lebenszyklus** der Studiendaten
- Fokus bestand in der Befolgung der Vorgaben durch **Good Clinical Practice** (GCP) für das Datenmanagement
- Dabei wurden eigene Erfahrungen mit CDISC, bestehende Implementationen und zukünftige Entwicklungen berücksichtigt
- Exemplarisch wurde der **TMF einer typischen kleinen, mittleren und großen klinischen Studie** auf Dokumententyp, Unterschrift, Art der Erstellung und Dokumenten-Format hin untersucht und die Konsequenzen dieser Vorgaben für die elektronische Archivierung erfasst.



- **Operational Data Model (ODM)** → **Archivierung**
  - Version 1.3, XML Schema, eSDI -Dokument
- Laboratory Data Model
- **Submission Data Standard (SDTM)**
  - Version SDTM IG 3.1.1, SDTM V1.1
  - SDTM 1.2 Draft
- Standards for Exchange of Non-clinical Data (SEND)
  - SEND 2.3
- Case Report Tabulation Data Definition Specification (define.xml)
  - CRT-DDS 1.0
- Terminology
- **Analysis Data Model (ADaM):** statistische Auswertungen
  - Guide 1.0, ADaM 2.1 Draft
- Protocol Representation Model: Standardisierung von Studienprotokollen

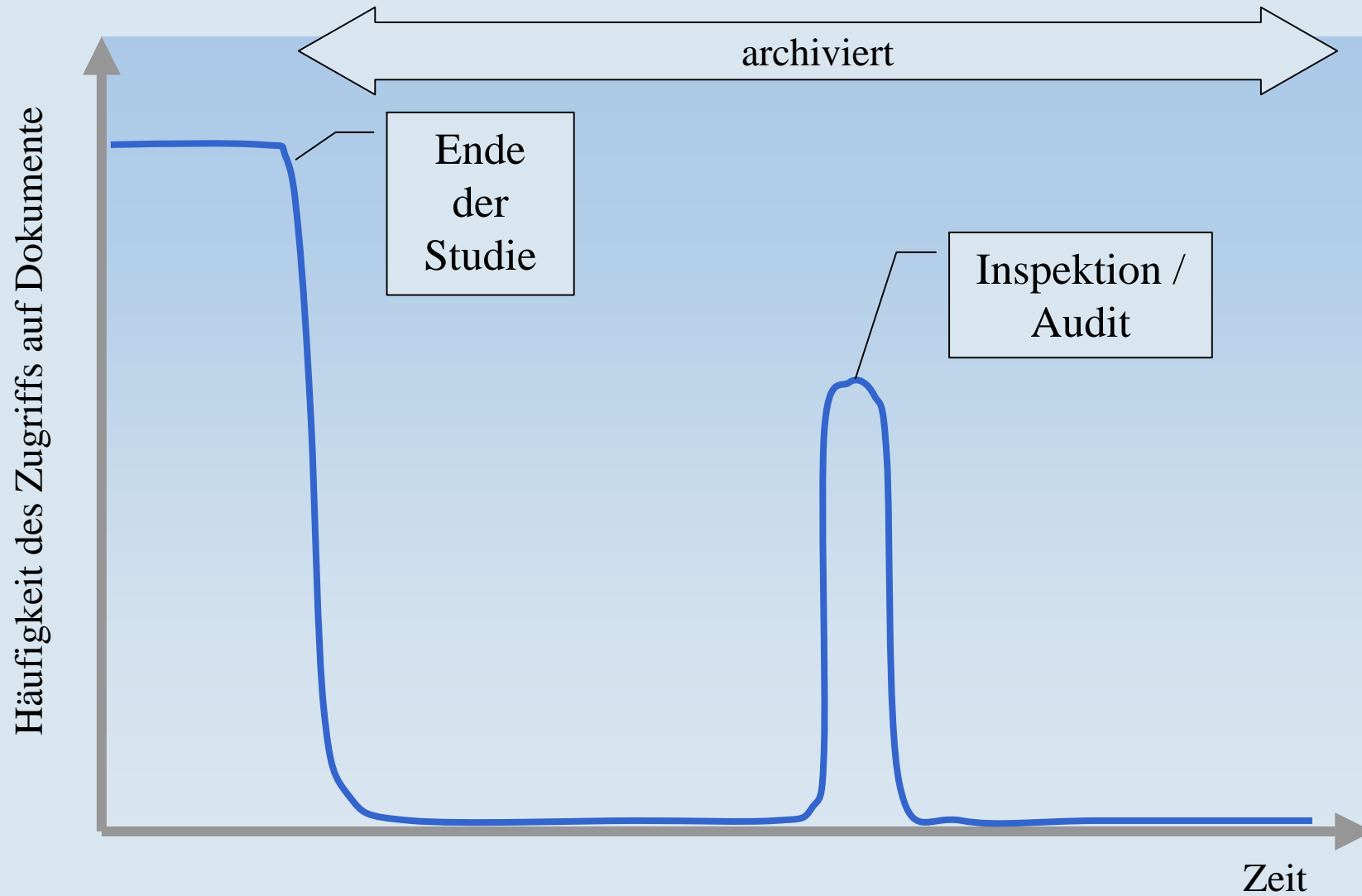


## zwei grundlegende Aspekte der Studienarchivierung

- die Archivierung aller **wesentlichen Dokumente** („essential documents“ der Studie im Trial Master File (**TMF**) oder Investigator Site File (**ISF**)
  - größtenteils Papier (auch Verträge, eMails, Notizen, etc.)
- die Archivierung der **Studien-Datenbank** (Datenbank-archivierung)
  - überwiegend in einem Software spezifischen Format, oder als XML oder PDF



- In der klinischen Forschung besondere Bedingungen:
  - einerseits ein **seltener Zugriff** auf die archivierten Daten (nur für Audits / Inspektionen durch Behörden)
  - andererseits die Notwendigkeit eine **Vielzahl unterschiedlicher Daten und Dokumente** zu speichern
  - strenge Vorgaben durch **Gesetze (AMG, GCP)** sind zu beachten
- Überwiegend findet in den Verbänden der Telematikplattform eine **Mischarchivierung** statt, wobei der TMF Papier basiert archiviert wird und die Studiendatenbank und eventuell spezifische Dokumente (z.B. Präsentationen, Validierungsdokumente) auf elektronische Weise als PDF oder XML.







## Umfang des Trial Master Files von drei Beispielstudien

TMF-Teile:	Seitenzahlen		
	M	K	G
<b>Studiendokumente – Teil I Studienplanung</b>			
Korrespondenz	452	148	133
Entwürfe, Protokolle, Sonstiges	1467	1114	265
<b>Studiendokumente – Teil II Essentielle Studiendokumente</b>			
essentielle Studiendokumente	1752	1486	686
<b>Studiendokumente – Teil III zentrumsspezifische Studiendokumente</b>			
zentrumsspezifische Studiendokumente	750	527	2089
<b>Studiendokumente – Teil IV – Datenmanagement (DM)</b>			
Datenmanagement	422	1755	670
<b>Studiendokumente – Teil V Biometrie/Statistik</b>			
Biometrie	66	67	193
<b>Studiendokumente – Teil VI – zusätzl. Korrespondenz - Kommunikation</b>			
Kommunikation	153	127	177
<b>Summe (Anzahl Seiten)</b>	<b>5062</b>	<b>5224</b>	<b>4213</b>

Beispielstudien: M (7 Zentren, 40 Patienten, 65 S CRF), K (4 Zentren, 40 Patienten, 34 S CRF), G (17 Zentren, 142 Patienten, 23 S CRF)



## Aufbau des Trial Master Files

- Je nach der Art der klinischen Studie kann der **TMF** unterschiedlich aufgebaut sein und stark im Umfang variieren
  - der TMF hat einen zentrumsspezifischen Teil der mit der Anzahl der beteiligten Studienzentren zwangsläufig anwächst
  - Art der Untersuchungen, Anzahl der Seiten des CRFs
  - Art des Studienmanagements, Anzahl an Audits, ...
- Unsere Analyse zeigte, daß der Umfang der zentrums-spezifischen Dokumentation besonders stark von der Anzahl der **rekrutierten Patienten**, der Größe der **CRFs**, der Anzahl an **Nebenwirkungsmeldungen** und der Anzahl an **Queries** abhängt.
- Die Anzahl und Art der Dokumente, insbesondere die **Korrespondenz**, unterscheidet sich beträchtlich zwischen unterschiedlichen Studien
- **Emails** machen einen wachsenden Anteil hierbei aus.



- **Vorteile:**

- Datenstandard der neben dem **Austausch** von Studiendaten auch der **Archivierung** von Studien dient
- **ohne** das „Daten generierende System“ bereitzuhalten, läßt sich eine in ODM gespeicherte Studie rekonstruieren und durch eine Behörde auditieren
- ODM speichert **Daten und Metadaten** gemeinsam, ist hierarchisch, gemäß der CRF-Metapher aufgebaut, besitzt einen Audit Trail und speichert Daten im offenen Format XML
- Somit beinhaltet eine ODM Instanz **alle Informationen einer Studiendatenbank** in Maschinen lesbarer Form

- **Nachteile:**

- wird schnell **groß** (Dateigrößen\* von bis zu 2 GB, Archiv pro Panel: 1 - 200 MB)
- **Mapping** aus „Legacy Systemen“ ist arbeitsaufwendig
- Die **Präsentationsebene** von CRFs geht verloren
  - Archivierung von CRFs als PDFs zusammen mit ODM
  - Links erstellen mit „ArchiveLayout“-Element

\*Nach: Astheimer, 3rd EU CDISC Interchange, Berlin, 3.5.2006



## Studienarchivierung mit ODM: Einzelheiten

- Während ODM 1.2 für die Archivierung weit verbreitet ist, besitzt **ODM 1.3** zusätzliche Eigenschaften
  - Einfache Validierung gegen Datentyp möglich.
  - Gruppierung von Audit records, Annotationen und Signaturen
- **ODM extensions** für die Archivierung
- Archivierung von **Bildern oder elektronischen Daten** (z.B. EKG)
  - Speichern innerhalb von ODM oder mit XLink
- **XML-Signatur** mit ODM
  - Anhängen einer XML-Signatur an eine ODM-Datei (als letztes Element)
  - Anbringen einer XML-Signatur an Inhalte (Bilder etc.), "detached" Signatur



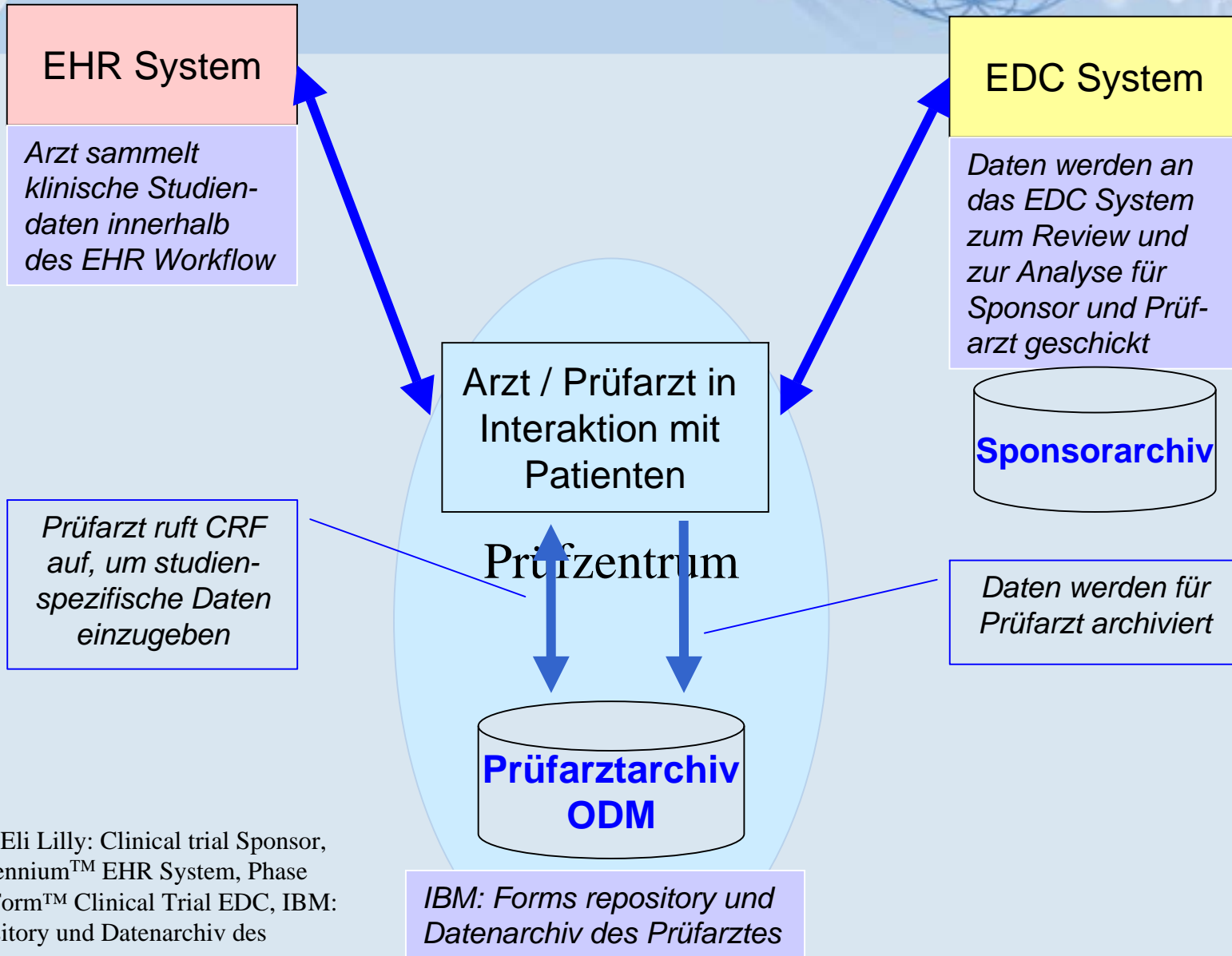
## Erfolgsfaktoren der Archivierung und ODM

- Daten archivieren in **elektronischer Form** (+)
- Archiv soll Studien **Metadaten** beinhalten (+)
- Aus Archivdaten kann die Studie **rekonstruiert** werden (+)
- Sowohl die Erstellung von **Sponsor Archiv** (vollständig) als auch **Prüfarzt Archiv** (Subset) ist möglich (+)
- Datenarchiv soll für **lange Zeiträume** unterstützt werden (20 Jahre und mehr) (+)
- Unauthorisierter Zugriff wird verhindert (?)
- Veränderungen der Daten im Archiv wird verhindert (+)
- Das Datenarchiv soll den **Audit Trail** beinhalten (+)
- Bei **Datenmigrationsprozessen** bleibt die Qualität und Integrität der Daten erhalten (+)
- **Inspektionen** sind möglich (+)

Verändert nach: D. Ibersen-Hurst: ODM-Workshop, Bay area UG, San Francisco 2006



- Zwei Entwicklungen bei CDISC:
  - Weiterentwicklung von ODM im Bereich "**eCRF-Submission**" (CRFs als PDF-Dokumente)
  - Einsatz von "**Electronic Source Data**" (die Erfassung klinischer Studiendaten aus der Patientenakte heraus)
- Von der "CDISC Electronic Source Data Interchange (**eSDI**)" Gruppe wird die direkte Extraktion von Daten aus der Patientenakte beschrieben, wobei ODM für die Archivierung der elektronischen Daten im **Studienzentrum** dienen soll
- Der "Healthcare Link" von CDISC soll Anbietern von elektronischen Patientenakten die Möglichkeit der **Archivierung von Source Dokumenten** unter Berücksichtigung von ODM bieten
  - RFD (Retrieve Form for Data Capture) ist ein IHE Integrationsprofil
  - Möglichkeit zur Einbindung der Source Dokumente des TMFs mit den Studiendaten über ODM



Pilotprojekt: Eli Lilly: Clinical trial Sponsor, Cerner: Millennium™ EHR System, Phase Forward: InForm™ Clinical Trial EDC, IBM: Forms Repository und Datenarchiv des Prüfarztes

Verändert nach: L. Bain, RFD, EU CDISC Interchange, 2007





- The **SAFE Initiative**
  - Gründungsmitglieder 2003: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith-Kline, Johnson & Johnson, Merck, Pfizer, Procter & Gamble and Sanofi-Aventis.
- **SAFE-BioPharma** = digitaler Identitäts und Signatur-Standard, aus Policies, Prozeduren, Richtlinien und technischen Spezifikationen
  - **Ziel**: Sicherung des Einsatzes von elektronischen Signaturen
  - Die zugrundeliegende Technik für SAFE ist ein PKI
  - 4 Arten der **Authentifikation** (basis, medium SW, medium HW=eToken, Smartcard, medium roaming digital ID)
- SAFE digitale Signaturen in **PDF-Dokumenten**
- **CDISC** und das **ODM** Team arbeiten z.Z mit SAFE zusammen
  - Ermöglichung der SAFE-Signatur aus ODM heraus





- Archivierung von **SDTM Datensätzen**
- für Berichterstellung, Metaanalyse und Behörden-Einreichung werden die Studiendaten zunehmend in das analysefreundliche **SDTM** umgewandelt und in einem entsprechenden Datenspeicher vorgehalten
  - Pharmafirmen archivieren SDTM Datensätzen
  - SDTM ist ein Standard für Datenbankinhalte
    - Metadaten sind in definiert in **define.xml** (CRT-DDS)
  - Firmen wandeln SDTM SAS Transportdateien in XML um, mit dem Ziel SDTM ein **Data Warehouse** zu füllen



## Zusammenfassung: ODM / SDTM für die Archivierung

Standard	Geeignetheit zur Studien-archivierung	Geeignetheit für Data Warehousing
ODM	+++	+
SDTM/ Adam	+	+++



- Die elektronische Archivierung von klinischen Studien stellt, bedingt insbesondere durch die **Komplexität und Größe des TMFs** eine besondere Herausforderung da
- Digitalisierung einer Vielzahl an Dokumenten und **Integration** / Anbindung der Dokumente an die Studiendatenbank
- ODM bietet zwar effektive Möglichkeiten zur **Archivierung der Studiendatenbank**, zeigt aber noch Mängel, insbesondere für die gemeinsame Archivierung von Daten und Dokumenten
  - Keine gemeinsame Datenbank möglich
- Archivierungsformat **PDF/A** aus Dokumentenmanagementsystemen

- Die für eine rechtssichere Archivierung elektronischer Dokumente empfohlene **qualifizierte elektronische Signatur** spielt bei CDISC noch keine Rolle, wobei z. B. noch nicht feststeht auf welcher Ebene von ODM eine Signatur überhaupt erfolgen sollte
- Kooperation von CDISC mit **SAFE** eröffnet Möglichkeiten
- Der **Aufwand** für eine qualifizierte elektronische Signatur, die gesetzeskonform dem Schutz der archivierten Dokumente und Daten vor Manipulation dient, ist für die akademische Forschung enorm
- Wichtig: nur eine qualifizierte elektronische Signatur würde die Archivierung mit der nachfolgenden Vernichtung der aufwändig zu haltenden Papierdaten, also der **Archivierung elektronischer "Source Dokumente"** erlauben

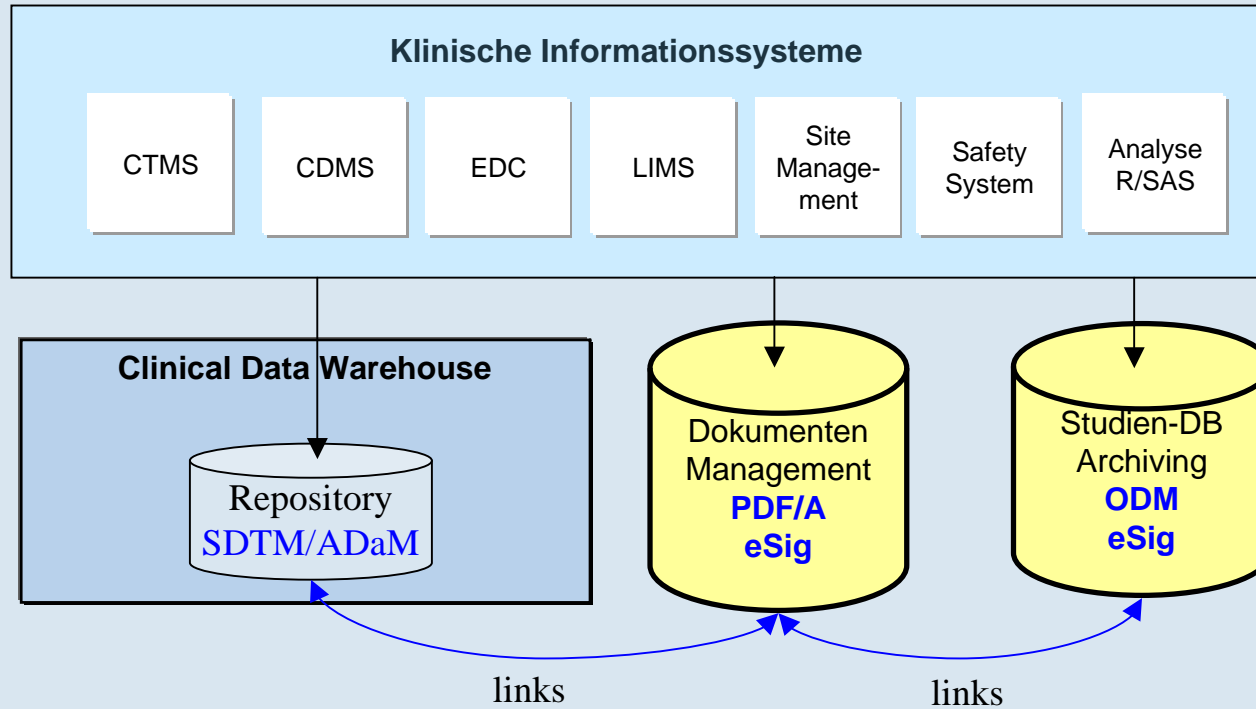


## Diskussion des Archivierungskonzeptes

- **ODM Standard** für die Archivierung der Studiendatenbank
  - Archivierung beim Studienarzt, aus der elektronischen Patientenakte
- Dokumentenarchivierung in **PDF/A**
  - Export aus Dokumentenmanagementsystemen
  - Optimal Systems in den KKS
- ODM benutzt XML: international Standard, **Langzeitsicherheit** gesichert
- Speicherung von ausgewählten Studiendaten in einem **Data Warehouse** in SDTM / ADaM
  - Studienübergreifende Analysen / Berichterstellung
- Einfache Möglichkeit der Migration durch XML-ODM
- Notwendigkeit einer einfach nutzbaren **elektronischen Signatur** (qualifizierte Signatur mit Zertifikat)
- **Empfehlung**
  - Links zwischen entsprechenden ODM oder SDTM-Elementen und PDF-Seiten (CRF)
    - Automatische Erstellung der Links
  - Archivierung mit native XML-Datenbank und XQuery
  - gemeinsamen Signatur von ODM und PDF-Dokumenten



# Archivierungskonzept





## Mitarbeit:

C. Ohmann (KKS Düsseldorf)

S. Semler (TMF e.V., Berlin)

J. Aerts (XML4Pharma)



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

## **Kontakt:**

---

W. Kuchinke, KKS - Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität,  
Medizinische Fakultät, Moorenstr. 5, 40225 Duesseldorf

*kuchinke@med.uni-duesseldorf.de*

<http://www.tmf-ev.de>

<http://www.kksd.de>