



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 Sprcification (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

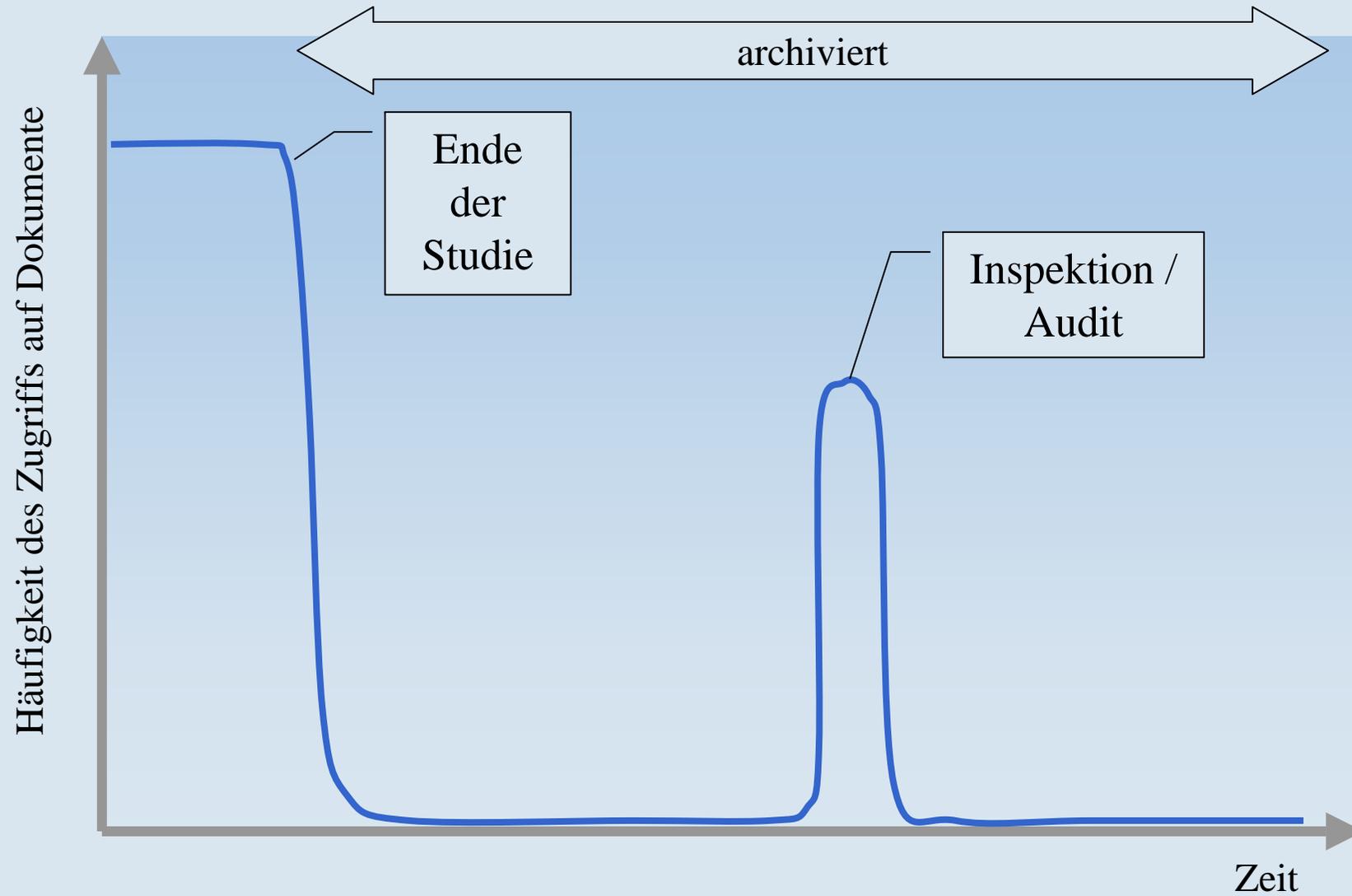


zwei grundlegende Aspekte der Studienarchivierung

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

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

- 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)
 - Speichering 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



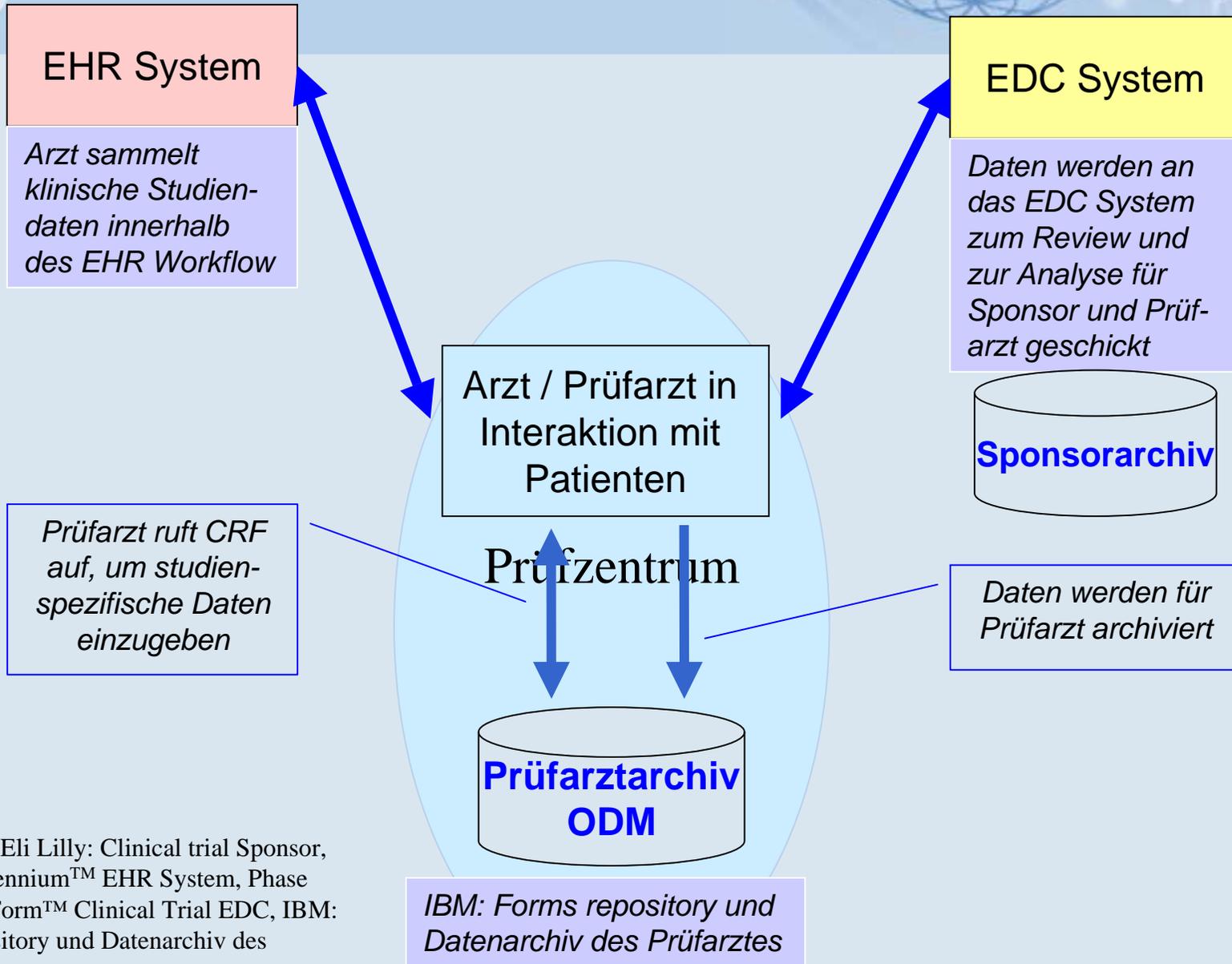
Erfolgsfaktoren der Archivierung und ODM

- 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. Iberson-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

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

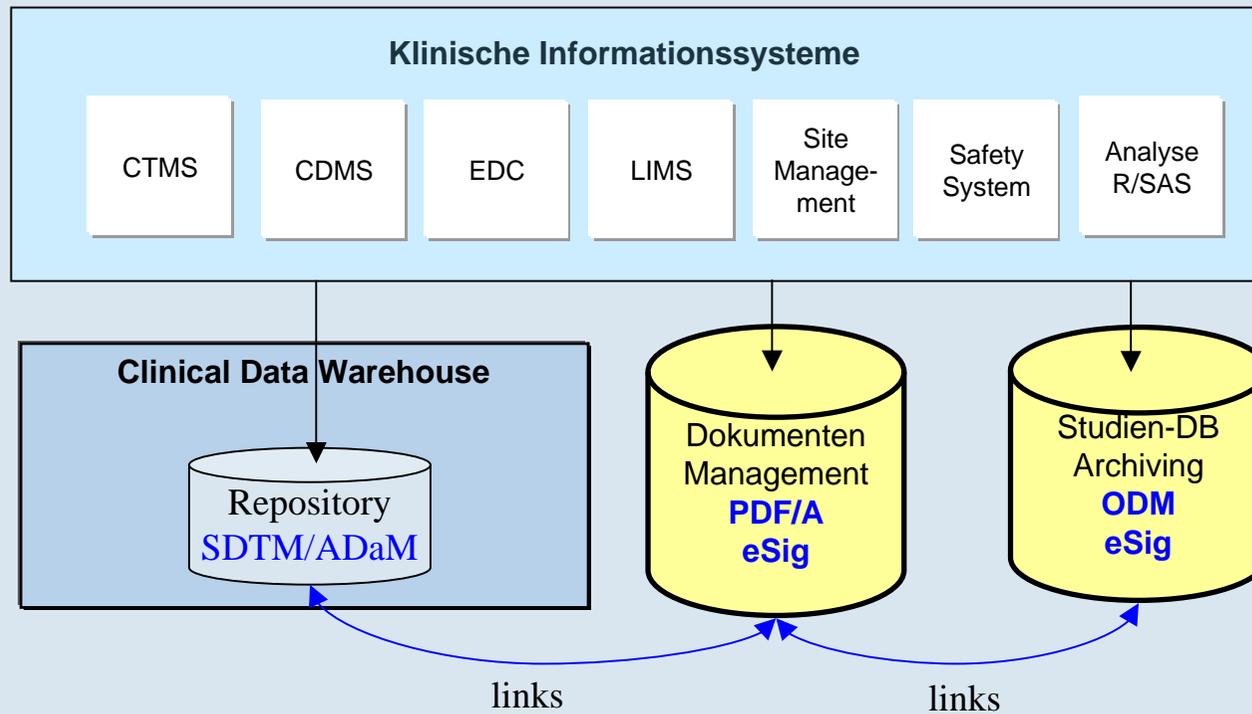
- Die elektronische Archivierung von klinischen Studien stellt, bedingt insbesondere durch die **Komplexität und Größe des TMFs** eine besondere Herausforderung da
- Digitalisierung einer Vielzahl an Dokumenten und **Integration** / Anbindung der Dokumente an die Studiendatenbank
- ODM bietet zwar effektive 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

- **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>