

# PM QM

Fachzeitschrift für  
pharmazeutische Medizin  
und Qualitätsmanagement

1

## ZUR SACHE

Umgang mit Gesundheitsdaten  
nach Inkrafttreten der DSGVO

## BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

ICH Guideline E19 – cui bono?

## ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Prozessmanagement zur Gewährleistung  
der Datenqualität in klinischen Prüfungen



**DGPharMed**

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT  
ASSOCIATION E.V.**

Datenmanagement und Statistik stellen die Weichen für eine erfolgreiche Studiendurchführung

# Prozessmanagement zur Gewährleistung der Datenqualität in klinischen Prüfungen

Jede klinische Prüfung steht oder fällt mit der Qualität der erhobenen Daten. Hierbei sind insbesondere Daten-Management (DM) und Statistik wichtige Partner, mit denen im Dialog frühzeitig die Weichen für eine erfolgreiche Studiendurchführung gestellt werden müssen. Eine konsequente Studienplanung berücksichtigt die vielseitigen Möglichkeiten und Werkzeuge, die modernes DM und Statistik zum Studien-Monitoring bieten. Einzelheiten dazu werden nachfolgend vorgestellt. In diesem Zusammenhang wird auch die Funktion des Studien- bzw. Projektmanagers beleuchtet, der möglichst frühzeitig sowohl die Verantwortlichkeiten der beteiligten Organisationen und Projektteams als auch die Interaktionen der Projektbeteiligten untereinander klärt und definiert, um einen reibungslosen Informationsfluss und Datenaustausch zu gewährleisten.

| Dr. Manfred Wargenau, M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Düsseldorf

## Datenintegrität

Von unterschiedlichen Seiten (GCP- und ICH-Richtlinien, regulatorische Anforderungen) werden hohe Ansprüche an die Datenqualität/Datenintegrität in klinischen Prüfungen gestellt (siehe Tabelle 1).

Selbstverständlich liegt es auch im vitalen Interesse des Sponsors, eine hohe Datenqualität zu erreichen und die Daten in einer gut organisierten und dokumentierten finalen klinischen Datenbank nach Abschluss der klinischen Studie zur Verfügung zu haben.

*Der Wert und Nutzen einer klinischen Studie, deren Evidenz und Aussagekraft begründen sich maßgeblich auf die Qualität und Integrität der erhobenen Daten.*

Im Fall, dass das Daten-Management vom Sponsor an eine DM-CRO (Contract Research Organization) beauftragt wird, ist mithin rechtzeitig zu regeln, dass nach Abschluss der Studie – spätestens nach Finalisierung des klinischen Studienberichts – ein zeitnaher Transfer der finalen Studiendatenbank vom

DM-CRO zum Sponsor nach vorab definierten Kriterien stattfindet.

Die Qualität der Daten in einer Datenbank bemisst sich neben den korrekten und vollständigen Einträgen auch nach der Reliabilität (Zuverlässigkeit) der zugrunde liegenden Messungen. Die Reliabilität kann zum Beispiel eingeschränkt sein, wenn ein analytisches Assay eine hohe Variabilität der Messergebnisse liefert oder nicht hinreichend spezifisch ist.

Das Kriterium der Nachvollziehbarkeit bezieht sich auf die Dokumentation von Datenänderungen in der Datenbank (Audit Trail), die neben der Änderung selbst auch den Autor und den Zeitpunkt beinhaltet.

## Daten-Management-Schnittstellen

Eine wichtige Voraussetzung zur Erreichung einer hohen Datenqualität in der finalen klinischen Datenbank ist eine gründliche und umfassende Planung der Studie unter Einbeziehung aller Studienbeteiligten. Dies bezieht sich auf die Erstellung des Prüfplans und des Erhebungsbogens für die Patienten- bzw. Pro-

bandendaten (Case Report Form – CRF) (Abbildung 1). Dabei ist insbesondere für den Einsatz eines elektronischen CRF (eCRF) zu beachten, dass das eCRF-System vor Einschluss des ersten Patienten entwickelt, implementiert, getestet und validiert ist. Dies erfordert in der Regel eine längere Vorbereitungsphase verglichen mit dem Einsatz eines Papier-CRF. Dieser vermeintliche Zeitverlust, der bis zum Start der klinischen Studie in Kauf zu nehmen ist, wird allerdings mehr als aufgewogen durch eine stark verkürzte Zeit zwischen dem Ende der klinischen Phase (Last Patient Last Visit – LPLV) und der Schließung der Datenbank, da die Daten bereits während der Dateneingabe unmittelbar auf Fehlerfreiheit und Konsistenz geprüft werden.

Datenintegrität
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrektheit</li> <li>• Vollständigkeit</li> <li>• Reliabilität</li> <li>• Nachvollziehbarkeit</li> </ul>

Tabelle 1: Kriterien zur Datenintegrität.

Das Zusammenspiel aller Projektbeteiligten auch während der Durchführung der klinischen Studie bildet eine Grundlage zur Gewährleistung der Datenqualität (Abbildung 2).

Hierbei spielen die Prüfzentren eine zentrale Rolle, die für eine zeitnahe, vollständige und korrekte Datenerfassung verantwortlich sind:

*ICH E6 (R2) – Abschnitt 4.9.1: “The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.”*

### Ablauf der Klinischen Studie aus Daten-Management-Sicht

Abbildung 3 stellt den Daten-Management-Prozess schematisch dar. Aus Sicht des klinischen Projektmanagements ist dabei insbesondere zu beachten, dass nach der Durchführung der letzten Visite des letzten Patienten (LPLV) für die Prüfzentren noch folgende Aufgaben anstehen:

- Die dabei erhobenen Daten müssen noch in das (e)CRF eingetragen werden.
- Es müssen noch offene Rückfragen (Queries) beantwortet werden.
- Der Prozess der “SAE Reconciliation” muss noch abgeschlossen werden, das heißt, der Abgleich der Informationen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE – Serious Adverse Events) zwischen der Pharmakovigilanz-Datenbank und der klinischen Datenbank.

Die “Data Cleaning Phase” gilt als beendet, wenn:

- die Monitore die “Source Data Verification (SDV)” beendet haben,
- es keine offenen Queries mehr gibt,
- die klinischen Prüfarzte mit ihrer Unterschrift abschließend bestätigt haben, dass alle Daten korrekt und vollständig eingegeben wurden.

Danach prüft der Datenmanager, ob alle Prozesse korrekt durchgeführt wurden, z.B. ob es keine offenen Queries mehr gibt, und führt ggf. finale organisatorische und strukturelle Änderungen an der Datenbank durch.

Nach Durchführung dieses Prozessschrittes wird die (e)CRF-Datenbank geschlossen (soft lock).

Es folgt – unter Federführung des Projektstatistikers – der finale (ggf. verblindete) Daten-Review. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Bewertung der Auswertbarkeit der Daten. Speziell werden eventuelle Verletzungen des Prüfplans betrachtet und deren Auswirkungen auf die Aussagekraft der Studie. Die Patienten werden den im Prüfplan definierten Analysepopulationen zugeordnet, üblicherweise zu “Full-Analysis Set” und “Per-Protocol Set”.

Die klinische Datenbank wird final geschlossen (hard lock), wenn alle daten- und analysebezogenen Entscheidungen getroffen und umgesetzt wurden.

### Datenbank-Aspekte

Es ist hervorzuheben – und in Abbildung 3 bereits angedeutet –, dass es im Verlauf des Daten-Management-Prozesses nicht nur eine Datenbank gibt.

#### iDB – intermediate DataBase

Zunächst wird eine Datenbank generiert, die auf die Datenerfassung ausgerichtet ist und in der üblicherweise die von den klinischen Prüfzentren generierten Daten aufgenommen werden. Das ist die intermediate DataBase (iDB). Darin werden z. B. Messungen aus bioanalytischen Labors (z. B. Plasmakonzentrationen) nicht erfasst.

Darüber hinaus unterscheidet sich die Struktur eines eCRF von der späteren Zieldatenbank meist dadurch, dass Datensätze im eCRF visitenweise organisiert sind und die finale Struktur domainorientiert ist. Das heißt, Parameter, die im Studienverlauf erhoben werden (z. B. Blutdruck als primärer Parameter) werden in nur einem Da-

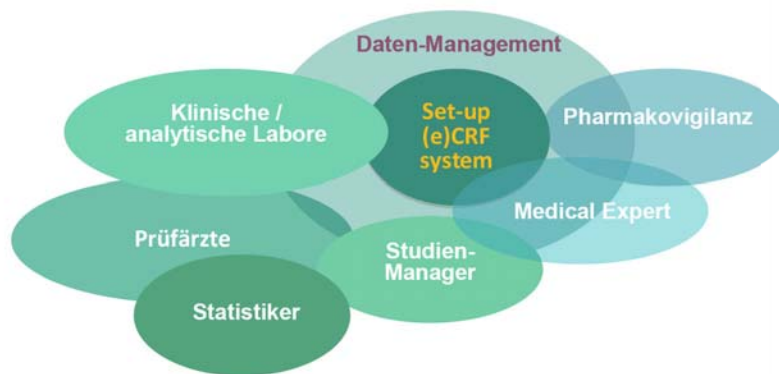


Abbildung 1: Schnittstellen zur Entwicklung eines eCRF.

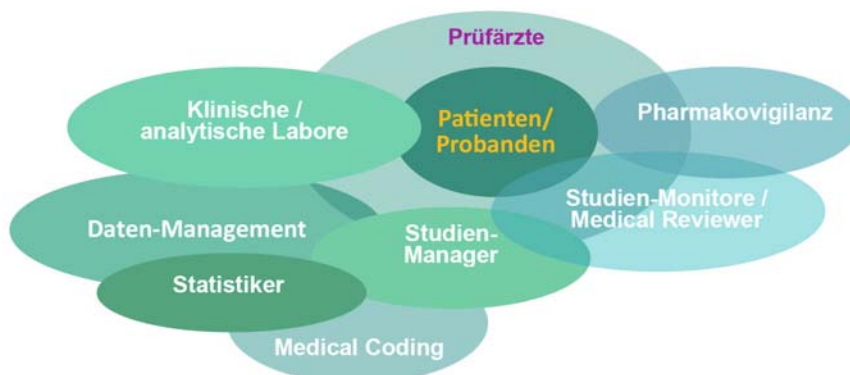
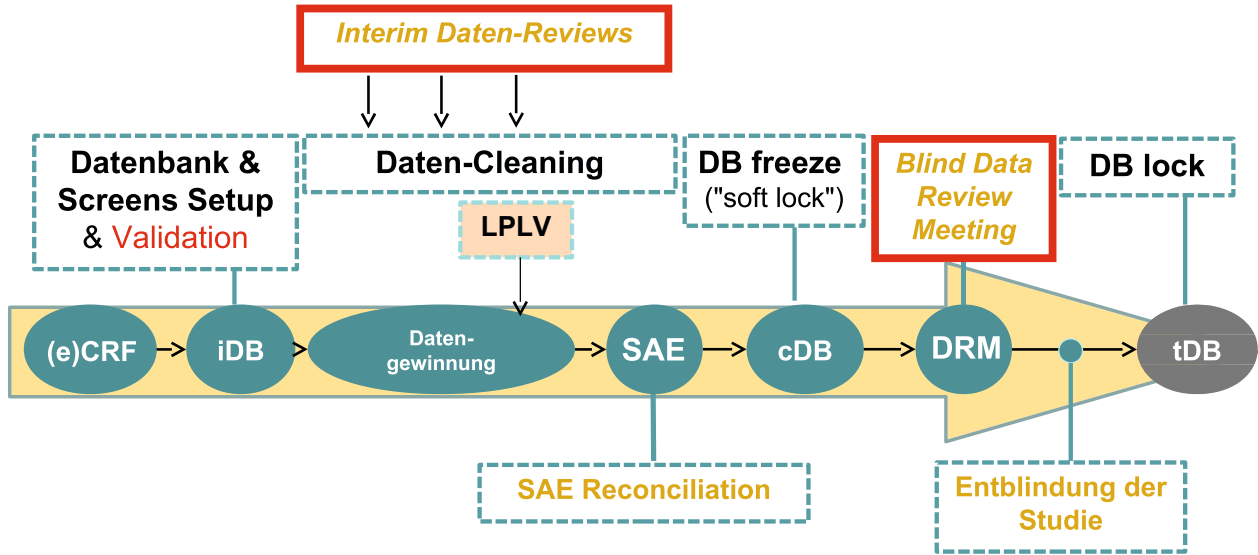


Abbildung 2: Schnittstellen bei der Durchführung der klinischen Studie.



LPLV: Last Patient Last Visit, (e)CRF: electronic Case Report Form, iDB: intermediate DataBase, cDB: clinical DataBase, tDB: target DataBase, DRM: Data Review Meeting, SAE: Serious Adverse Events

Abbildung 3: Schematischer Ablauf der klinischen Studie unter Daten-Management-Aspekten.

tensatz mit allen Visiten abgelegt (Abbildung 4).

**cDB: clinical DataBase**

Diese Datenbank enthält alle in der Studie generierten Daten und Informationen in einer wohl-definierten Zielstruktur (siehe auch Abbildung 5: Klinische Datenbank).

**tDB: target DataBase**

Diese Datenbank basiert im Wesentlichen auf der klinischen Datenbank. Sie kann im Spezialfall auch mit dieser identisch sein. Sie ist hier der Vollständigkeit halber erwähnt, da möglicherweise der Sponsor oder die Behörden eine spezielle Export-Struktur verlangen.

Eine typische Konstruktion zum Management des Daten-Flows aus unterschiedlichen Quellen illustriert Abbildung 5.

**Daten- und prozessorientierte Aspekte bei der eCRF-Entwicklung**

Folgende Kernfragen sind bei der Planung zu adressieren – die Punkte a) und d) gelten selbstverständlich auch für ein papierbasiertes CRF:  
 a) Es sollten nur solche Daten gesammelt werden, die zur

Beantwortung der Studienfragestellungen notwendig sind.

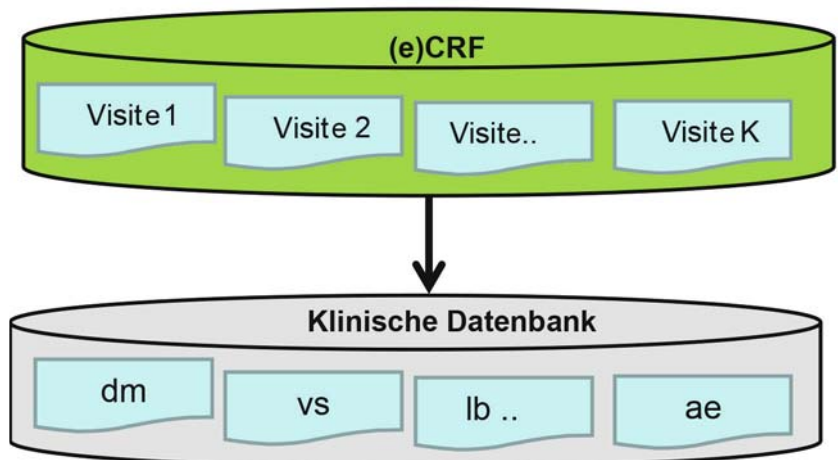
- b) WELCHE Daten sollen im eCRF-System erfasst bzw. hochgeladen werden und welche Daten werden der cDB unabhängig vom eCRF zugeführt?
- c) Alle elektronischen Daten-Transferprozesse, die das Hochladen ins eCRF-System betreffen, sind vorab zu definieren und zu validieren.
- d) Interaktive Prozesse zwischen Projektbeteiligten sind adäquat zu definieren und zu implementieren, z. B. Transfer

von pharmakokinetischen Daten zum Datenmanagement, (ggf. iterativer) Prozess des SAE-Abgleichs.

**Spezielle Anforderungen an den Einsatz eines eCRF-Systems**

Beim Einsatz eines eCRF-Systems ist zu berücksichtigen:

- Visitenweise Unterschrift durch den Prüfarzt.
- Die Applikation eines eCRF-Systems muss für jedes einzelne Studienprojekt explizit validiert werden (Eingabe-Forms, pro-



**Domains:** dm: Demographie, vs: Vital Signs, lb: Labor, ae: Adverse Events

Abbildung 4: Strukturvergleich (e)CRF versus klinische Datenbank.

grammierte Datenprüfungen etc.).

- Es ist ein "User-Acceptance Test" (UAT) gemäß eines vorgeplanten Planes von einer qualifizierten Person durchzuführen (z. B. Daten-Manager).

Die Datenverifizierung der in die eCRFs eingetragenen Daten durch einen Prüfer oder durch die von ihm beauftragten ärztlichen Mitglieder der Prüfgruppe muss regelmäßig zeitnah zu den Visiten erfolgen, um die an den Prüfer gerichtete Forderung gemäß ICH-GCP 4.9.1 zu erfüllen. Die fehlende Implementierung elektronischer Signaturen zur regelmäßigen Datenverifizierung im eCRF stellt daher einen schwerwiegenden Mangel dar, der vom Sponsor zu verantworten ist (ICH-GCP 5.1.1 und 5.1.3).

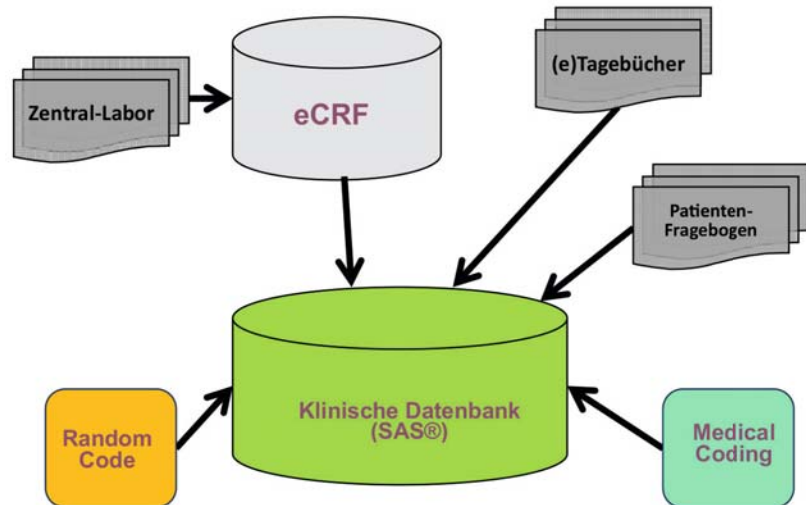
### Projekt-Management-Plan

Möglichst vor Beginn einer klinischen Studie sollte seitens des Projekt-Managements ein Plan erstellt werden, der detailliert die beteiligten Projekt-Teams und deren Verantwortlichkeiten aufführt (Tabelle 2).

Darüber hinaus sind Daten-Transferprozesse konkret zu definieren (Tabelle 3).

Diese Spezifikationen sollten vorzugsweise in einem sog. "Data Flow Document" dargelegt werden, das folgende Aspekte enthält:

- Spezifikation der Datenquellen und Ziele von Datentransfers
- Beschreibung der Interaktionen und Datentransfers zwischen Projektbeteiligten
- Zuordnung von Verantwortlichkeiten zu jedem Transfer-Schritt
- Detaillierte Beschreibung der Transfer-Schritte mit folgenden Informationen:
  - Transfer-Medium (z. B. CD-ROM, E-Mail)
  - Datenschutz-Maßnahmen (z. B. Passwortschutz)



SAS®: Software für Datenmanagement und Statistik (SAS Institute Inc.)

Abbildung 5: Typisches Beispiel zum Management des Daten-Flows aus unterschiedlichen Quellen.

- Daten-Integritäts-Prüfung (z. B. mittels Check-Summen generiert durch die MS-Windows Utility Certutil-hashfile)
- Spezifikation und Beschreibung des Transfers der finalen "comprehensive" Datenbank, die alle Daten aus allen Datenquellen beinhaltet und die aus strukturierten Datensätzen im einheitlichen Format besteht mit logisch verbundenen und organisierten Domains.

### Interime Daten-Reviews

Zur kontinuierlichen Prüfung der Datenqualität bietet es sich an, während der klinischen Studie Daten-Reviews seitens Daten-Management und Statistik durchzuführen, die eine sinnvolle Ergänzung und Unterstützung des klassischen Studien-Monitoring darstellen.

Die GCP-Richtlinie ICH-E6(R2) empfiehlt ein solches Vorgehen unter dem Begriff "Centralized Monitoring".

Organisation	Funktion
NewDrug AG	Sponsor
NewDrug AG	Projekt-Management & Monitoring
ABC Center	Phase I Unit
EasyData Ltd	eCRF Provider
M.A.R.C.O. Institut	Daten-Management und Statistik
QuickLab Billy Rubin	Klinisches Zentral-Labor
Assay & More Center	Pharmakokinetik
Safety & Tolerance Group	Pharmakovigilanz

Tabelle 2: Beispiel für eine Übersicht über beteiligte Organisationen und Verantwortlichkeiten.

Daten-Quelle	Transfer von ...	Transfer nach ...	Format / Transfer-Medium
Papier-CRF	Monitoring (CRO_1)	DM (CRO_2)	Kurier
Klinische Labor Printouts	Monitoring (CRO_1)	DM (CRO_2)	Kurier
Bioanalytische Ergebnisse	Bioanalytical Lab (CRO_3)	DM (CRO_2)	csv-File / E-Mail
PK-File (Plasma-Konzentrationen mit aktuellen Abnahmezeiten)	DM (CRO_2)	PK (CRO_2)	csv-File / via CRO_2 server
PK-Parameter	PK (CRO_2)	DM (CRO_2)	csv-File / via CRO_2 server
Finale klinische Datenbank	DM (CRO_2)	Stats (CRO_2)	SAS® / via CRO_2 server
Export der finalen "comprehensive" Datenbank	DM (CRO_2)	Projekt-Management (Sponsor)	CD_ROM, passwortgeschützt, Kurier

Tabelle 3: Beispiel zur Beschreibung von Transferprozessen.

Diese interimen Daten-Reviews haben folgende Zielsetzung:

- Identifizierung von Prüfplan-Abweichungen,
- Identifizierung von fehlenden Werten, inkonsistenten Daten, Daten-Ausreißern, unerwartet geringer (oder auch hoher) Variabilität,
- Untersuchung von Trends, Variabilität innerhalb und zwischen Prüfzentren,
- Evaluierung von Daten-Integritäts-Problemen,
- Evaluierung von Performance der klinischen Zentren (z. B. zeitnahe Datenerfassung),

- Ermöglichung eines gezielten Monitorings vor Ort.

Ein relevanter Vorteil und Nutzen der interimen Daten-Reviews liegt in der frühzeitigen Erkennung von Problemen, entsprechend in der Chance, Probleme frühzeitig zu lösen, und in einer Verkürzung der Zeitspanne zwischen dem Ende der klinischen Prüfung (LPLV) und der Schließung der Datenbank.

Es ist hervorzuheben, dass die interimen Daten-Reviews keine statistischen Implikationen haben (z. B. Adjustierung des Signifi-

kanzniveaus) und in keiner Weise die Aussagekraft und Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen (Tabelle 4). Im Gegenteil, es erhöht sich die Validität durch Optimierung der Prozess- und Datenqualität.

**Fazit**

Die Sicherstellung der Datenqualität und Datenintegrität beginnt bereits bei der Planung der klinischen Studie, insbesondere bei der Entwicklung und Implementierung eines wohldefinierten Prozesses zur Datenerhebung und Datenprüfung. Dazu zählen nicht nur ein ausgereifter und zielgerichteter Prüfplan sowie ein optimierter (e)CRF, sondern auch eine frühzeitige Projektplanung, die alle Datenquellen und Daten-Transferprozesse mit Nennung der Projektbeteiligten und deren Verantwortlichkeiten berücksichtigt. Insbesondere sollte gewährleistet sein, dass im Fall der

Interime Daten-Reviews ≠ Statistische Interim-Analyse
<p><i>Interime Daten-Reviews sind charakterisiert durch:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Entblindung der Daten findet NICHT statt.</li> <li>• Es werden KEINE Behandlungsdifferenzen evaluiert.</li> <li>• Sie führen zu KEINER Adaption des Studiendesigns.</li> </ul>

Tabelle 4: Charakterisierung von interimen Daten-Reviews.

Beauftragung eines externen DM-CRO ein zeitnahe Transfer der finalen Studiendatenbank vom DM-CRO zum Sponsor nach Studienabschluss gemäß vorab definierter Kriterien geregelt ist.

Darüber hinaus stellt die Durchführung von interim Daten-Reviews während der klinischen Studie eine effiziente Maßnahme zur Optimierung der Datenqualität und Studien-Performance dar. Diese werden seitens Daten-Management und Statistik geleistet und bieten eine sinnvolle Ergänzung und Unterstützung des klassischen Studien-Monitorings. Auch empfiehlt die GCP-Richtlinie ICH-E6(R2) ein solches Vorgehen unter dem Begriff "Centralized Monitoring". |

#### Quellen

Good Clinical Practice Guide (compiled by MHRA) 2012.

E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Guidance for Industry, March 2018.

FDA Guidance for Industry: Computerized systems used in clinical investigations, 2007.

FDA 21 CFR Part 11, 1997.

EMA/INS/GCP/454280/2010: Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials.

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG): V0500202, Datenverifizierung, elektronisches CRF, 26.02.2018.

#### AUTOR



**Dr. rer. nat. Manfred Wargenau** ist seit Mai 1997 Inhaber und Geschäftsführer der M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG (Institut für Klinische Forschung und Statistik). Er hat

mehr als 25 Jahre Erfahrung in der Medizinischen Statistik und im Klinischen Daten-Management mit Stationen u. a. in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf und in internationalen pharmazeutischen Unternehmen. Er leistete zahlreiche wissenschaftliche Beiträge hinsichtlich statistischer Methoden und Strategien, Pharmakokinetik, klinisch-pharmakologischer und klinischer Studien und führte zudem Fortbildungskurse (u. a. Design und Analyse von Biomarkerstudien) durch.

Kontakt:

[manfred.wargenau@marco-institut.de](mailto:manfred.wargenau@marco-institut.de)

ANZEIGE

