

# eCRF versus pCRF: Hybridlösung für klinische Studien

Seit Jahren werden Electronic Case Report Forms (eCRF) in der klinischen Forschung eingesetzt, aber der Durchbruch der internetbasierten Datenerfassung ist noch nicht geschafft. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Lange Zeit waren es die Vorschriften der Behörden, die zu Verunsicherung geführt haben und den Einsatz verzögerten.

Mittlerweile gehört das eCRF zum Standard. Trotzdem bleibt aus den verschiedensten Gründen das papierbasierte CRF für viele das Instrument der Wahl.

Was bislang fehlt, ist eine Lösung, die die Vorteile des eCRF mit den Vorteilen des pCRF verbindet: eine Hybridlösung.

Bernard Brandewiede, Dorothee Schneider

Wie aber sieht eine solche Hybridlösung aus? Man nehme ein Papierformular und tippe die Werte in ein eCRF! Dies ist eine Möglichkeit, aber mit Sicherheit nicht die sinnvollste, da sie unnötige Doppelarbeit bedeutet. Die Hybridlösung, die im Folgenden dargestellt wird, überwindet die Medienbrüche und macht die Durchführung/Dokumentation von klinischen Studien „in beiden Welten“ möglich ohne Überschneidungen oder erhöhten Aufwand.

### Papier ist geduldig ... und flexibler als man denkt

Papierformulare (pCRF) stellen häufig das einfachste Mittel zur Arbeits-/Ablauforganisation dar. „Papier ist geduldig“ sagt der Volksmund – und eben darum ist es so beliebt: Papierformulare sind jederzeit verfügbar, lassen sich fotokopieren, faxen, mit Aufklebern bekleben, unterschreiben, verteilen, handschriftlich ergänzen und per Handzeichen abzeichnen. Jedermann kann Papier ohne technische Hilfsmittel lesen und ausfüllen – bei Untersuchungen mit hohen Fallzahlen ist dies ein eklatanter Vorteil. Zwei wesentliche Nachteile sollten auch nicht verschwiegen werden: Zum einen entstehen leicht „Dubletten“ oder versionierte Kopien eines Dokuments durch Fotokopien, Faxsendungen, oder Rückfragen seitens der Monitore/Prüfärzte. Zum anderen kann man auf Papier schreiben, was man möchte, es findet keine Plausibilisierung der Daten bei der Eingabe statt. Dies führt unweigerlich zu Rückfragen und einer manchmal verminderten Datenqualität.

### Elektronische CRF bieten interessante Vorteile

Die Idee des Electronic Data Capturing (EDC) wird seit mehreren Jahren mit wachsendem Erfolg eingeführt. Die technischen Hürden für einen Breitereinsatz in multizentrischen Studien mit hohen Fallzahlen sind allerdings immer noch groß. Viele Hausärzte möchten sich zur Datenerfassung nicht vom Patienten abwenden, sie möchten papierhafte Unterlagen für die Patientenakte, auch sehen sie die Datenerfassung in elektronische Systeme – berechtigterweise – nicht als ihre originäre Aufgabe an. Die Folge: Untersuchungsdaten werden auf Papier notiert und zeitversetzt in elektronische Systeme eingegeben. Vor allem in Phase I bis Phase III bieten sich elektronische Erfassungssysteme an, da sie interessante Vorteile haben: Datenerfassung am Entstehungsort,

Einbettung/Einschluss von Gerätedaten, sofortige Plausibilisierung bei der Eingabe etc. Wirkt der Patient z. B. durch Führen eines Patiententagebuches mit, sind dennoch Papierformulare einzubeziehen.

Nur auf elektronischem Wege sind viele Studien also nicht optimal abzuwickeln, aber auf die Vorteile, die EDC zu bieten hat, sollte man dennoch nicht verzichten müssen. Die Überlegung, eine Gesamtplattform zu entwickeln, in welcher elektronische und papierhafte CRF in Form einer Hybridlösung gemeinsam entwickelt, erfasst, validiert und archiviert werden, erscheint als logische Schlussfolgerung.

### Aufbau einer Hybridlösung

Die Electric Paper GmbH (Lüneburg) und AMEDON GmbH (Lübeck) entwickeln derzeit unter Einbeziehung mehrerer CRO eine solche Hybridlösung, die ein medienbruchfreies Arbeiten in verschiedensten Konstellationen ermöglicht.

Um Papierformulare möglichst nahtlos in die Welt der eCRF einzubinden, wird die im Pharmabereich vielfach eingesetzte Beleglesesoftware TeleForm genutzt. Diese Software enthält einen PDF-Generator für intelligente PDF-E-Formulare. Die PDF-eForms können online verwendet, aber bei Bedarf auch ausgedruckt oder gefaxt werden. Ähnlich einem Serienbriefdruck befüllt ein so genannter AutoMerge-Publisher die Formulare mit individuellen Daten aus dem eCRF vor. Patiententagebücher können so on-demand produziert, versandt und vor Ort ausgegeben werden.

### Datenflow

Die benötigten Formulare kann der Investigator personalisiert für einen Patienten aus dem eCRF heraus erzeugen und mit Identifikationsmerkmalen wie ID für Subject und Site vorbefüllt herunterladen. Für das Ausfüllen der Formulare gibt es nun zwei Möglichkeiten (siehe Bild):

#### Möglichkeit 1:

Das eForm wird am PC mittels Adobe Acrobat Reader vollständig ausgefüllt und anschließend per Mausklick über den TeleForm Reader an den Eingangskorb des eCRF übermittelt (zum Übertragen der Daten muss der PC online sein). Im eCRF bestätigt der Investigator die

The logo for the Association of Clinical Research Professionals (ACRP) features the acronym "ACRP" in a bold, serif font, with a registered trademark symbol. It is flanked by two horizontal red lines above and below the text.

Association of Clinical  
Research Professionals

**22-23 September 2005**  
**Le Meridien Etoile**  
**Paris, France**  
**2005 ACRP International**  
**Annual Conference & Exhibition:**

## **The Successful Management of Multinational Clinical Trials**

Dear Colleague:

I cordially invite you to attend the 2005 ACRP International Annual Conference & Exhibition at Le Meridien Etoile in Paris, 22-23 September 2005. The theme for this year's conference is **The Successful Management of Multinational Clinical Trials.**

The preliminary topics include:

- Medical devices
- The development of biologics
- The proposed EU Directive on pediatric trials
- The importance of pharmacogenomics studies in current drug development
- Subject recruitment in Europe; the contribution of the newer EU states
- E-clinical trials; their set up and management
- The effect of national and cultural differences on ethical practices

There will be opportunities to network with others in clinical research, visit the Exhibit Hall, and attend an exciting social event on Thursday evening, 22 September. Please visit the ACRP web site at [www.acrpnet.org/education/conferences/inconf/index.html](http://www.acrpnet.org/education/conferences/inconf/index.html) for current conference information and registration.

ACRP's 2004 European Annual Conference in Brussels was very successful – more than 300 clinical research professionals attended. We expect attendance at the 2005 Conference in Paris to be even higher. Please plan to join us for this exciting educational event in one of the world's most exciting cities.

Sincerely

Yves Geysels, PhD  
Chair, 2005 ACRP Board of Trustees

Richtigkeit des Formulars. Nach Bestätigung wird die PDF-Datei im Archiv des eCRF abgelegt. Zusätzlich kann die Datei auf dem PC des Investigators gespeichert und als Ausdruck zu den übrigen Source Data abgelegt werden. Somit kann sichergestellt werden, dass die Studiendaten mit denen der Source Data übereinstimmen.

#### Möglichkeit 2:

Die vorbefüllten eForms werden vor Ort ausgedruckt und von Hand ausgefüllt. Nach vollständiger Abarbeitung werden die Formulare per Fax an den TeleForm Reader gesendet, der sie automatisch einliest und zur Prüfung uneindeutiger Stellen an das Verifier-Modul weitergibt. Anschließend werden die extrahierten Daten an den „Eingangskorb“ des eCRF übertragen. Der Investigator kann dann im eCRF die erkannten Daten einsehen, validieren und bestätigen. Die validierten Daten werden in das Formular übertragen und als validierte Version im Archiv des eCRF-Portals als PDF-Datei versionsgetreu gespeichert. Diese Dateien können natürlich jederzeit durch den Investigator heruntergeladen und als aktueller Stand den Source Data zugeführt werden. Damit wird die Übereinstimmung der Studiendaten mit den Source Data sichergestellt.

So sind beide Möglichkeiten der Datenerfassung, Papierformulare und eCRF, zu einer ganzheitlichen, medienbruchfreien Hybridlösung zusammengeführt.

Zum Ende der Studie können alle erfassten Daten als Source Data Archiv in CD-Form zur Verfügung gestellt werden.

### Management der Daten

Die einzelnen Datensätze werden in das eCRF eingebettet und können im Kontext des Studienplans verfolgt, monitoriert und freigegeben werden. Was bedeutet dies nun im Einzelnen? Nach Übertragung der Formulare werden die Daten aus dem Formular in das entsprechende Datenfeld übernommen. Die Speicherung sowie jede Änderung der Information wird mit einem „Stempel“ versehen, der Auskunft gibt, wer wann was eingegeben bzw. geändert hat. Somit wird die gesamte Historie der Felder und Datensätze dokumentiert (Audit Trail).

Integrierte Checks überprüfen den eingegebenen Wert mit den Vorgaben für dieses Feld (Format und

Wertebereich). Ist eine Abweichung vorhanden, so wird dies angezeigt und kann korrigiert werden. Die Checks können sich auch auf mehrere Felder beziehen, die in einer definierten Abhängigkeit zueinander stehen, z. B. geschlechts- oder altersspezifische Fragestellungen.

Zu jedem Feld kann ein Query erzeugt werden, welcher dann durch den Anwender online beantwortet wird. Der gesamte Prozess der Bearbeitung von Queries wird durch das eCRF unterstützt. Ganz gleich, ob es sich um ein Query handelt, das durch das System generiert wurde (Abweichung vom Studienprotokoll), eine Rückfrage eines Monitors oder ob das Datamanagement Klärungsbedarf hat: Das Handling erfolgt zentral über das System.

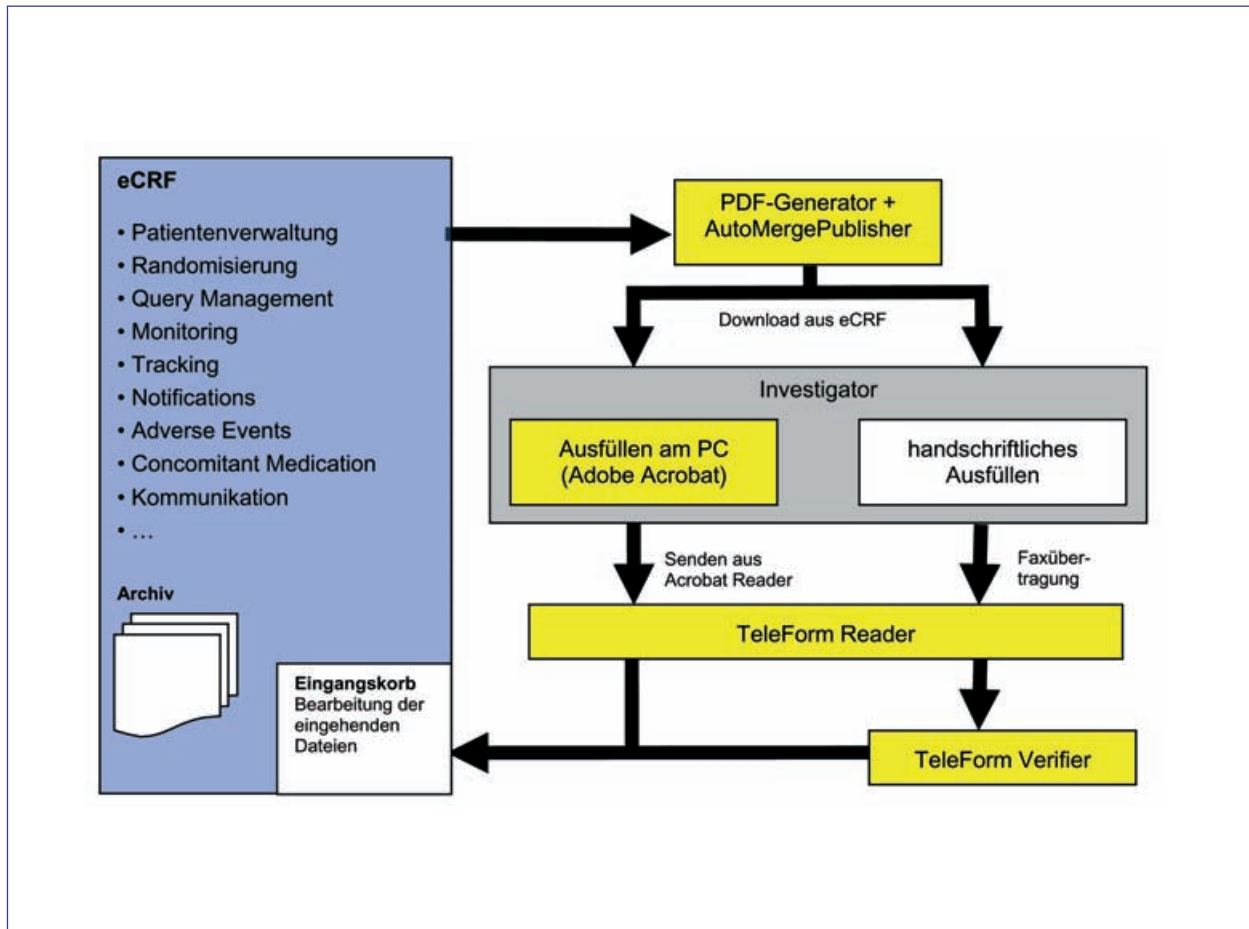
Bei der Übertragung von handschriftlichen Informationen in ein pCRF oder eCRF ist eine Source Data Verification (SDV) erforderlich. Dieser Prozess wird durch eine Hybridlösung optimal unterstützt. Zur Validierung stellt das System dem Anwender die gescannten Dokumente zusammen mit den vom System erkannten Werten online oder offline bereit. Der Monitor kann online die erfassten Daten überprüfen und bearbeiten (bestätigen).

Die Überprüfung der Source Data vor Ort kann sich somit auf Stichproben und noch zu klärende Fälle beschränken. Hierdurch wird ein zeitsparendes, effizientes Monitoring ermöglicht. Der größte Teil der Fragen durch den Investigator lässt sich i. d. R. online beantworten. Sind Daten zu ändern, so kann dies, egal wie die Daten in das eCRF gelangt sind (Online-Erfassung im eCRF oder über das eForm), erfolgen. Damit ist die ganzheitliche, zentralisierte Datensammlung und Dokumentation für die Studie sichergestellt.

### Management der Studie

Eine für die Durchführung und Überwachung einer Studie sehr wichtige Funktion ist die Übersicht des Daten- und Patientenstatus. Je nachdem, welche Rolle ein User im eCRF innehat, werden die für ihn relevanten Daten übersichtlich dargestellt.

Der Investigator erhält eine Übersicht seiner Patienten und dessen Daten (Status der Patienten und deren erfassten Daten, Visiten, Queries usw.).



**Module der Hybridlösung**

- eCRF                                    Internetbasierte Applikation für die zentrale Datensammlung und das Management der Studie.
- AutoMerge Publisher                Modul für das Erzeugen vorbefüllter Formulare als Druckausgabe, Fax oder eCRF mit E-Mail-Versand bzw. Portalbereitstellung.
- Adobe Acrobat                        Zum Befüllen und Senden der Formulare.
- TeleForm Reader                      Lesung bildhafter Dokumente (Scan, Fax) Interpretationsmodul für Hand- und Maschinenschriftlesung, Lesung von Ankreuzfeldern. Auslesung von einlaufenden eForms, Durchführung von Querprüfungen z. B. Erkennung von Doppelt-Sendungen.
- TeleForm Verifier                     Sichtprüfung und Korrektur von Doppeldeutigkeiten.

Der Monitor kann online die erfassten Daten verifizieren und Queries bearbeiten.

Der Study Coordinator hat einen optimalen Überblick bezüglich des Verlaufs der Studie und kann bei Bedarf reagieren und Maßnahmen einleiten. Für alle aufgezählten Funktionen ist es dabei unerheblich, auf welchem Weg die Daten in das System gelangt sind.

Eine ähnliche Möglichkeit, eine Hybridlösung bereitzustellen, besteht durch die Nutzung des digitalen Stifts (siehe DZKF Ausgabe 5/6-2004). Auch mit Hilfe dieser Technologie können die Daten, die in die Datenbank des eCRF übertragen werden, online weiterverarbeitet werden.

#### Fazit

Es gibt ausgereifte technische Möglichkeiten die Welten eines papierbasierten CRF mit einem eCRF zu kombinieren. Dies ist besonders sinnvoll bei Einsatz von Patienten-Diaries und Standard-Fragebögen (z. B. SF 36 etc.). Je nach Komplexität des Studienplans ist der Umfang der mittels Papier erfassten Daten zu analysieren und zu bewerten. Der Aufwand, und damit die Kosten, sind unter anderem von der Anzahl der verschiedenen Formulare abhängig. Dennoch kann der resultierende Nutzen für den Sponsor um ein Vielfaches höher sein als die hierdurch verursachten Kosten. Die benötigte Gesamtzeit für die Validierung ist erheblich kürzer und vor allem stehen die Daten zeitnah online zur Verfügung. |

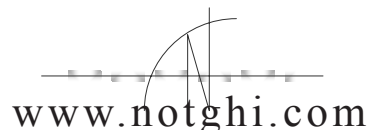
#### Kontakte

##### Bernard Brandewiede

AMEDON GmbH  
Willy-Brandt-Allee 31c  
D-23554 Lübeck  
Tel.: +49 451 3845021  
E-Mail: b.brandewiede@amedon.de  
www.amedon.de

##### Dorothee Schneider

Electric Paper GmbH  
Konrad-Zuse-Allee 13  
D-21337 Lüneburg  
Tel.: +49 4131 73600  
E-Mail: ds@electricpaper.de  
www.electricpaper.de



## Drug Safety Monitoring Data Management

Dr. Notghi Contract Research

Chausseestraße 103 • 10115 Berlin • Germany  
Phone: 0049 30 46064 780 • Fax: 0049 30 46064 733  
• Email: contact@notghi.com

Improve  
**your** quality of life by choosing a  
**Contract Research Organisation**  
with experience and dedication  
to your projects



**GKM**  
Gesellschaft für  
Therapieforschung mbH

More than 20 years full service  
in clinical trials and drug surveillances

**Please ask for references!**

Lessingstrasse 14 • 80336 Munich • Germany  
Fon: +49 (89) 20 91 20 0 • Fax: +49 (89) 20 91 20 30  
mail@gkm-therapieforschung.de • www.gkm-therapieforschung.de