

Studiensoftware in den Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS): Status und Empfehlungen für den Einsatz von Electronic Data Capture

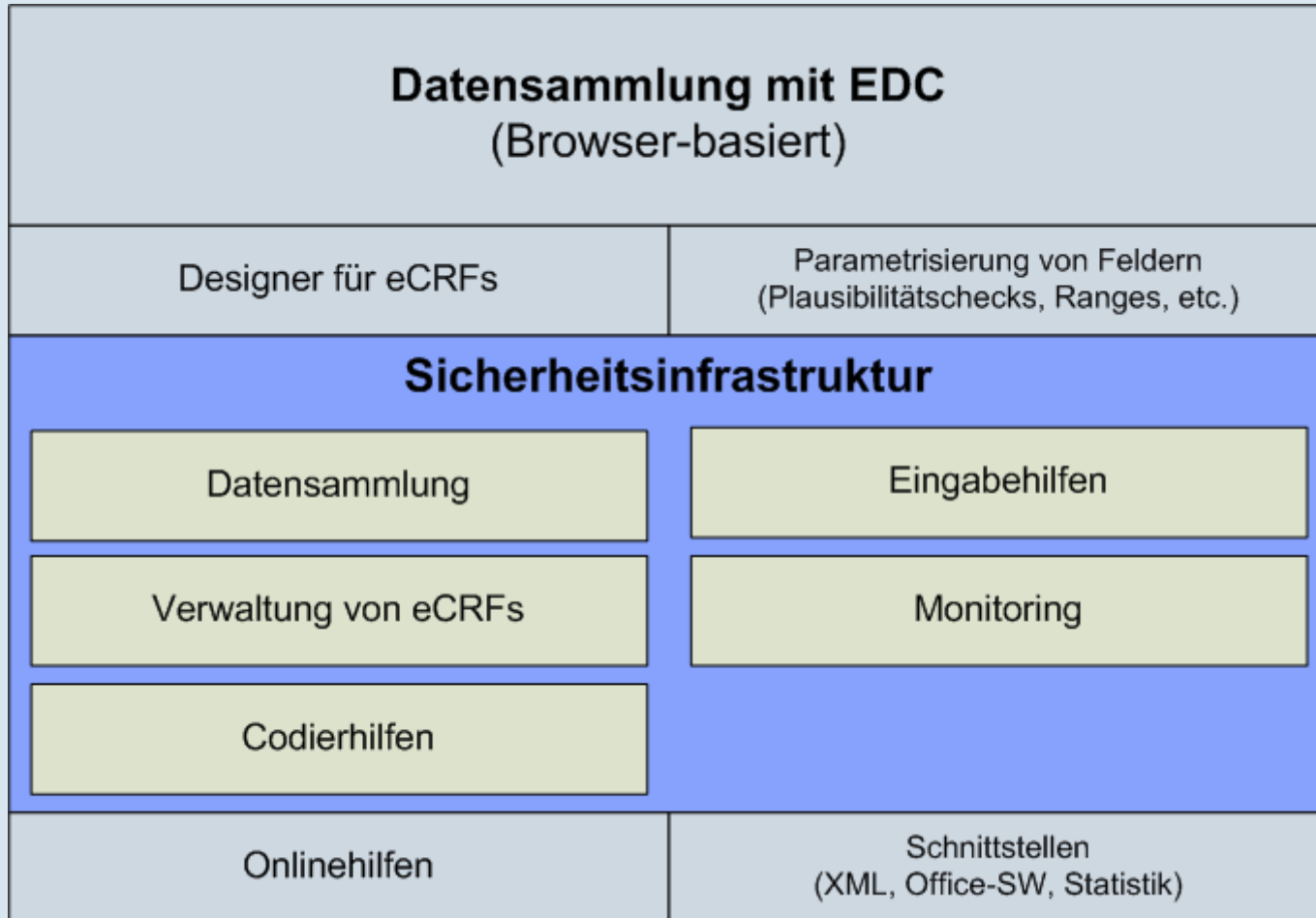
gmds 2006

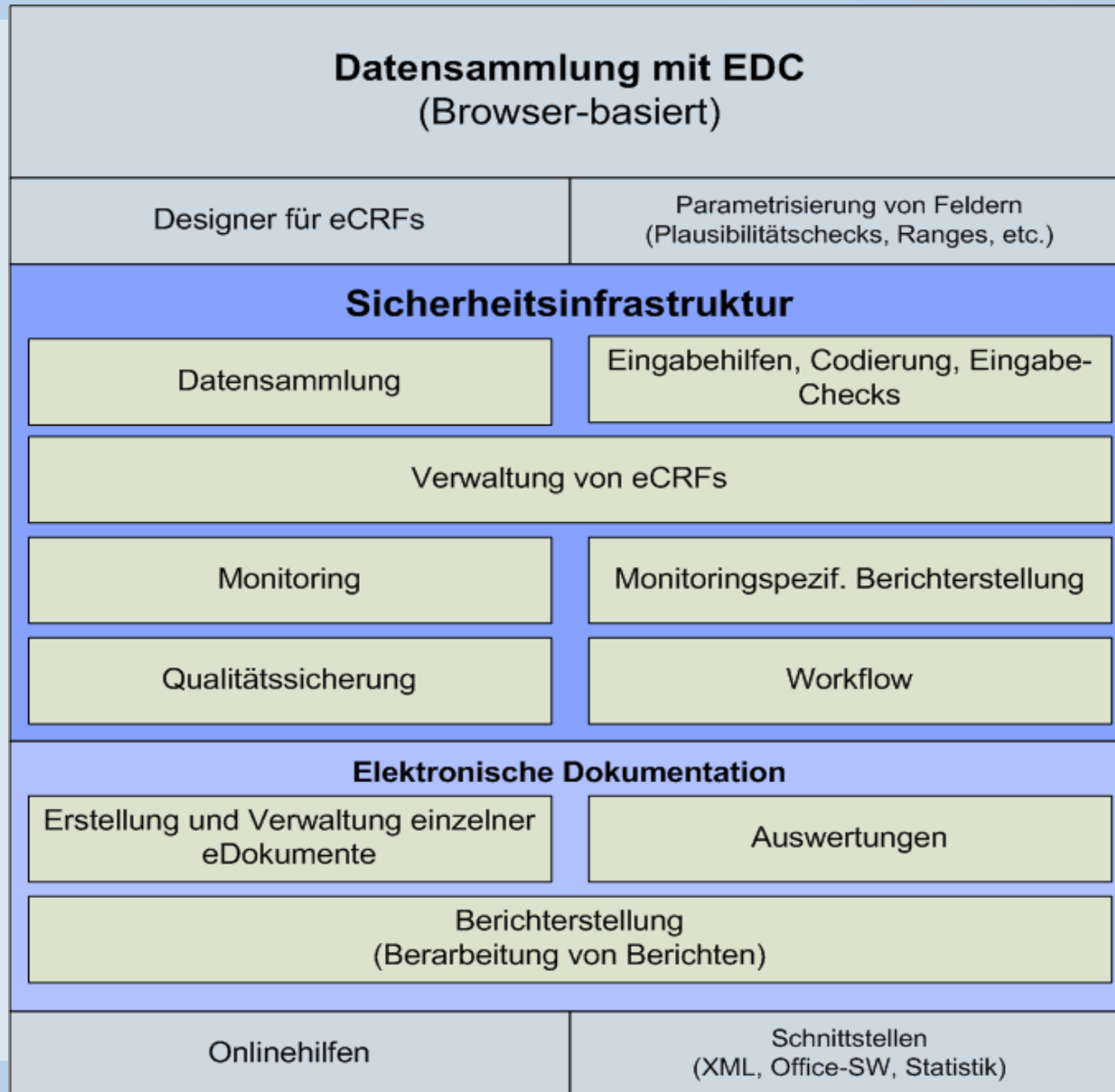
Leipzig, 13.09.2006

W. Kuchinke

KKS Düsseldorf (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf) und das KKS Netzwerk

- seit 1999 wurden **12 Koordinierungszentren** für klinische Studien (KKS) an Universitätskliniken in Deutschland etabliert
- Sie haben sich im **KKS-Netzwerk** zusammengeschlossen
- seit 2001 sind auf der Basis einer umfassenden **Analyse der Nutzeranforderungen** der KKS Softwarelösungen (EDC-Systeme) in einem Selektionsprozess mit Unterstützung der TMF e.V. (Telematikplattform) evaluiert, ausgewählt und angeschafft worden
- Dieser **konzertierte Aufbau einer Infrastruktur** für die Durchführung klinischer Studien auf der Basis elektronischer Datenerfassung ist für den akademischen Forschungsbereich etwa Neues gewesen
- Eine der wichtigsten Entscheidungen, welche die KKS dabei treffen mussten, betraf die Frage, nach der Art der Softwarebeschaffung





- Anschaffung mehrere "Best of Breed"-Lösungen (BoB)
- Anschaffung einer "integrierte Lösung" für alle KKS
- beide Ansätze werden im IT-Management verwendet und beziehen sich auf den Auswahl von geeigneter Software

▪ Die Entscheidung fiel auf BoB-Lösungen

- möglichst zügig nach Installation des Systems mit EDC-Studien an den einzelnen Standorten beginnen zu können
- vermeiden, sich in die Abhängigkeit einer einzelnen Firma zu begeben
- Anpassung an die unterschiedlichen Anforderungen an Studiensoftware

▪ Vier Systeme wurden implementiert

- eResNet (eResearch Technology)
- MACRO (InferMed),
- secuTrial (iAS)
- PhOSCo (Guillemot Design)

- Die ausgewählten Systeme erfüllen alle notwendigen Funktionen und sind zudem ausbaufähig und nutzerfreundlich

- die damalige Entscheidung wurde im Sommer 2005 auf den Prüfstand gestellt
- etwa drei Jahre nachdem die ersten Systeme in den KKS in den Routineeinsatz gelangten
- KKS sind im Einsatz von EDC-Systemen unterschiedlich weit
- Da es sich bei den KKS um akademische Institutionen handelt, können die Erfahrungen mit der Implementierung von Studiensoftware auch für andere Forschungsnetzwerke oder akademische Institutionen von Nutzen sein

- mittels einer **standardisierten Befragung** der KKS wurde der Status der Anwendung der Studiensoftware ermittelt (Sommer 2005)
- ein zweiteiliger Fragebogen wurde an alle IT-Beauftragten der KKS versandt
 - Teil 1 des Fragebogens enthielt Fragen zum Einsatz der Software, der Art ihrer Nutzung und der zum Betrieb notwendigen personellen und finanziellen Ressourcen
 - Teil 2 wurde die Größe (Zentren, Patienten) und die Art der Studien erfasst, die mit der Software durchgeführt wurden bzw. werden
- Die konsolidierten Ergebnisse der Umfrage wurden am 4. Juli im Rahmen eines gemeinsamen **Workshops** in Frankfurt vorgestellt, diskutiert und darauf basierend wurden **Empfehlungen** erarbeitet

- Folgende übergreifenden Probleme und Lösungsansätze wurden diskutiert:
 - Was sind die minimalen **strukturellen Voraussetzungen** für den Betrieb von Studiensoftware
 - Wunsch und Wirklichkeit der **Validierung** von Studiensoftware
 - Bedarf und Möglichkeiten der **Kommunikation / Harmonisierung** unterschiedlicher Softwareprodukte
 - Probleme und Optionen bei der Gestaltung von **Lizenz- und Nutzungsverträgen**



Ergebnisse

- In **allen KKS** werden inzwischen kommerzielle Studiensoftwarelösungen routinemäßig eingesetzt:
 - MACRO in sieben KKS, eResNet in drei KKS und PhOSCo und secuTrial in jeweils einem KKS
 - An neun KKS erfolgt der Einsatz über eine eigene Installation, im Fall von zwei KKS über eine gemeinsame Nutzung mit Terminal Server-Anbindung
 - Zwei KKS bieten ihr System auch als Application Service Provider (ASP) für jeweils MACRO oder eResNet für eine Partner-KKS an
- Insgesamt sind in den KKS 28 Studien mit EDC-Systemen abgeschlossen worden, 88 Studien werden zur Zeit mit EDC-Systemen durchgeführt

- Lage der KKS sehr heterogen:
 - Anzahl an Studien
 - Die Zahl des für den Bereich EDC-Systeme eingesetzten Personals variiert stark (etwa 3-25), durchschnittliche Zahl der Mitarbeiter im Datenmanagement und EDC bei fünf)
- Vor- und Nachteile der Studiensoftware

- KKS gemäß dem BoB-Ansatzes haben sich für die Anschaffung unterschiedlicher Lösungen entschieden haben, die unmittelbar nach der Installation bereits für die Unterstützung klinischer Studien eingesetzt werden konnten
- Punktuell konnten zudem Konzepte zur gemeinsamen Nutzung über Terminal-Server Anbindung oder ASP umgesetzt werden
- Die Implementation von ASP- und Terminal Server Architekturen zeigen dabei Wege der Integration und der gemeinsamen Nutzung von Studiensoftware auf:
 - kostengünstig
 - ermöglichen insbesondere einen gemeinsamen Support und Schulung
- Nachholbedarf besteht derzeit allerdings noch hinsichtlich der Systemvalidierung der Studiensoftware.

- Mit Hilfe der Unterstützung des BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) und der TMF e.V. ist es gelungen, alle KKS mit kommerzieller und professioneller Studiensoftware auszustatten
- Die beiden Lösungen MACRO mit sieben Anwendern und eResNet mit drei Anwendern stehen im Vordergrund
- Dabei befindet sich die Software nahezu ausschließlich im Produktivbetrieb, also im Routineeinsatz und nicht im Test- oder Piloteinsatz
- Nützlich ist neben dem Produktivsystem ein Entwicklungs-/ Testsystem einzusetzen
- Unstrittig kann mit diesem Ergebnis die Implementation der Studiensoftwarelösungen als erfolgreich bezeichnet werden
- das erste Mal in Deutschland ist eine professionelle EDC-Infrastruktur für klinische Studien im akademischen Bereich geschaffen worden, die auch routinemäßig eingesetzt wird

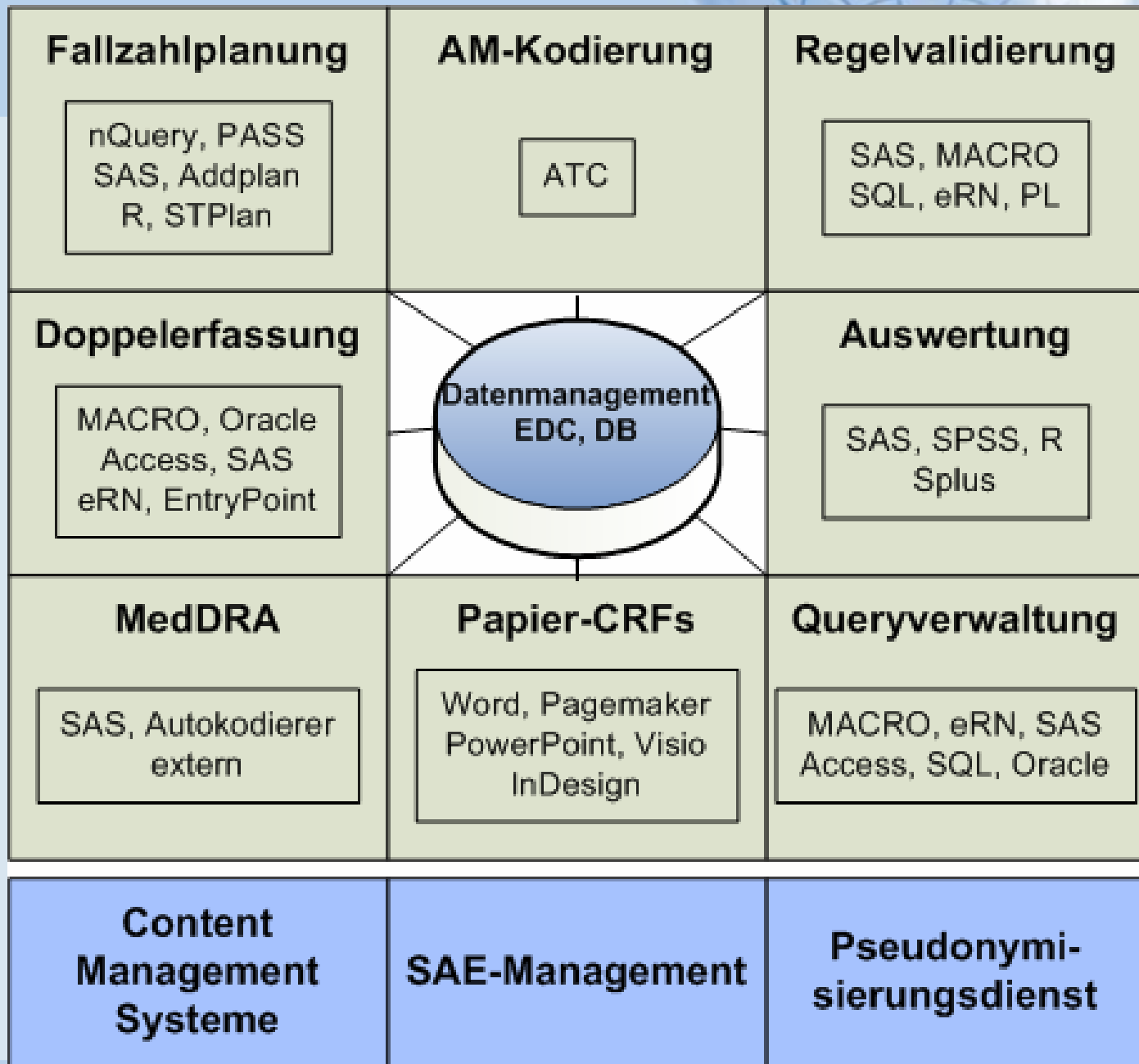
Ergebnisse der Probleme und Lösungsansätze

- Das Ausmaß der für den Betrieb von Studiensoftware notwendigen **Ressourcen** ist häufig unterschätzt worden
- umfassen einerseits Personalressourcen für den Betrieb und andererseits Ressourcen für Hard- und Software
- Ein KKS verfügt praktisch über ein eigenes kleines Rechenzentrum, mit notwendigen Ressourcen für Einrichtung und Betrieb des KKS-internen Netzwerkes, der genutzten Software und zusätzlich Firewall, Webserver etc.
- Um Dienstleistungen des Datenmanagements in klinischen Studien (Help-Desk, elektronisches Monitoring, SAE-Meldungen, etc.) anbieten zu können, sind darüber hinaus zusätzlich zwei bis drei Mitarbeiter notwendig

- Die Lizenzkosten für EDC-Systeme sind beträchtlich
- Besonders gravierend dabei sind die jährlichen Maintenance- und Supportkosten, die üblicherweise etwa 20% des Anschaffungspreises betragen
- Berechnung der Lizenz nach Studien, Zentren, remoten Nutzern, Enterprise Pack, Master Licence (große Preisspanne: 5000 - 350000 Euro)
- Kosten lassen sich durch besondere Kooperationsmodelle zwischen KKS und Softwarefirma oder den Einsatz von Open-Source-Lösungen sparen
 - Kommerzielle Lizenz, non-profit Lizenz
 - Verteilung der Kosten auf mehrere KKS
 - Zeit- und projektbezogene Lizenzmodelle
 - ASP-Modell durch einen Verbund

- **Software für klinische Studien**

- In der Regel ein Datenmanagement und/oder EDC-System gemeint
 - Inzwischen setzen die KKS neben ihren EDC-Systemen, mehrere zusätzliche Softwarelösungen für die Studienunterstützung ein
 - Fallzahlplanung, CRF-Design, Kodierung, Biometrie, etc.
- Zusätzliche Tools an der Peripherie: Pseudonymisierungsdienst, CMS, SAE-Management, etc.



- möglichst großes methodisches Spektrum abdecken
- Berücksichtigen: Anschaffungskosten, Ressourcenbindung
- Harmonisierung in den KKS:
 - MedDRA
 - SAE-Management
 - Bibliothek an Routineauswertungen auf der Basis von CDISC-SDTM (SAS-Makros)
 - Transformation von CDISC-ODM in CDISC-SDTM (SDTM-Wandler)
- Keine Festlegung auf ein einziges EDC-System beabsichtigt
- Externe Daten (z.B. Labordaten) im Batch-Load-Modus importieren (MACRO, eRN), aber schlechte Datenqualität der zu importierten Daten
- CDISC-ODM ein XML-basiertes Datenaustauschformat
- Umfassender Einsatz von CDISC könnte einen effektiveren Datenaustausch ermöglichen

- **TMF-Projekt: Erstellung eines Validierungspaketes für die KKS und andere Verbände** (2003), 2. Phase ab 2004 (praktische Umsetzung)
 - Zusammenarbeit mit der AG Datenschutz und Datensicherheit und der AG Systemkomponenten der TMF
 - Projektgruppe Systemvalidierung gegründet
 - Verfahrensbeschreibung für GCP-konforme Validierungen von Systemen bei dem Einsatz von Studiensoftware
 - Dokumente und Checklisten
- **Ziel:**
 - Validierungsprozess in eigener Verantwortung und in hoher Qualität mit möglichst geringem Aufwand durchführen
 - für Audits oder Inspektionen notwendige Dokumentation vollständig vorweisen
 - den Validierungsstatus des Systems über den Zeitraum der Studiendurchführung eigenverantwortlich aufrechterhalten



Zentrale Rolle: Systemvalidierungsmasterplan (SVMP)

- stellt alle Systemvalidierungssaktivitäten für ein klinisches Studiensoftwaresystem und die notwendige Dokumentation bei den Verbänden der TMF dar
- definiert den Ansatz für die Erstellung von dokumentierten Evidenz, daß das System als integraler Bestandteil einer klinischen Studiennetzwerkes korrekt und konsistent funktioniert und entsprechend den Benutzererfordernissen arbeitet und in Zukunft arbeiten wird
- definiert auch individuelle und Gruppenverantwortlichkeiten für Validierungsaufgaben
- Übergeordnetes Dokument zu den einzelnen Validierungsplänen der Studiensoftwarelösungen

■ Problematik

- Grundsatz: GCP-konforme Studien nur mit einem validierten System
- Bei der Anschaffung vereinfachte Sichtweise
- Fehlende Erfahrung mit der Validierung
- Mißverständnisse bei der Definition von Validierung
- geringe Personalressourcen

■ Status

- In 5 KKS hat eine Systemvalidierung stattgefunden, in 9 KKS ein Datenmanagementaudit
- Dabei aber unterschiedliche Ansätze, Umfang sehr heterogen
- Deshalb: einheitliches Vorgehen
- Ziel: mit beschränkten Ressourcen eine qualitativ gute Systemvalidierung sicherzustellen

- die Erfahrungen mit der eingesetzten Software waren überwiegend positiv waren
- Wünsche nach Verbesserung wurden nur hinsichtlich besonderer Funktionen, dem Prozessunterstützung und dem Datenaustausch geäußert
- Probleme bei Hoch-Verfügbarkeit von Studiensoftware
- Die starke Abhängigkeit von der Windows-Plattform (Windows 2000 und IE6, etc.) ist als nachteilig beschrieben worden

- (1) Notwendigkeit einer Systemvalidierung (schon bei der Anschaffung sollten Ressourcen für die Systemvalidierung eingeplant werden).
- (2) Ein einziges EDC-System alleine reicht nicht aus (ein Testsystem ist notwendig. Idealerweise sind Entwicklungssystem, Testsystem und produktives System vorhanden).
- (3) Im Bereich des eCRF-Designs sind Möglichkeiten der Standardisierung bei Terminologie und Wiederverwendung von Modulen noch ungenutzt
- (4) Ressourcen lassen sich durch komplette oder teilweise Übernahme der IT-Infrastruktur des KKS durch das jeweilige Rechenzentrum der Universität oder Uniklinik sparen
- (5) Die zentrale Implementierung von Diensten (z.B. Help-Desk) schont Ressourcen
- (6) Unterstützung von Standards verbessert Kooperation

- Das KKS-Netzwerk lädt am 13./14.09.2006 in Leipzig zum 1. KKS-Symposium mit dem Thema "**Chancen für den Studienstandort Deutschland - Nicht-kommerzielle klinische Forschung**" ein
- Ort: Leipzig - Universitätscampus Jahnallee
- Themen:
 - Wissenschaftsorientierte nicht-kommerzielle Forschung
 - Zukunftsfelder der klinischen Forschung
 - Modelle für Krankenhaus- und Praxisnetze
 - Spannungsfeld Industriekooperationen
 - Finanzierung und Förderung
 - u.a.

Ohmann C: KKS Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Brosteanu O: KKS Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig
Bussar-Maatz R: KKS Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin
Gleiter C: KKS an den Universitätsklinikum Tübingen und Ulm
Grähler X: KKS Dresden, Technische Universität Dresden
Heinecke J: KKS Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Hoyer H: KKS Halle, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg
Luntz S: KKS Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg
Maier-Lenz H: ZKS Freiburg, Universitäts-Klinikum Freiburg
Paulus U: KKS Köln, Universitätsklinikum Köln
Schade-Brittinger C: KKS Marburg, Philipps-Universität Marburg
Seibert-Grafe M: KKS Mainz, Universität Mainz
KKS-Netzwerk: c/o IMSIE, Universität Köln



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.kksd.de/>

KKS-Netzwerk = Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische
Studien, c/o IMSIE, Gebäude 22, Kerpener Straße 62, 50937 Köln
<http://www.kks-netzwerk.de/>