

SAE Reporting im Zeitalter der Digitalisierung

Der Einsatz von electronic data capture (EDC) und elektronischen Case Report Forms (eCRF) entwickelt sich zum Gold Standard in der klinischen Forschung. Die Traumvorstellung von der papierlosen (oder zumindest papierarmen) Studie scheint heute zum Greifen nah.

Mittlerweile gibt es EDC-Systeme und eCRF-Setups für fast jedes Budget, wobei vor allem ein schneller Datenzugriff und kontinuierliche Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfungen für deren Einsatz sprechen.

Hingegen wird im Bereich des serious-adverse-event-(SAE)-Reportings in vielen Studien nach wie vor ein losgelöster papierbasierter Prozess eingesetzt. Das Faxgerät gilt als das Standard-Gateway, der Aufwand für Zentren und Sponsoren ist groß, denn ein und derselbe Datensatz muss zunächst händisch zu Papier gebracht und dann von Papier in eine Datenbank übertragen werden.

Mit der Digitalisierung hält langsam auch das elektronische SAE-(eSAE)-Reporting Einzug in die klinische Forschung. Der ideale Workflow sieht vor, dass bestimmte Daten aus dem eCRF automatisch in den entsprechenden SAE-Bericht übertragen werden und der Arzt so seinen gesetzlichen Meldepflichten mit wenigen Klicks nachkommen kann. Der Sponsor erhält qualitativ hochwertige und vollständige Daten und muss weniger Zeit mit dem Follow-up (FU) verbringen.

eSAE – neue Möglichkeiten entstehen

Man ist verleitet zu sagen: "The sky is the limit", denn die technischen Möglichkeiten, die sich heute schon bieten, sind sehr aus-

gereift und vielfältig. Jedes Projekt und jeder Sponsor hat spezielle Anforderungen und eigene Vorstellungen, dadurch entwickeln sich technische Lösungen des eSAE-Reportings zusätzlich schnell und beständig weiter. Die häufigsten Anforderungen an eine eSAE-Reporting-Lösung sind:

- Eingegebene SAE-Daten sowie weitere relevante Informationen aus anderen Bereichen des eCRF (z. B. Medical History) werden in Form eines PDF-Dokumentes aus dem eCRF direkt an die Pharmakovigilanz-(PV)-Abteilung des Sponsors geschickt.
- Signaturen im eCRF übernehmen dabei die Rolle der erforderlichen Unterschrift.
- FU-Informationen werden vom System automatisch im PDF farbig markiert und sind sofort ersichtlich.

Darüber hinaus ist eine zunehmende Nachfrage nach technischen Lösungen, die neben dem Versand einzelner PDF-SAE-Reports aus dem eCRF zusätzlich Reports im regulatorischen E2B-Format liefern können (ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE), zu beobachten. Somit sind Szenarien denkbar, die einen direkten Link zwischen eCRF und Safety-Datenbank des Sponsors schaffen. ICH-E2B ist ein sehr umfangreicher und gut dokumentierter Standard zur elektronischen Übermittlung von SAE-Meldungen im

XML-Format. Das Format ist bereits seit Jahren für elektronische Meldungen an FDA und EMA Pflicht. Gleichzeitig eignet sich das Format auch zum Informationsaustausch zwischen eCRF und Safety-Datenbank.

Argumente für ein eSAE-Reporting liegen auf der Hand

Die Studienzentren ersparen sich das doppelte Ausfüllen von Formularen (Papier-SAE und eCRF-Formular). Die Motivation der Zentren, das eSAE-Formular korrekt auszufüllen, steigt und damit auch die Vollständigkeit und Datenqualität der SAE-Meldungen. Eine automatische Visualisierung von FU-Informationen bietet den nötigen Überblick über den SAE-Datenstand, Fälle können dadurch leichter bearbeitet und der Aufwand für die Fallbearbeitung deutlich reduziert werden. Damit können auch etliche (theoretisch sogar alle) Diskrepanzen beim späteren Abgleich zwischen Safety-Datenbank und klinischer Datenbank (Reconciliation) verhindert werden. Der Datenbankschluss wiederum kann somit deutlich früher erfolgen.

Wird die Übermittlung der SAE-Daten (zusätzlich oder alleinig) im E2B-Format vorgenommen, kann die Fallbearbeitung noch schneller abgeschlossen werden, was hinsichtlich der engen regulatorischen Timelines von enormem Vorteil ist. Ferner können die Daten

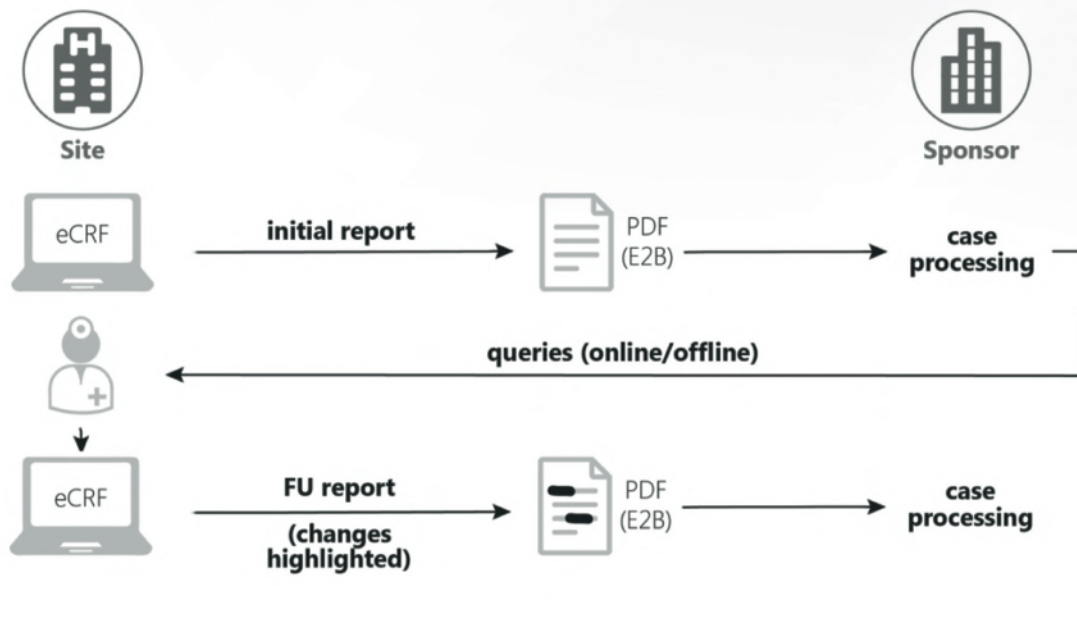


Abbildung 1: Übersicht eines typischen eSAE-Reporting-Workflows

aus verschiedenen Studien so auch leichter zusammengeführt und monitoriert werden. In Zeiten des risikobasierten Qualitätsmanagements wird dies zu einer immer wichtigeren Anforderung an das eSAE-Reporting werden.

Durch die elektronische Datenübermittlung per E2B werden die Daten eines SAE sofort verfügbar und standardisiert auswertbar. Dies spart die mühsame und fehlerträchtige manuelle Dateneingabe in eine Safety-Datenbank. Zudem wird das Review stark vereinfacht, da die SAE-Daten in einem nicht studienabhängigen oder Vendor-spezifischen Format vorliegen.

Gibt es überhaupt Argumente gegen das eSAE-Reporting?

Das offensichtlichste Gegenargument entsteht, sobald eine Studie ein Papier-CRF verwendet. Doch es sind noch weitere Fallstricke denkbar, die weniger im technischen Bereich als vielmehr im Workflow der einzelnen Studien liegen können.

So ist jede Studie mit einem eCRF auf eine gewisse Erfahrung und technische Affinität des Studienpersonals angewiesen. Die oben aufgezählten Vorteile können nur zum Tragen kommen, wenn das Studienpersonal auf den Umgang mit eCRF- und eSAE-Tools trainiert ist. Der anfängliche Schulungsbedarf kann da-

her bei einer eSAE-Lösung größer sein als bei einem „klassischen“ SAE-Reporting per Fax. Auch wenn das Reporting elektronisch erfolgt, müssen personelle Kapazitäten und Kompetenzen beim Sponsor (oder seinem Dienstleister) vorhanden sein, z. B. Spezialisten, die das eCRF überwachen, die SAE-Meldungen verarbeiten und im Rahmen des FU die Zentren anweisen können, wie und wo fehlende oder nicht plausible Daten im eCRF zu korrigieren sind. Dabei ist es sehr wichtig, die Datenqualität der Studie im Auge zu haben: Das eCRF ist primär eine klinische Datenbank – Anweisungen zur Korrektur vermeintlich unplausibler Daten können unter Umständen die Integrität der Studiendaten gefährden.

Der Segen der real-time-Datenverfügbarkeit durch ein eSAE-Reporting kann schnell zum Fluch werden, wenn nicht genügend Kapazitäten zur Fallbearbeitung zur Verfügung stehen. Es ist ein Trugschluss, davon auszugehen, dass ein eSAE-Tool Personal in der PV-Abteilung ersetzen könnte. Jedoch hilft es den Mitarbeitern dabei, sich mit den wesentlichen Informationen der Meldung beschäftigen zu können statt mit formellen Unstimmigkeiten und Lesbarkeitsproblemen.

Der Workflow macht die Würze

Die größte Herausforderung des eSAE-Reportings ist daher weniger die technische Um-

setzbarkeit, sondern die präzise Prozessdefinition vorab. Weil klassische Reporting-Wege so oft beschritten wurden, sind sie uns natürlich vertrauter. Dennoch: Jeder, der schon einmal mitten in einer laufenden Studie die Faxnummer auf den SAE-Bögen wechseln musste, weiß, welche Probleme durch Workflow-Änderungen und -Unklarheiten entstehen können. Das ist beim Aufsetzen eines eSAE-Prozesses nicht anders. Schon weit vor Studienbeginn muss eine Menge Informationen eingeholt werden. Oft passiert dies unter Zeitdruck, da das eSAE-Tool sinnvollerweise vor Start der Datendokumentation im eCRF aufgesetzt werden sollte. Nachträgliche Änderungen sind zwar möglich, jedoch in der Regel aufwändig, da das Fortlaufen der Studie nicht behindert werden darf. *Eine Übersicht über einen typischen eSAE-Reporting-Workflow zeigt Abbildung 1.*

Ein gut definierter eSAE-Reporting-Workflow kann bei der Bewältigung der regulatorischen Meldepflichten sehr hilfreich sein und sowohl für die Zentren als auch für den Sponsor große zeitliche Erleichterungen bedeuten. Wie immer gilt: Die technische Umsetzung ist nur so gut wie die Vorgaben und Voraussetzungen, die man vorab definiert hat.

Folgende Fragen sollten vor Beginn des Aufsetzens des eSAE-Tools unter Beachtung der SOPs und Vorschriften des Sponsors bearbeitet werden:

- Wer darf ein SAE melden – nur Ärzte oder auch Study Nurses und Studienassistenten? Dies ist wichtig für die Rollenzuweisungen im eCRF, die die Nutzerrechte definieren.
- Wer darf ein eSAE signieren? In welchen Intervallen soll die Signatur erfolgen? Darf ein Report ohne Signatur versendet werden? Ist eine Signatur eine relevante FU-Information, die aktiv eingeholt werden muss?
- Welche Informationen müssen in den SAE-Bericht? Sollen Daten aus dem eCRF (z. B. Anamnesedaten) in ihrer Gänze ins SAE übertragen werden oder muss der Reporter vor dem Versand des eSAE die jeweils relevanten Daten selektieren? Letzteres verlangt eine aktive Kontrolle der Daten durch das Studienpersonal vor dem Versand.
- Durch welche Aktion soll der Versand des Berichtes ausgelöst werden? Ein Klick auf eine entsprechende Schaltfläche, die Signatur oder eine andere Aktion?
- Was passiert mit Datenänderungen nach der Meldung eines SAE, die im eCRF vorgenommen wurden, ohne dass aktiv ein FU ausgelöst wurde? Welche dieser Änderungen erfordern tatsächlich ein FU und wie werden solche Fälle identifiziert?
- Wie wird mit nur teilweise ausgefüllten und nicht abgeschickten SAE-Seiten im eCRF verfahren?
- Soll der Arzt die Meldung ebenfalls als PDF erhalten oder sie sich selbst herunterladen? Soll der Reporter eine Empfangsbestätigung erhalten?
- Wie kann die elektronische Zustellung garantiert werden? Häufig werden SAE-Meldungen als Email verschickt. Wie sicher ist dieser Übertragungsweg im Zeitalter von restriktiven und selbstlernenden Spamfiltern?
- Wie und innerhalb welcher Fristen soll der Queryprozess ablaufen? Ist beispielsweise davon auszugehen, dass die Zentren häufig online sind und Queries im System wahrnehmen oder muss eine Offline-Kommunikation erfolgen (z. B. per Mail oder Fax), um auf Queries zum SAE hinzuweisen?
- Wer darf überhaupt Queries im eCRF stellen? Wie werden CRAs und Datenmanagement in den Prozess eingebunden bzw. über SAE-Queries informiert? Redundante oder gar widersprüchliche Anfragen an das Studienpersonal sind hier unbedingt zu vermeiden.
- Wie soll mit Informationen, die offline eingehen, umgegangen werden (z. B. wenn



Name:
Alexandre Patchev, MD, PhD

Tätigkeit:
Head of Medical Advising
and Clinical Safety

Unternehmen:
GKM Gesellschaft für
Therapieforschung mbH

Standort:
München

Fachgebiet:
Medical Advising, Clinical Safety

Werdegang:
Approbation Humanmedizin und
Promotion (Dr. med) an der Charité in
Berlin, danach PhD am Max-Planck-Institut
für Psychiatrie in München und am ICVS,
Universidade do Minho, Braga (Portugal).
Seit 2014 Head of Medical Advising and
Clinical Safety bei der GKM Gesellschaft für
Therapieforschung mbH, einer full-service
CRO aus München.



Name:
Henning Lux

Tätigkeit:
Gründer und Geschäftsführer

Unternehmen:
Quadratedata Solutions Ltd.

Standort:
Berlin

Fachgebiet:
EDC/eClinical Solutions

Werdegang:
Henning Lux hat mehr als 20 Jahre
Erfahrung mit der Entwicklung und
Unterstützung von Softwarelösungen für
klinische Studien. Nach einem Studium der
Informatik hat er namhafte Pharmaunter-
nehmen bei der Einführung von electronic
data capture (EDC) unterstützt. Mit seinem
Unternehmen Quadratedata Solutions
arbeitet er an innovativen Lösungen im
Bereich eClinical Solutions rund um das
EDC-System ClinCase.

Zentren unaufgefordert Informationen per Fax oder Post schicken)?

- Wie ist der „Zeitpunkt Null“ einer SAE-Meldung definiert? Durch die Eingabe eines SAE im eCRF oder durch den Versand/Eingang des eSAE-Reports oder gar durch die Eingabe eines SAE-verdächtigen Freitextes irgendwo im eCRF? Entsprechend müssen zusätzliche Screening-Prozesse und -Maßnahmen eingeplant werden, um die internen und regulatorischen Timelines nicht zu gefährden.



Alexandre Patchev, MD, PhD
Henning Lux