



## **Datenmanagement- und –validierungs-Plan**

**HCQ in pediatric ILD Studies  
(EudraCT 2013-003714-40)**

## INHALT

1	Übersicht .....	3
2	Versionshistorie.....	3
3	Freigabe .....	4
4	Liste der Abkürzungen.....	5
5	Beschreibung der Studie .....	6
6	Zielgruppe.....	6
7	Studienpersonal und Datenzugriffsberechtigungen .....	6
8	Datenbankdesign.....	7
9	Datenerfassung .....	11
10	Datenkontrollen und Query-Management .....	13
11	Rollen Zuordnung Monitore.....	14
12	Risikomanagement.....	14
13	Dokumentation von unerwünschten Ereignisse .....	15
14	Schließen der Datenbank (Database lock) .....	16
15	Datentransfer nach Datenbankschluss .....	16
16	Archivierung .....	17
17	Handbücher und Worksheets .....	17
18	Anlagen.....	18

## 1 Übersicht

Projektnummern	IZKS trial code: 2013-006 EudraCT-Nummer: 2013-003714-40
Version und Datum	Version 3.1, 27.07.2017
Sponsor	Klinikum der Universität München Marchioninistraße 15 81377 München
Principal Investigator	Prof. Dr. med. Matthias Griese Ludwig Maximilians University of Munich Department Paediatric Pneumology Lindwurmstr. 4 80337 Munich
Studienkoordination	Kai Kronfeld Johannes Gutenberg-University Mainz Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS) Langenbeckstr. 2 55131 Mainz
Biometrie	Christian Ruckes Johannes Gutenberg-University Mainz Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS) Langenbeckstr. 2 55131 Mainz
Datenmanagement	Gisela Antony Universität Marburg Central Information Office KNP Stuthweg 1 35112 Bellnhausen


## 2 Versionshistorie

Version		Betroffene Kapitel	Zusammenfassung der Änderungen
Nummer	Datum		
1.0	05.12.2018		

### 3 Freigabe

Version: V 1.0 Gültig ab: 05.12.2018  
Ersetzte Version: vom:

#### Unterschriften

	Datum	Unterschrift
Autor: Gisela Antony Datenmanagement	05.12.2018	
Review: Hans Rock Datenmanagement		
Review: Claudia Eismann Studienkoordination		
genehmigt: Prof. Dr. Matthias Griese Principal Investigator		

#### 4 Liste der Abkürzungen

AdminTool	secuTrial® Modul zur Administration von Zentren, Teilnehmern, Rollen und Rechten
AE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
chILD	Interstitielle Lungenerkrankung des Kindes (children's interstitial lung disease)
CIO Marburg	Central Information Office KNP, Universität Marburg (Central Information Office CNP, University Marburg)
DataCapture	secuTrial® Modul zur Dateneingabe
Data Dictionary	Detailliertes Verzeichnis aller Formulare, Fragen, Items und Regeln
DDE	Doppelte Dateneingabe
DMP	Datenmanagement Plan
eCRF	Formular für elektronische Dateneingabe (case report form)
EDC	Elektronische Dateneingabe (electronic data capture)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FDA	Amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration)
GCP	Gute klinische Praxis (Good clinical practice)
HCQ	Hydroxychloroquine
iAS	interactive Systems GmbH, Berlin (secuTrial®)
ICH-GCP	Internationale Konferenz zur Harmonisierung der Guten klinischen Praxis (International Conference on harmonization-Good Clinical Practice)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
ISF	Investigator site file
IZKS	Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien, Universität Mainz (Interdisciplinary Center Clinical Trials)
LKP	Leiter der Klinischen Prüfung (Clinical Trial Director)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical dictionary for regulatory activities)
pCRF	Papierformular für Dateneingabe (paper case report form)
PRO	Patient and Parent Reported Outcome
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
secuTrial®	EDC-System (Hersteller: iAS)
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard operating procedure)
TMF	Trial Master File
Worksheet	nach Visiten geordnete Papierausdrucke der Formulare

## 5 Beschreibung der Studie

Die Studie

*Hydroxychloroquine in pediatric ILD START randomized controlled in parallel-group, then switch placebo to active drug, and STOP randomized controlled in parallel-group to evaluate the efficacy and safety of hydroxychloroquine (HCQ)*

ist im Studienprotokoll beschrieben (**Anhang 1**).

## 6 Zielgruppe

Zielgruppe des Datenmanagement-Plans ist das Kernstudienteam aus Prüfärzten, Studienassistenten, Monitoren, Datenmanagern und Biometrikern sowie weitere Personen, die im Verlauf des Projektes mit der Datenerhebung, Bewertung oder Verarbeitung betraut sind.

## 7 Studienpersonal und Datenzugriffsberechtigungen

### 7.1 Studienpersonal

Teilnehmer der Studie, die ein Zugriffsrecht auf die Studiendatenbank bekommen sollen, werden dem CIO Marburg vom Principal Investigator unter Verwendung des Formulars „Teilnehmerantrag“ gemeldet. Es enthält neben den Kontaktdaten des Teilnehmers Angaben über die Rolle, die ihm zugewiesen werden soll (s. unter 7.2. Rollen und Datenzugriffsrechte). Mit dem Teilnehmerantrag kann der Principal Investigator das CIO Marburg auch veranlassen, einen Teilnehmer wieder zu deaktivieren. Das vom Principal Investigator unterschriebene Formular erreicht das CIO Marburg per Fax (Faxnummer: 06462-8195952). Das CIO Marburg richtet den Teilnehmer ein / deaktiviert ihn und dokumentiert dies mit Datum und Unterschrift auf dem Teilnehmerantrag. Die Teilnehmeranträge werden in einem Ordner im Büro des CIO Marburg verwahrt.

Der Teilnehmerantrag ist als **Anhang 2** beigefügt, eine Übersicht über das teilnehmende Studienpersonal mit Stand vom 04.08.2017 als **Anhang 3**.

Zusätzlich stehen in der Studiendatenbank zwei ad hoc Reports zur Verfügung, die alle Teilnehmer mit ihrer Rolle und alle teilnehmenden Zentren (jeweils mit Kontakt-Emailadresse) anzeigen (Reports 1\_PARTICIPANTS und 2\_PARTICIPATING CENTRES).

### 7.2 Rollen und deren Berechtigungen

GCP-konform verfügt secuTrial® über eine Administration von Projekten, Zentren, Teilnehmern, Rollen und Rechten, die es erlaubt, Rechte sehr fein granuliert zu vergeben. Prinzipiell sind alle Berechtigungen projekt- und zentrumszentriert, um zu gewährleisten, dass das Studienpersonal nur auf die Daten von Patienten des eigenen Zentrums Zugriff hat. Teilnehmer mit Kontrollrollen (Monitoring, Datenmanagement etc.) können mehreren Zentren zugeordnet werden. Die Berechtigungen zum Lesen, Schreiben, Kommentieren, zur Bearbeitung von Queries etc. können bis auf die Ebene einzelner Formulare hinab vergeben werden. Über das AdminTool werden auch die Berechtigungen zur Ansicht von Datenreports, Rekrutierungsstatistiken, Download-Dokumenten und das secuTrial®-Nachrichtensystem gesteuert. Hat eine Teilnehmerrolle das Recht zum Datenexport (s.

unter 8.9), bezieht sich auch dieses Recht ausschließlich auf die Daten der dem Teilnehmer zugeordneten Zentren und die der Rolle zugeordneten berechtigten Formulare.

So hat z.B. die PRO DATA MANAGER (SEIDL) benannte Rolle ausschließlich Lese-, Query- und Exportrechte auf die Formulare des PRO-Projekts (Patient and Parents Reported Outcomes; s. unter „9.1. Methoden der Datenerhebung“).

Das secuTrial® AdminTool verfügt über eine Funktion, mit der ad hoc die detaillierten Rechte der Rollen inkl. deren Berechtigungen angezeigt und ausgedruckt werden können. Wenn vom Principal Investigator gewünscht, kann das CIO Marburg nach jeder Änderung an den Teilnehmerrechten eine aktuelle Übersicht erzeugen und zur Archivierung im TMF (im PDF-Format) nach München senden.

Das secuTrial® AdminTool hat weiterhin einen eigenen AuditTrail, der alle Änderungen mit Zeitstempel dokumentiert.

Eine aktuelle Übersicht über die Berechtigungen der aktiven Rollen in der HCQ-Studie

- Biometrie / Statistics
- Data entry
- Data manager
- Investigator Intervention
- Monitor Intervention
- Principal Investigator Intervention
- PRO Data Manager (Seidl)

mit Stand vom 04. 08. 2017 ist zur Ansicht als **Anhang 4** beigefügt.

## **8 Datenbankdesign**

### **8.1 Hardware, Software und Datenbank Lokalisation**

Die Applikations- und Datenbank-Server für die Studie befinden sich im Hochsicherheitsrechenzentrum NBG6 der noris network AG in Nürnberg. Der sichere Betrieb der Server wird durch die I-Motion GmbH Fürth überwacht. Der Betrieb der Server wird im Auftrag des Central Information Office KNP (CIO Marburg) der Philipps-Universität Marburg durch die interActive Systems GmbH Berlin vertraglich betreut. Die Einhaltung der im Housing-Vertrag festgelegten IT-Dienstleistungen und Standards wird in regelmäßigen Abständen von der CIO Marburg auditiert. Das letzte Audit fand am 14.06.2016 statt (**Anhang 5**).

Die Serverarchitektur und die installierten Systeme sind im Folgenden grafisch dargestellt und aufgeführt. Als Betriebssystem ist UNIX (Linux RedHat bzw. CentOS) installiert, als Datenbanksystem wird Oracle9i verwendet und als Application-Server wird WebObjects genutzt.

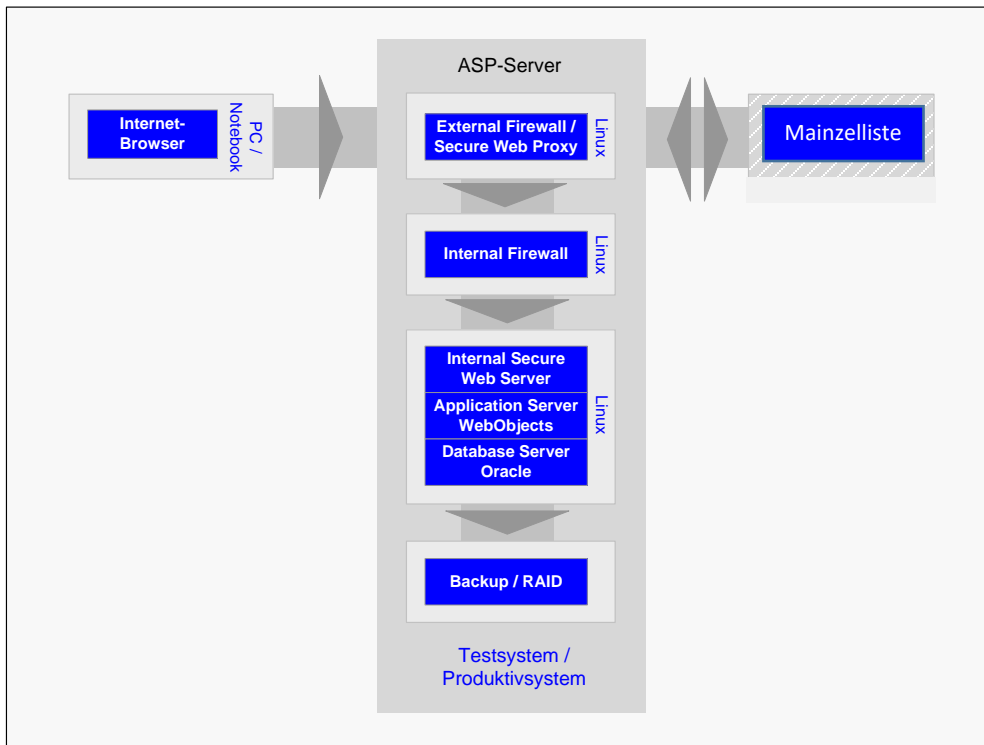


Abb. 1: Serverarchitektur CIO Marburg

## Hardware

### **app01.knp.interactivesystems.de – Applicationserver**

ProLiant DL360R07 Server, SFF Modell, Intel® Xeon® E5645 6-Core, 8 GB RAM, 2 HP 8 GB PC3-10600 Registered RDIMM, Smart Array P410i/256 MB mit BBWC, 2x 460W Power Supply, 8-Bay SFF 2,5" Hot Plug Backplane Kit, 8 Raid-HDD, 2 x 146 GB, 6 x 300 GB, Care Pack 4h 24x7 Hardware Support

### **db01.knp.interactivesystems.de – DB-Server**

ProLiant DL360R07 Server, SFF Modell, Intel® Xeon® E5645 6-Core, 8 GB RAM, 2 HP 8 GB PC3-10600 Registered RDIMM, Smart Array P410i/256 MB mit BBWC, 2x 460W Power Supply, 8-Bay SFF 2,5" Hot Plug Backplane Kit, 8 Raid-HDD, 2 x 146 GB, 6 x 300 GB, Care Pack 4h 24x7 Hardware Support

### **esxi01.knp.interactivesystems.de (VM: knpvs001.knp.interactivesystems.de) – Backup-Server**

IBM x3650 Server, 2 x Intel Xeon 5160, 18 GB RAM

## Software

secuTrial® EDC-System  
 CentOS 5.11  
 RedHat Enterprise Linux ES release 4 (Nahant Update 7)  
 Oracle 9i Standard Edition  
 Web Objects 5.4.3

Die Systemarchitektur des installierten EDC-Systems secuTrial® ist in Abbildung 2 dargestellt.



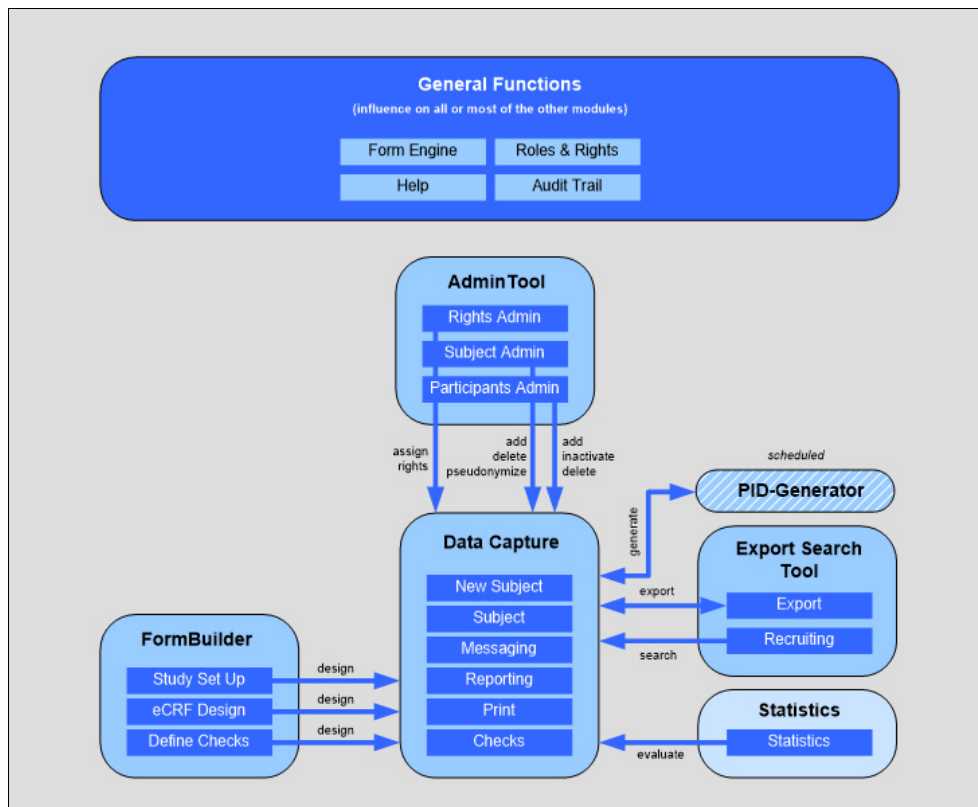


Abb. 2: secuTrial® Systemarchitektur

Mit der qualifizierten Installation von WebObjects und secuTrial® wurde ein Techniker der Firma iAS beauftragt. Die notwendigen Installationsschritte und Validierungsmaßnahmen wurden von der iAS protokolliert.

## 8.2 Beschreibung des Dateneingabesystems

Für die Programmierung der eCRFs wird secuTrial® eingesetzt. Die Software erfüllt alle regulatorischen Standards (ICH-GCP, Bundesdatenschutzgesetz) und weist alle FDA-konformen Funktionen wie Audit Trail, Rollen- und Rechtekonzept sowie elektronische Signatur auf. Zugleich wurde secuTrial® mehrfach unabhängigen Benchmarking-Audits unterzogen und die vollständige Compliance mit 21 CFR Part 11 und den darauf basierenden Bestimmungen attestiert. Die Dateneingabe in die zentrale Studiendatenbank erfolgt über das Internet. Zur Verschlüsselung der Daten bei der Übertragung wird eine 128 bit SSL-Verbindung eingesetzt. Das Design der eCRFs erfolgte nach den SOPs des CIO Marburg (CIO-DM-002-00-SOP-Data\_Collection\_Tool\_and\_CRF\_design, CIO-DM-003-00-SOP-eCRF\_Design).

## 8.3 Pseudonymisierung

Die Pseudonymisierung wird mit einer Zentralen Patientenliste durchgeführt, die mit Hilfe der Software „Pseudonymisierungsdienst Mainzelliste“ in der Abteilung für Innere Medizin am Klinikum der Universität Gießen gehostet und administriert wird. Die dafür eingesetzte Hard- und Software ist im **Anhang 6** beschrieben.

Die Zentrale Patientenliste ist mit dem EDC-System secuTrial® über einen Webservice verbunden. Sie verknüpft die identifizierenden Daten des Patienten mit einem Pseudonym, das an das EDC-System

weitergegeben wird. Im EDC-System wird dem Patienten eine Studiennummer zugeordnet, die aus einem Länderkürzel, einem Kürzel für das Zentrum und einer vierstelligen fortlaufenden Nummer besteht (z.B. DE-H-0061).

In der Studiendatenbank werden die Studiennummer und das Pseudonym gespeichert. Die Patientendaten werden ausschließlich über die Studiennummer aufgerufen. Die identifizierenden Daten des Patienten sind nur der Zentralen Patientenliste und dem behandelnden Studienzentrum bekannt und werden nicht im EDC-System gespeichert.

#### **8.4 Randomisierung**

Die Randomisierung der HCQ-Studie wird wie im Studienprotokoll beschrieben umgesetzt. Dafür werden die entsprechenden secuTrial®-Funktionen zur Randomisierung eingesetzt (s. **Anhang 7**).

#### **8.5 Detaillierte Beschreibung der Datenstrukturen (Datensatztabellen)**

Aus organisatorischen Gründen ist die HCQ-Studie in der Studiendatenbank in zwei Datenbanken unterteilt; in die HCQ-Start Studie und die HCQ-Stop Studie. Die Erhebungsformulare sind im Wesentlichen identisch. Ausdrücke der eCRF-Formulare für die beiden Datenbanken sind als **Anhang 8** beigefügt, Ausdrücke der annotierten eCRFs als **Anhang 9**. Die Data Dictionaries der HCQ-Studien sind in Form von ausführlichen Datensatztabellen incl. der Zuordnung der Formulare zu den Visiten und aller Vollständigkeits- und Plausibilitäts-Regeln als **Anhang 10** beigefügt.

#### **8.6 Validierung der eCRFs**

Die Validierung der eCRFs geschieht schon während der Programmierung durch die Studienleitung in der Trainings-Datenbank durch die Eingabe von Testdaten, Vergleich der Funktionalitäten mit dem Studienprotokoll und Überprüfung der vereinbarten Regeln. Fehler und Änderungswünsche werden dem CIO Marburg gemeldet und behoben bzw. umgesetzt. Dieser Validierungsprozess wird unterstützt durch den secuTrial®-Standard-Datenreport DATENVALIDIERUNG (s. secuTrial®: FUNKTIONEN ZUM MONITORING SUPPORT S. 16; **Anhang 11**), der auch in der produktiven Studiendatenbank zur Unterstützung des Monitorings zur Verfügung steht. Nach Abschluss der Testung wird der eCRF von der Studienleitung freigegeben (s. HCQ-FREIGABE-FORMULAR, **Anhang 12**) und die Studie vom CIO Marburg mit einer neuen Versionsnummer produktiv gestellt.

#### **8.7 Änderungen der Studiendatenbank**

##### **Änderungen auf Wunsch des Principal Investigators**

Nach Freigabe des eCRF kann es während der Laufzeit der Studie zu Änderungswünschen an der Datenbank durch die Studienleitung kommen, z.B. bedingt durch eine Protokolländerung. Für alle Änderungswünsche steht der Studienleitung das Formular HCQ-CHANGE-REQUEST-FORM (**Anhang 13**) zur Verfügung. Das CIO Marburg bewertet jeden Änderungswunsch individuell auf Grund einer Risikoeinschätzung. Gemeinsam mit der Studienleitung wird dann über den Grad der Umsetzung entschieden. Die Freigabe der Änderung erfolgt über das HCQ-FREIGABE-FORMULAR. Nach einer Änderung werden die CRF Ausdrücke, annotated eCRFs und die Datensatztabellen der betroffenen

eCRF-Formulare aus dem secuTrial®-System erzeugt und zur Archivierung im TMF zur Verfügung gestellt.

### **Releasewechsel des EDC-Systems während der Laufzeit der Studie**

secuTrial® Releasewechsel werden vom CIO Marburg entsprechend der SOP (CIO-DM-004-00-SOP\_System\_Validation) validiert.

## **8.8 Daten-Export**

Die Rechte für den Daten-Export werden wie in dem unter 7.2 aufgeführten Rechte- und Rollenkonzept vergeben (s. **Anhang 4**). Den Inhabern von zum Daten-Export berechtigten Rollen (Biometrie) stellt das Datenmanagement zwei secuTrial®-Manuals zur Verfügung: EXPORT-SEARCH-TOOL und EXPORT FORMATS, die die Handhabung des Tools und die verfügbaren Datenformate des Exports (csv, csv für Excel, SPSS, SAS, CDISC ODM) im Detail beschreiben.

Eine Schulung der Biometriker in der Bedienung des secuTrial® Export-Search-Tools kann jederzeit vom CIO Marburg in Form eines Webinars angefordert werden.

## **8.9 Datensicherung und Wiederherstellung (Back-up und Recovery)**

Die Serverfarm des CIO Marburg wird von der I-Motion GmbH, Fürth, systemadministriert und im Hochsicherheitsrechenzentrum NBG6 der noris network AG gehostet. Die Datenbanken werden werktäglich auf Band gesichert. Es gelten die I-Motion-SOPs zur Datensicherung

- AnlageD\_IMO\_AA\_IAS-Backupverfahren\_V-1-2
- AnlageD\_IMO\_AA\_Installation-Konfiguration-Backupagent-System\_V-1-2
- AnlageD\_IMO\_DOK\_Backup-Instanz\_ST28undST31\_ASP\_V-1-4

Es werden jeweils 3 Generationen der Daten-Sicherungen aufbewahrt. Die Aufbewahrungsfrist beträgt 3 Wochen.

## **9 Datenerfassung**

### **9.1 Methoden der Datenerhebung**

Die Datenerfassung der Studie erfolgt größten Teils elektronisch per eCRF, indem die Daten von den Mitarbeitern der teilnehmenden Zentren direkt ins EDC-System eingegeben werden. Die Fragebögen, deren Erhebung auf einer Befragung des Patienten bzw. dessen Eltern beruhen:

- PRO Demographics (Baseline)
- PRO Demographics (Follow-up)
- PRO Health Care
- PRO PedsQI patients
- PRO PedsQI parents

werden in aller Regel als pCRFs erfasst und später in den eCRF eingegeben. Werden die Daten direkt in den eCRF eingegeben liegen sie nicht als Source Data vor.

Den Studienzentren werden für die beiden Studien Worksheets zur Verfügung gestellt, so dass sie alle Daten vor Eingabe in das EDC-System auch auf eCRF erfassen können (**Anhang 14:** HCQ-START-STUDY-WORKSHEET und HCQ-STOP-STUDY\_WORKSHEET).

Weiterhin stehen den Studienzentren Manuals zur Dateneingabe zur Verfügung, die die Besonderheiten beider Studien beschreiben (**Anhang 15:** HCQ-START-ADDON-MANUAL und HCQ-STOP-ADDON-MANUAL). Darüber hinaus steht den teilnehmenden Zentren eine allgemeine Bedienungsanleitung der Studiendatenbank zur Verfügung (**Anhang 16:** CHILDEU-INTRODUCTION-TO-DATABASE).

## 9.2 Typ der Dateneingabe

Es erfolgt in der Regel eine einfache Dateneingabe mit implementierten Online-Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfungen. Die Fragebögen, deren Erhebung auf einer Befragung der Patienten bzw. deren Eltern beruhen (s. Liste in 9.1) werden mit Hilfe der secuTrial® FUNKTION ZUR DOPPELTEN DATENEINGABE (DDE) erfasst und validiert.

## 9.3 Kodierung

Die Kodierung der Diagnosen, Begleiterkrankungen und unerwünschten Ereignisse (AEs) in MedDRA kann direkt im eCRF erfolgen. Dies soll primär durch den lokalen Arzt erfolgen. Das Monitoring durch das IZKS Mainz sollte zeitnah erfolgen (s. MONITORING PLAN). Lücken in der Kodierung werden vom Team des Leiters der Klinischen Prüfung korrigiert, ebenso kontrolliert der Leiter der Klinischen Prüfung die Kodierung der Diagnosen und Begleiterkrankungen. Die Kodierung der AEs wird bei deren Evaluierung durch die Zweitbewerter vorgenommen (Leiter der Klinischen Prüfung München). Implementiert ist der MedDRA-Katalog in der englischen Version 17.1. Es sind keine weiteren Aktualisierungen der MedDRA-Version im eCRF geplant.

## 9.4 Elektronische Signatur

Eine elektronische Signatur wird für die folgenden Formulare vom zuständigen Prüfarzt verlangt:

- Inclusion / Exclusion
- Inclusion / Exclusion V2
- Study medication request and randomization
- Receipt of study medication
- Medication week 1 and 2-4 / Medication week 5 and 6-8 (HCQ Start study)
- Medication weeks 1 to 4, Medication week 5 to 8, Medication week 9 to 12 (HCQ Stop study)
- Compliance log
- Premature termination / end
- Adverse event

## 10 Datenkontrollen und Query-Management

### 10.1 Plausibilitätsprüfungen bei der Dateneingabe

In den eCRFs sind eine Vielzahl von Regeln implementiert, die die Eingabe obligatorischer Daten erzwingen bzw. unplausible Werte einschränken sollen. Die implementierten Regeln sind in den Data Dictionaries (DATENSATZTABELLEN in **Anhang 10**) im Detail beschrieben.

### 10.2 Automatisierte Datenkontrollen nach der Dateneingabe

Das secuTrial® DataCapture verwendet eine Reihe von Symbolen, die den Status von Items und Formularen anzeigen.

Beim Versuch, Daten zu speichern, die eine implementierte Regel verletzen, werden sprechende Fehlermeldungen ausgegeben. Bei Regelwarnungen verlangt das EDC-System eine Bestätigung der Meldung durch nochmaliges Speichern. Daten mit Regelfehlern können nur dann gespeichert werden, wenn der System-Check vor dem Speichern manuell abgewählt wird. In allen Fällen, in denen ein Formular mit einer Regelverletzung gespeichert wird, wird dies mit einem Symbol am entsprechenden Eingabefeld und in der Formularübersicht mit einem Symbol am Formular angezeigt.

Bei der Implementierung wird jedes Item standardmäßig mit einer Regel für Vollständigkeit gekennzeichnet. Dabei wird unterschieden nach obligatorisch, abhängig obligatorisch und optional.

Das System berechnet für jedes Formular die Summe aller Regeln zur Vollständigkeit und zeigt ein entsprechendes Symbol in der Formularübersicht an. Entsprechend sind in den Visitenübersichten Formulare mit fehlenden Werten grafisch sichtbar.

Eine Liste aller Symbole ist im DataCapture unter dem HILFE-Button in der Formularübersicht jedes Patienten hinterlegt (s. auch Bedienungsanleitung **Anhang 16**).

### 10.3 Standardreports zur Datenkontrolle

Darüber hinaus stehen im secuTrial® DataCapture zwei Standard-Datenreports zur Verfügung. Der eine zeigt den Ausfüllstatus der Formulare über alle Zentren und Patienten in grafischer Form an. Der zweite liefert eine umfangreiche Übersicht über die Validität von einzelnen Dateneinträgen in den Formularen. Er listet alle Dateneinträge mit einem Regelfehler oder einer Regelwarnung auf. Diese beiden Reports können nicht nur von den eingebenden Zentren zur Selbstkontrolle verwendet werden, sondern stehen auch den Monitoren für Kontrollzwecke zur Verfügung (s. ausführliche Beschreibung in **Anhang 11**).

### 10.4 Manuelle Datenkontrollen nach der Dateneingabe

Die manuelle Datenkontrolle erfolgt durch das Monitoring der IZKS Mainz. Zur Unterstützung des Monitoring stehen in secuTrial® eine ganze Reihe von Funktionen zur Verfügung, die einzeln oder additiv verwendet werden können (**Anhang 11**). Das Monitoring bestimmt darüber, welche Funktionen es verwenden will. Diese Funktionen werden dann vom CIO Marburg aktiv geschaltet.

Der generelle Ablauf des Monitoring (u.a. Query-Tracking) ist für die teilnehmenden Zentren in den Bedienungsanleitungen beschrieben (**Anhänge 15 und 16**).

Eine Schulung der Monitore in der Bedienung der das Monitoring unterstützenden secuTrial®-Funktionen kann jederzeit vom CIO Marburg in Form eines Webinars angefordert werden.

## 11 Rollen Zuordnung Monitore

Die den Monitorbedürfnissen entsprechenden Funktionen werden rollenspezifisch im Admin Tool von secuTrial® freigeschaltet.

## 12 Risikomanagement

Das Risikomanagement<sup>1</sup> wird von der Studienleitung etabliert. Die Studienleitung teilt dem Datenmanagement mit, ob und in welcher Form eine Dokumentation von Risiken und ihrer Abwehr in den eCRF aufgenommen werden soll.

Bei der Etablierung des Risikomanagements führt die Studienleitung die folgenden Schritte aus:

1. Identifizierung von kritischen Prozessen und Daten

Analyse der Besonderheiten von Prüfplan, Patientenpopulation, Prüfprodukt, teilnehmende Zentren etc. "Kritische", d.h. für den Patientenschutz und die Reliabilität der Studienergebnisse **wesentliche Zielparameter und Prozeduren**

In der Regel gehören zu den kritischen Daten u.a. die (Haupt)Zielparameter, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Daten zur Randomisierung und Verblindung, das Vorliegen des Informed Consent, und die Einhaltung der Patientenauswahlkriterien.

2. Identifizierung von Risiken

Die kritischen Daten und Prozesse werden nach **möglichen Gefahren** für die Untersuchungsteilnehmer und die Validität der Daten hin untersucht. Solche risikorelevanten Bereiche können sich auf die Art der aufgezeichneten Daten, spezifische Aktivitäten bei der Sammlung dieser Daten, und Aspekte des Probandenschutzes beziehen.

Die verfügbaren Informationen werden nach möglichen Gefahrenquellen durchforstet, die Kernfrage lautet: Was könnte schief gehen?

3. Bewertung der Risiken

---

<sup>1</sup>

Q9 – Quality Risk Management, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2005

Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring, Food and Drug Administration (FDA), 2013

Reflection paper on risk based quality management in clinical trials, EMA/269011/2013, 18 November 2013

Regulation (EU) No. 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

Consultation document: Risk proportionate approaches in clinical trials. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No. 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use.

ICH Harmonised Guideline E6(R2), Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH, Draft ICH Consensus Guideline, 2015

European Clinical Research Infrastructures Network Integrating Activity: Guideline on risk management for clinical research Version 1.0, 16/02/2015

Die identifizierten Risiken werden in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens, ihrer Tragweite und der Wahrscheinlichkeit, mit der der eingetretene Schaden entdeckt wird, bewertet.

Die Kernfragen hierbei lauten: **Wie wahrscheinlich ist es, dass ein Risiko eintritt?** Wenn ein Risiko tatsächlich eintritt, welchen Schaden kann es anrichten? Und, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit den Eintrittsfall rechtzeitig oder überhaupt zu erkennen?

#### 4. Risikokontrolle

Auf der Basis der Risikobewertung wird entschieden, welche Risiken vernachlässigt, also akzeptiert, werden können, und wo Kontrollen nötig sind. Hierbei wird festgelegt, welches Risikoniveau noch akzeptabel ist und wo **präventive und korrektive Maßnahmen** zur Risikoreduktion oder -eliminierung nötig sind.

Maßnahmen zur Risikominimierung sollten in den verschiedenen Dokumenten verankert werden, wie z.B. im Prüfdesign, Monitoring Plan, in vertraglichen Vereinbarungen zur Zuweisung von Funktionen und Verantwortlichkeiten, in systematischen Qualitätskontrollen zur Einhaltung von Standardarbeitsanweisungen. Überschreitungen des Risikoniveaus im Studienverlauf lösen eine Überprüfung der Notwendigkeit von Maßnahmen aus.

#### 5. Risikokommunikation

Alle Aktivitäten im Rahmen des risikobasierten Qualitätsmanagements werden dokumentiert und kontinuierlich an alle Beteiligten kommuniziert, um **Transparenz** zu schaffen und einen gemeinsamen Prozess der Optimierung der Studiendurchführung zu gewährleisten.

#### 6. Risikoüberprüfung

Der Prozess der Risikokontrolle begleitet die Studie von der Planung, über die Durchführung, bis hin zur Auswertung und Berichterstattung. Die vordefinierten Risiken, ihre Bewertung, und die jeweiligen Toleranzgrenzen werden **kontinuierlich überprüft** und ggf. angepasst, da sich neue Risiken ggf. durch die praktische Erfahrung im Rahmen der Studiendurchführung ergeben können, andere Risiken an Relevanz verlieren oder ein modifiziertes Toleranzniveau benötigen.

#### 7. Berichterstattung

Der angewandte Qualitätsmanagement-Ansatz wird im **Abschlussbericht** beschrieben und wichtige Abweichungen von den vordefinierten Toleranzgrenzen erläutert.

### 13 Dokumentation von unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Ereignisse werden direkt im eCRF der HCQ-Studie erfasst (Formular ADVERSE EVENT). Das IZKS Mainz hat bestimmt, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einem Papierformular SAE FORM erfasst werden. Wird ein unerwünschtes Ereignis als schwerwiegend bewertet, erscheint beim Speichern des eCRF ADVERSE EVENT eine Meldung, die dazu auffordert, das Papier-Formular SAE FORM auszufüllen und innerhalb von 24 Stunden an die vom ZKS Mainz dafür eingerichtete Faxnummer 06131-179916 zu faxen. Das Papierformular SAE FORM für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist auf der Willkommenseite der Studiendatenbank zum Herunterladen bereitgestellt.

Wird im eCRF ADVERSE EVENT ein Ereignis als „schwerwiegend“ gekennzeichnet und das Formular gespeichert, erzeugt die Studiendatenbank eine System-Nachricht, die die Inhalte des Formulars auflistet. Die Nachricht wird per Email an das IZKS Mainz (Email: [child-eu@izks-mainz.de](mailto:child-eu@izks-mainz.de)) gesandt.

Die Nachricht weist auf das in der Studiendatenbank dokumentierte unerwünschte Ereignis hin, und dass das Papierformular SAE FORM für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb der nächsten 24 Stunden per Fax eintreffen sollte. Eine Kopie der Nachricht wird zur Information per Email auch an den Principal Investigator verschickt.

Die Formulare für unerwünschte Ereignisse (eCRF ADVERSE EVENT) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Papierformular SAE FORM) sind als **Anhang 17** beigefügt.

### **13.1 Berichte und Auswertungen**

Das IZKS Mainz erstellt einmal jährlich die Pflichtberichte zur Sicherheit für das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Die Auswertungen werden wie im Studienprotokoll beschrieben durchgeführt.

### **13.2 Unterstützende Datenreports**

Zur Unterstützung für die Erstellung dieser Sicherheitsberichte stellt das Datenmanagement für beide Studien je zwei Datenreports im EDC-System zur Verfügung. Wie alle Reports im secuTrial®-System werden sie bei Aufruf ad hoc aus der Datenbank erzeugt und geben somit immer den aktuellen Stand wieder:

- 3\_ADVERSE EVENTS
- 4\_AE-REPORT (FOR SAFETY MANAGEMENT UNIVERSITY MAINZ)

## **14 Schließen der Datenbank (Database lock)**

Für das Schließen der Datenbank müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Die Rekrutierung der Patienten und die Dateneingabe müssen beendet sein und alle offenen Queries müssen beantwortet und geschlossen sein
2. Die Studienkoordination muss das Schließen der Datenbank beantragen und die Formulare (**Anhang 18**, HCQ-START-DATABASE-LOCK-APPROVAL und HCQ-STOP-DATABASE-LOCK-APPROVAL) unterschrieben an das Datenmanagement senden.

Das Datenmanagement schließt dann die Datenbank, d.h. alle Daten können ab sofort nur noch eingesehen, exportiert und ausgewertet, aber nicht mehr verändert werden.

## **15 Datentransfer nach Datenbankschluss**

Nach dem Schließen der Datenbank kann die Biometrie die Daten der Studie für die finale Auswertung aus der Datenbank exportieren (die Rolle Biometrie bleibt auch nach dem Schließen der Datenbank noch aktiv und verfügt weiterhin über das Recht zum Datenexport).

Auf Wunsch des Principal Investigators kann das CIO Marburg Daten der Studie auch weiteren Personen zur Auswertung zur Verfügung stellen. Zu diesem Zweck werden alle Patienten-IDs aus Gründen des Datenschutzes aus den Daten entfernt und durch eine Export-ID (laufende Nummer) ersetzt. Datenexporte, die das CIO Marburg auf Anfrage durchführt, werden (ggf. samt Zuordnungstabelle zwischen Patienten-ID und Export-ID) SOP-gemäß im Projektmanagement-System des CIO Marburg archiviert.



## **16 Archivierung**

Nach Beendigung der Studie und aller Auswertungen kann der Principal Investigator das CIO Marburg anweisen, die Studie zu archivieren. Eine Beschreibung der secuTrial®-Archivierung ist als **Anhang 19** angefügt. Vor der Archivierung erstellt das CIO Marburg einen letzten manuellen Datenexport. Die Daten werden prinzipiell als Text-Dateien exportiert. Darüber hinaus werden die Daten in einem Format exportiert, über das die zuständige Studienkoordination bestimmen kann (SAS, SPSS oder CDISC ODM). Es werden zwei Sicherungskopien dieser Datenexporte erstellt. Eine wird dem Principal Investigator der Studie, die andere der Studienkoordination übergeben.

## **17 Handbücher und Worksheets**

Dem Studienpersonal stehen Handbücher zur Bedienung des EDC-Systems sowie Worksheets zur Verfügung (s. **Anlagen 14-16**).

## 18 Anlagen

- 1 Studienprotokoll
- 2 Clinical Trial Login Form
- 3 Liste der Teilnehmer
- 4 Übersicht über die Datenzugriffsrechte der Rollen
- 5 Auditbericht NBG6-Rechenzentrum
- 6 Pseudonymisierungsdienst Mainzliste Giessen
- 7 secuTrial®: Funktionen zur Randomisierung
- 8 Ausdrücke der eCRF-Formulare der Studien HCQ-Start und HCQ-Stop
- 9 Annotated eCRFs der Studien HCQ-Start und HCQ-Stop
- 10 Datensatztabellen der Studien HCQ-Start und HCQ-Stop
- 11 secuTrial®: Funktionen zum Monitoring Support
- 12 Formular HCQ-Freigabe
- 13 Formular HCQ-Change-Request
- 14 Studien-Worksheets HCQ-Start und HCQ-Stop
- 15 Benutzeranleitungen HCQ-Start und HCQ-Stop
- 16 Benutzeranleitung chILD-EU Studiendatenbank
- 17 eCRF-Formular Adverse Event und Papierformular SAE Form
- 18 HCQ-Start-Database-Lock-Approval und HCQ-Stop-Database-Lock-Approval
- 19 secuTrial®: Archivierung