



CDASH bei Merz:

Ein stabiler Kompromiss zwischen Theorie und Wirklichkeit

22-Feb-2013

Stefan Beimel

GMDS Workshop, Hannover





Inhalt

Welche Empfehlungen gibt CDASH?

CDASH Conformance

Kriterien für den Standard-CRF

Wo sind Abweichungen?

Wie schwerwiegend sind die Abweichungen?



CDASH empfiehlt, ...

... **welche Daten** in klinischen Studien eingesammelt werden sollten.

Es gibt „**Highly recommended fields**“, die wichtig für die Analyse sind (AE Term und AE Startdatum), bzw. administrative Variablen, die das Data Cleaning erleichtern (ECG done/ not done). Andererseits gibt es Felder, **deren Erfassung nicht empfohlen wird**, da sie redundant sind oder aus anderen Feldern abgeleitet werden können.

... **wie die Daten eingesammelt** werden sollten.

Es beinhaltet einen Flow Chart für die Erstellung und den Review von CRFs. Für jedes Feld gibt es CRF completion instructions und Text, der als Frage vor das Feld auf den CRF gedruckt werden sollte.

... **wie die Daten gespeichert** werden sollten,

d.h. Datenbankstruktur, Datensatznamen und Variablennamen.



CDASH Conformance

Conformance Definition aus dem CDASH Standard (a-d) und dem CDASH User Guide (e-g) (gekürzt):

- (a) *All **Highly Recommended** and applicable Recommended/Conditional Common Identifying and Timing Variables are present in the CRF or available from the operational database.*
- (b) *All **code lists** displayed in the CRF use or map to current published CDISC Controlled Terminology.*
- (c) *The implementation follows the **Best Practice** recommendations in Section 3.4 of CDASH v1.1.*
- (d) *CDASH **Question Text** or Prompt is used.*
- (e) *All data collection fields are defined using **CDASH naming conventions** in the operational database.*
- (f) *All non-CDASH fields in CRF follow CDASH recommendations for **Creating Fields That Do Not Exist in CDASH**.*
- (g) *All **Best Practice** recommendations in Section 3 of CDASH V1.1 are followed.*



Kriterien für den Standard-CRF

- **Eingabefreundlichkeit für den Prüfarzt bzw. die Study Nurse**
- Übersichtliche und einheitliche Struktur der Felder
- Möglichst wenige Wiederholungen und Redundanzen
- Fehlervermeidung
- **Empfehlungen von CDASH und SDTM**
- So wenige Daten wie möglich
 - Was nicht für die Analyse benötigt wird, sollte auch nicht erhoben werden
 - Ausnahme: - administrative Variablen, z. B. AE ja/ nein
 - schwere (!) Protokollverletzungen, z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien
- Möglichst nichts vom Arzt berechnen lassen
- ...



Wo sind die Abweichungen?

(a) Highly Recommended Fields

Demographics		
Date of Birth (DD/MM/YYYY) ____/____/____	Sex 1 <input type="checkbox"/> Male 2 <input type="checkbox"/> Female	Race (Select all that apply) 1 <input type="checkbox"/> White 2 <input type="checkbox"/> Black/African American 3 <input type="checkbox"/> Asian 4 <input type="checkbox"/> Native Hawaiian/Other Pacific Islander 5 <input type="checkbox"/> American Indian/Alaska Native 99 <input type="checkbox"/> Other—Specify: _____
Highly Recommended	Ethnicity 1 <input type="checkbox"/> Hispanic 2 <input type="checkbox"/> Non- Hispanic	

Meist ist von den Ethikkommissionen nur noch die Erhebung des Geburtsjahres erlaubt, das (fast) den gleichen Informationsgehalt hat wie das Alter. Im Verlauf der weiteren Datenverarbeitung spielt aber nur noch das Alter eine Rolle, das aus dem Geburtsjahr berechnet werden müsste. Das Alter ist zudem genauer bei der Abfrage von Ein-/Ausschlusskriterien.

Demographic Data	
Sex	male <input type="checkbox"/> 1 female <input type="checkbox"/> 2
Age	____ years <i>Note: Unit to be adapted, eg. in pediatric studies</i>
Ethnicity	Hispanic or latino <input type="checkbox"/> 1 Not hispanic or latino <input type="checkbox"/> 2
Race	White <input type="checkbox"/> 6 Black or African American <input type="checkbox"/> 3 Asian <input type="checkbox"/> 2 American Indian or Alaska Native <input type="checkbox"/> 1 Native Hawaiian or Other Pacific Islander <input type="checkbox"/> 5 Other <input type="checkbox"/> 9 ↳ If 'Other', please specify _____

Wo sind die Abweichungen?

(b) ... code list ...



CMDOSU

CDASH Data Collection Field	CDASH Definition	CDISC Approved Terminology Code list	Commonly Used Terms from the CDISC Terminology Code lists See code list for full list of values		
			Description	CDASH Abbreviation	CDISC Submission Value
CMDOSU	Dose Units	Unit Code list C71620 Extensible	milligram	mg	mg
			microgram	ug	ug
			milliliter	mL	mL
			gram	g	g
			International Unit	IU	IU
			tablet	tab	TABLET
			capsule	cap	CAPSULE
puff	- - -	PUFF			

Previous and Concomitant Medication CMCAT= MEDICATION CM SPRACHEDT

<Please list any previous/concomitant medication taken up to 4 weeks prior to screening visit for prescribed drugs and 2 weeks for OTC drugs and onwards.>

Please check entries with corresponding entries in section 'Medical History/ Concomitant Diseases' and with AE pages.

CMSPED	Drug Name <small>Trade name for combination products Generic name for monosubstances</small>	Route <small>(Give dose in mg, mL, or IU, if possible)</small>	Total Daily Dose/Unit <small>(Give dose in mg, mL, or IU, if possible)</small>	Indication	CMSTDAT Start Date <small>(day / month / year)</small> Use 'N/C' for partial or unknown dates If completely unknown give at least best estimate of year	CMENDAT Stop Date	CMONSGO Ongoing at End of Study
1.	CATST	CARROUTE	CMDOSTOT / CMDOSU or CMDOSTXT	CMINDSC			<input type="checkbox"/>
2.							<input type="checkbox"/>
3.							<input type="checkbox"/>
4.							<input type="checkbox"/>
5.							<input type="checkbox"/>
6.							<input type="checkbox"/>
7.							<input type="checkbox"/>
8.							<input type="checkbox"/>
9.							<input type="checkbox"/>
10.							<input type="checkbox"/>
11.							<input type="checkbox"/>

*) Route:
 abc = auricular i.art = intra-articular i.m. = intramuscular oph = ophthalmic p.r. = rectal sl = sublingual
 bu = buccal i.card = intracardiac i.v. = intravenous p.o. = oral inh. = respiratory (inhalation) to = topical
 i.a. = intra-arterial i.derm = intradermal nasal = nasal parent = parenteral s.c. = subcutaneous vag = vaginal

EDC:

**Nur Freitext in CMDOSTXT,
keine Codeliste**

Wo sind die Abweichungen? (b) ... code list ...



CMROUTE

CMROUTE	Route of Administration	Route Code list C66729			
		Extensible	oral	PO	ORAL
			topical	TOP	TOPICAL
			subcutaneous	SC	SUBCUTANEOUS
			transdermal	---	TRANSDERMAL
			intraocular	---	INTRAOCULAR
			intramuscular	---	INTRAMUSCULAR
			inhalation	---	RESPIRATORY (INHALATION)
			intralesion	---	INTRALESIONAL
			intraprteoneal	---	Intraprteoneal
			nasal	---	Nasal
			vaginal	---	Vaginal

Subject: S1567
Page: Concomitant Medication - Concomitant Medication (1)

Please list any concomitant medication taken since administration of IP

#	Drug Name	Route
1		...

Add a new Log line Inactivate

Please check entries with corresponding entries in ...

I certify that I have reviewed all data of this eCRF. All information is true and correct.

User Name: _____

Password: _____

[Printable Version](#) [View PDF](#) [Icon Key](#)

CRF Version 333 - Page Generated: 18 Feb 2013 15:06:44 W. Europe

- ...
- buccal
- intra-arterial
- intra-articular
- intracutaneous
- intracardial
- intramuscular
- inhalation
- intravenous
- nasal
- oral
- rectal
- subcutaneous
- sublingual
- systemic
- topical
- ophthalmic
- ear drop
- vaginal

EDC: nicht erweiterbar!

CDASH Code list

SDTM Code list

*) Route:

- | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|---------------------------------|
| otic = auricular | i.art. = intra-articular | i.m. = intramuscular | ophth = ophthalmic | p.r. = rectal |
| bu = buccal | i.card. = intracardiac | i.v. = intravenous | p.o. = oral | inh. = respiratory (inhalation) |
| i.a. = intra-arterial | i.derm = intradermal | nasal = nasal | parent = parenteral | s.c. = subcutaneous |

- | |
|-----------------|
| sl = sublingual |
| to = topical |
| vag = vaginal |

Question	Best Practice Recommendation
Should "No/Yes" questions be preferred over "Check all that apply" questions?	If an assessment can have composite responses (e.g., presence or absence of two or more symptoms), "No/Yes" questions for each component response (e.g., symptom) are preferred to "Check all that apply" questions.



CDASH Standard

Wo sind die Abweichungen? (c) ... Best Practice Section 3.4 (FAQ)

Merz-EDC

Page: Reason for premature discontinuation - End of Study

Please specify **all known** reasons for discontinuation:

Screening Failure [Ⓜ]	<input type="checkbox"/>	
Death [Ⓜ]	<input type="checkbox"/>	
Date of Death		
Pregnancy	<input type="checkbox"/>	
Adverse Event(s) [Ⓜ]	<input type="checkbox"/>	
Lack of Efficacy	<input type="checkbox"/>	
Withdrawal by subject [Ⓜ]	<input type="checkbox"/>	
Physician decision [Ⓜ]	<input type="checkbox"/>	
Protocol violation [Ⓜ]	<input type="checkbox"/>	
Lost to Follow-up	<input checked="" type="checkbox"/>	
Other [Ⓜ]	<input type="checkbox"/>	

End of Study

Merz-Papier

Was the study completed for the subject? yes 1
 no 2

If no, please specify **all known** reasons for discontinuation:

	yes	no
Screening failure Please specify violated inclusion/exclusion no. and details under remarks below	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Death if yes, date of death <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> day month year	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Please ensure SAE form and Adverse Event form were completed		
Pregnancy Please ensure Adverse Event form and Pregnancy form were completed	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Adverse Event(s) Please ensure Adverse Event form was completed	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
< Lack of efficacy >	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Withdrawal by subject Please specify under remarks below	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Physician decision Please specify under remarks below	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Protocol violation Please specify under remarks below	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Lost to Follow-up	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Other Please specify under remarks below	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Date of Birth (DDMM/YYYY)	Sex 1 <input type="checkbox"/> Male 2 <input type="checkbox"/> Female	Demographics Race <small>Check all that apply</small>
/ /		
Ethnicity 1 <input type="checkbox"/> Hispanic 2 <input type="checkbox"/> Non-Hispanic	1 <input type="checkbox"/> White 2 <input type="checkbox"/> Black/African American 3 <input type="checkbox"/> Asian 4 <input type="checkbox"/> Native Hawaiian/Other Pacific Islander 5 <input type="checkbox"/> American Indian/Alaska Native 99 <input type="checkbox"/> Other—Specify: _____	



Wo sind die Abweichungen?

(c) ... Best Practice Section 3.4 (FAQ)

CDASH Standard – widersprüchliche Aussagen

6	Should "Was assessment x performed?" questions be collected?	The data collection instrument/CRF should contain an indication that an assessment was not performed. Section 3.4	This will provide a definitive indicator that a data field has missing data and has not been overlooked. This will prevent unnecessary data queries to clarify whether an assessment has been performed.
---	--	---	---

3.17 Vital Signs (VS)

3.17.1 CDASH to SDTM Mapping—VS

All CDASH variables and all Required and Expected SDTMIG variables are included in the mapping table except the common identifier variables. See [Section 3.1](#) for details on common identifier variables.

	Question Text	CDASH Variable Name	CDASH Core	SDTM Variable Name	SDTM Core (v. 3.1.2)	Mapping Instructions
1.	Were vital signs collected?	VSPERF	O	<i>Not Specified</i>	<i>Not Specified</i>	May be used to derive a value into the SDTM variable VSSTAT. If VSPERF = "N", the value of VSSTAT will be "NOT DONE". If VSPERF = "Y", VSSTAT should be null

ECG: CDASH conformant

ECG

ECG performed? yes 1

no 2

Vital Signs: CDASH conformant ?

Vital Signs

<Blood pressure and pulse rate will be measured aft

Blood pressure / mmHg

Pulse rate bpm

Wo sind die Abweichungen?

(--) Fields Considered Not Necessary to Collect on CRFs



Information such as Date of Death (if not the disposition event for a specified trial epoch and/or if required for every subject in order that a survival analysis can be performed), Cause of Death (if not requested on disposition CRF), whether autopsy done, etc.

CDASH User Guide:

Fields Considered Not Necessary to Collect on CRFs

Merz

End of Study		SOP/10638/EN	
Was the study completed for the subject?			
yes	<input type="checkbox"/>	1
no	<input type="checkbox"/>	2
If no, please specify all known reasons for discontinuation:			
		yes	no
Screening failure		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Please specify violated inclusion/exclusion no. and details under remarks below			
Death		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↳ if yes, <i>date of death</i>			
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	day	month	year
Please ensure SAE form and Adverse Event form were completed			
Pregnancy		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Please ensure Adverse Event form and Pregnancy form were completed			

Wo sind die Abweichungen?

(d) CDASH Question Text or Prompt is used



	Question Text	Prompt	SDTM or CDASH Variable Name
1	Did the subject meet all eligibility criteria?	Met Criteria	IEYN
3	What is the identifier of the criterion the subject did not meet?	Criterion ID Not Met	IETESTCD

Merz

SOP/10636/EN

Inclusion / Exclusion Criteria

Did the subject meet all selection criteria? yes..... 1

no 2

If no, please specify the number of inclusion / exclusion criteria that were not met:
(e.g. E03 for the third exclusion criterion)

No. Remark

--	--

Merz

Wo sind die Abweichungen?



The ECG is normal 1
 abnormal, clinically not relevant 2
 abnormal, clinically relevant 3

Abnormal, clinically relevant findings

CDASH

Merz hat sich für das non-konformante Modul entschieden, weil es **weniger Arbeit** macht (1 vs. 2 Variablen) und **weniger fehleranfällig** ist, aber trotzdem die **gleiche Information** enthält.

Non-conformant example:

ECG Interpretation

Normal Abnormal, not clinical significant Abnormal, clinically significant

If abnormal, please describe: _____

The CDASH-conformant version of this CRF is given below. Note that the order of the questions and layout is different.

CDASH-conformant example:

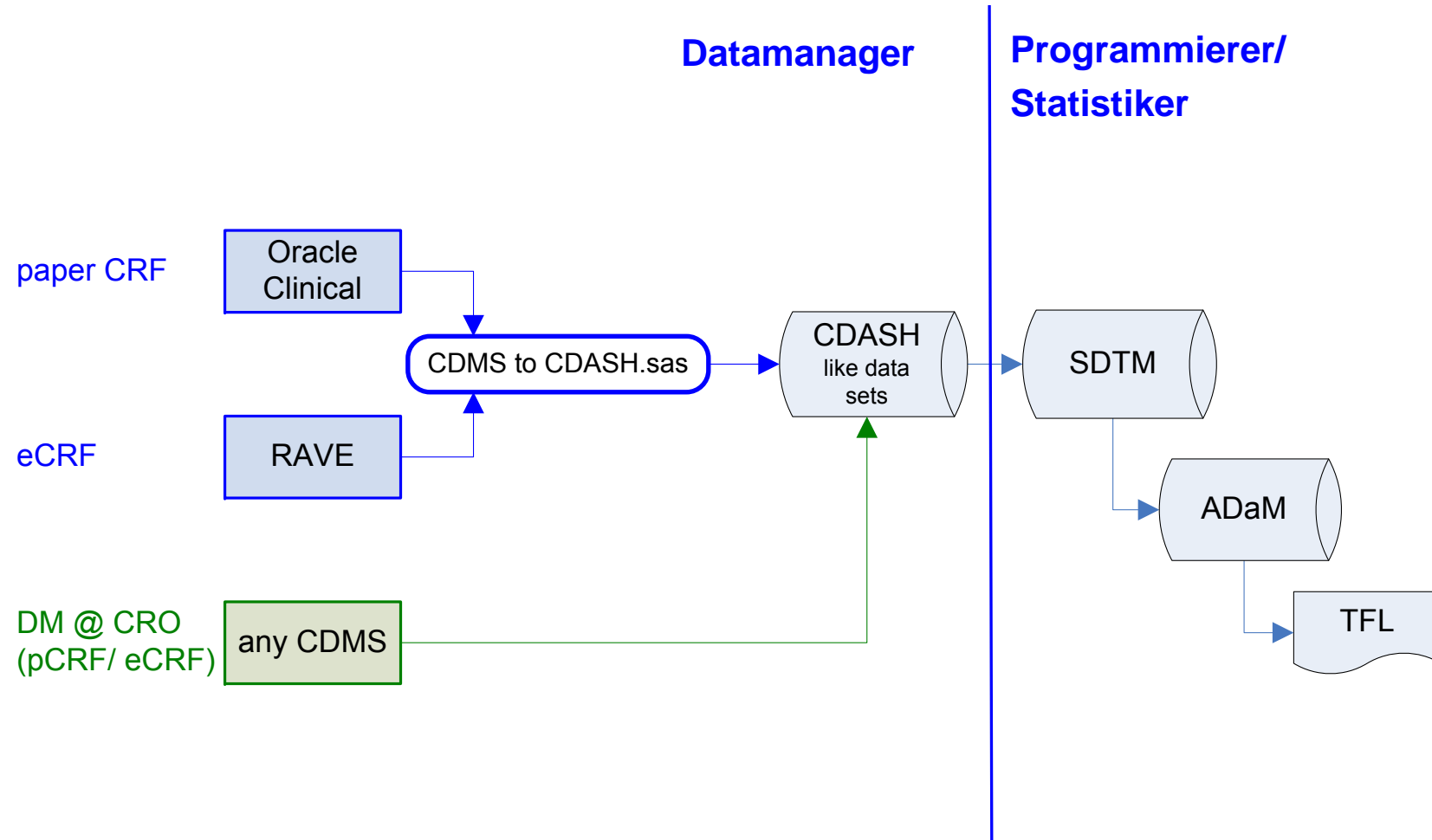
ECG Interpretation Normal Abnormal

Clinically significant? Yes No

Abnormality _____



Aufgabenverteilung bei Merz





Was ist Teil des Merz-CDASH – und was nicht



SDTM



Merz Standard CRF ↔ Merz CDASH

Vital Signs

<Blood pressure and pulse rate will be measured aft

Blood pressure / mmHg

Pulse rate bpm

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1					DM	AE	MH	DA	DS
2									
3	STUDYID	\$20			x	x	x	x	x
4	SITEID	\$10			x	x	x	x	x
5	SUBJID	\$10			K	K	K	K	K
6	VISIT	\$40			x	x	K	K	
7	VISITNUM	num			x		x	x	x
8	--EPOCH	Trail period, (double blind, open label, extension...)	\$32			K			
9	--GRPD	Place Identifier, Ser Group	\$32			K			
10	--GRPD2	For additional places in OC, (subvis)	\$32			K			
11	--CAT	Category	\$200	--CAT				K	

??



Studien spezifischer CRF

History of Tinea Infection

Did the subject have a Tinea infection in the past? yes 1
no 2

Wo sind die Abweichungen? (e) CDASH naming conventions in the operational database



Was genau ist die ‚operational database‘?

Wenn **CDMS** (Oracle Clinical, Rave):

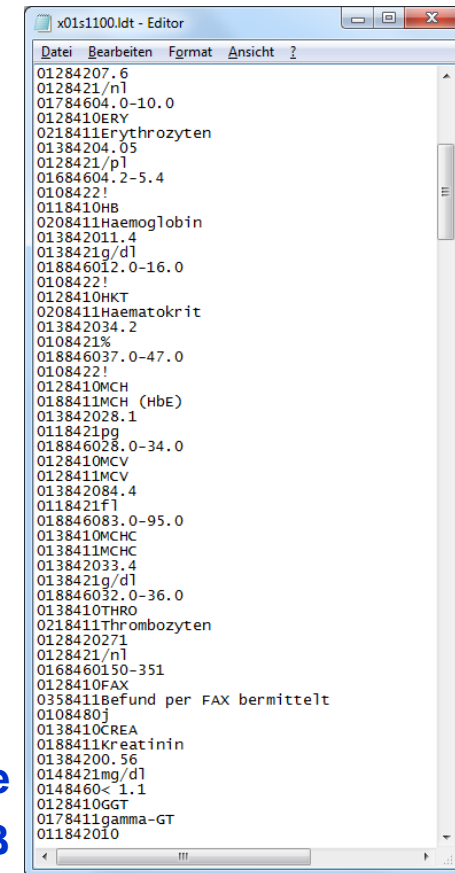
- Nicht konformant, da hier technische Voraussetzungen des CDMS berücksichtigt werden müssen, die nicht immer mit CDASH kompatibel sind (siehe mein Vortrag vom 29-Jan-2010 in Aachen).
- Historische Namen werden weiterverwendet, nur bei Neuanlage bzw. Änderungen wird CDASH in Betracht gezogen.

Wenn ‚**CDASH like SAS data sets**‘ nach dem Extract:

- Konformant für Standardmodule (Ausnahme: Externe Daten)
- Keine systematische Überprüfung für studienspezifische CRFs, die möglicherweise in der CDISC-CDASH Definition enthalten sind

CRF-Einträge in LB

**Aber: Elektronische
Laborwerte in XLB**



Wo sind die Abweichungen?

(f) Creating Fields That Do Not Exist in CDASH



CDASH Regel	Abweichung und Begründung
<p>Implementers should follow CDISC variable fragment naming conventions, and CDASH naming conventions where they exist (e.g., --DAT for dates, --TIM for times, --YN for prompts, etc).</p>	<p>Aus historischen Gründen enden die Datumsvariablen in der Oracle Clinical Datenbank für Papierstudien bei Merz *DT mit assoziierten Feldern *DM und *DP. Dies zu ändern würde erheblichen technischen und dokumentationstechnischen Aufwand bedeuten, auf den bewusst verzichtet wurde.</p> <p>Viele DCMs, Validation Procedures, Derivation Procedures und das Extraktionstool müssten geändert werden.</p>

Wo sind die Abweichungen?

(f) Creating Fields That Do Not Exist in CDASH



CDASH Regel	Abweichung und Begründung
<p>Any collection variable whose meaning is the same as an SDTM variable should be a copy of the SDTM variable.</p>	<p>Die Erstellung der klinischen Datenbank liegt, insb. bei EDC Studien, oft auf dem kritischen Pfad. Es wurde bewusst darauf verzichtet, in diesem Arbeitspaket die Diskussion zu führen, welche SDTM-Variable die geeignete ist, um ein CRF-Feld aufzunehmen. Oft steht die Zuordnung erst kurz vor Finalisierung der SDTMs fest – lange nach Setup des CDMS.</p> <p>Die Anwendung von CDASH und die Erstellung der Datenbank liegt bei Merz beim Datenmanager, die Erstellung von SDTM beim Programmierer. Keine Person beherrscht CDMS/ CRF Erstellung/ SDTM gleichermaßen.</p>



Wie schwerwiegend sind die Abweichungen?

Alle o. g. Abweichungen führen **nicht zu einer Reduktion der Information** in den Daten. Sie erlauben aber eine in der Merz Organisation Ressourcen sparende Erfassung und Weiterverarbeitung.

Darüber hinaus **ist CDASH nur eine Empfehlung**, keine regulatorische Notwendigkeit. Non-conformance führt nicht zu behördlichen ‚Strafen‘.

Aus diesen Gründen werden die **Abweichungen als akzeptabel** betrachtet. Es ist derzeit nicht geplant, die Conformance systematisch zu überprüfen, die Abweichungen zu bewerten und ggf. zu beseitigen. Das Verhältnis zwischen Aufwand und Nutzen wird zurzeit als zu groß angesehen.



Diskussion