



---

UniversitätsKlinikum Heidelberg

# Randomisierung Datenmanagement

---

**SYNCHRONOUS Studientreffen 05. Okt. 2011**

Regine John

Institut für Medizinische Biometrie und Informatik

Universität Heidelberg

[john@imbi.uni-heidelberg.de](mailto:john@imbi.uni-heidelberg.de)





# Randomisierung

---

## Randomisierung bei SYNCHRONOUS:

- 1:1 ratio
- stratifiziert nach Zentrum
- zentrale Randomisierung
- web-basiert

Randomisierungstool **randomizer.at** der Universität Graz:

<https://www.randomizer.at/random/web/login.php>



# Randomisierung

## Vorbereitungen durch den Administrator:

- Einrichten der Zentren (Angabe der Zentren und Zentrumsnummer)

Centers				
Code	Description	Users	Patients	Action
Add a New Center				
<input type="text"/>	<input type="text"/>			<input type="button" value="Add"/>
Centers				
007	Stuttgart	0	0	<input type="button" value="Update"/> <input type="button" value="Delete"/>
026	Heidelberg	1	0	<input type="button" value="Update"/> <input type="button" value="Delete"/>
2 Centers				



# Randomisierung

## Vorbereitungen durch den Administrator:

- Einrichten der Benutzer (email-Adresse und Name) und Zuordnung zu den Zentren
- Zuordnung der ‚Rolle‘ (Rechte)

User-ID (Email Address)	User Name	Center	Role	Action
Add a New User				
<input type="text"/>		No Center	No Access	Add
Users				
Collapse All Sections				
No Center 1 User				
<a href="#">john@imbi.uni-heidelberg.de</a>	Regine John	No Center	Full Control	Update Delete
026 - Heidelberg 1 User				
<a href="#">englert@imbi.uni-heidelberg.de</a>	Stefan Englert	026	Investigator	Update Delete
Done Export Export LDIF Import				



# Randomisierung

## Registrierung durch den Benutzer:

- Zustimmung zu den Geschäftsbedingungen

The screenshot shows the 'Randomizer for Clinical Trials' website. The header includes the logo with two dice and the text 'Randomizer for Clinical Trials' and 'Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation'. A yellow banner states 'You are not logged in.' A navigation menu on the left contains links for 'Log in', 'Register', 'About the Randomizer', 'Feedback', and 'Help'. A red arrow points to the 'Register' link. The main content area is titled 'User Registration (Step 1 of 3)' and contains the following text: 'Use of the Randomizer requires a simple, free, one-time registration. When you create an account with us, you are assigned a Login-ID and choose Login-ID and password to log in to our system. Registration is done in 3 steps. First, you must read and agree to the Terms and Conditions. Second, choose a password. Third, your email address is validated and you can then log in.' Below this text is a 'Terms' section with three numbered points: 1. The Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation at Medical University of Graz (the "Provider") currently provides this randomization service for clinical trials (the "Service"). 2. You are responsible for obtaining access to the Service and that access may involve third party fees (such as Internet service charges). In addition, you must provide and are responsible for all equipment necessary to access the Service. 3. In consideration of your use of the Service, you agree to: (a) provide true, accurate, current and complete information about you

- Button ‚I agree‘ anklicken



# Randomisierung

## Registrierung durch den Benutzer:

- ‚registration form‘ ausfüllen mit Angabe der email-Adresse + password

The image shows a web-based registration form titled "Registration Form". It is divided into two main sections: "Personal Data" and "Password".

**Personal Data Section:**

- First Name:
- Last Name:
- Department:
- Company/Organization:
- Street/Number:
- Postal/Zip-Code:
- City:
- Country:
- Phone:
- Email Address:

**Password Section:**

- Password:
- Confirm Password:

At the bottom right of the form, there are two buttons: "Register" and "Cancel". The "Register" button is circled in red.

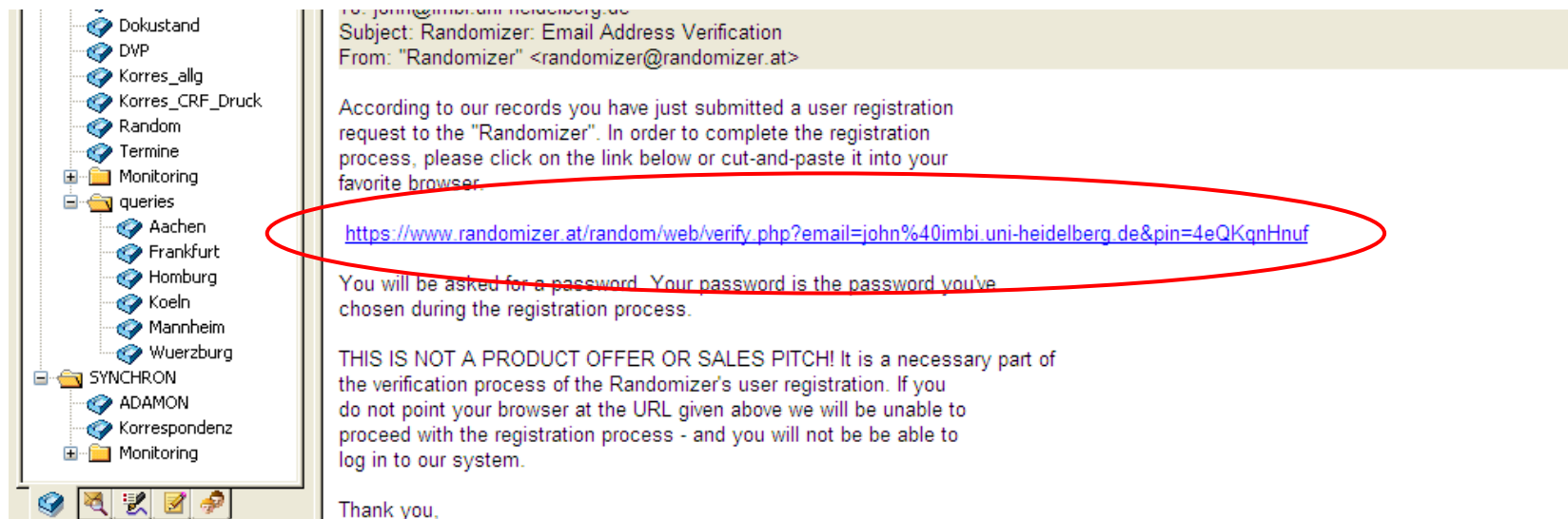
- Button ‚register‘ anklicken



# Randomisierung

## Registrierung durch den Benutzer:

- Validierung der email-Adresse:
- Randomizer sendet eine email (Test-Nachricht) an die von Ihnen angegebene email-Adresse



- Bitte lesen Sie die Instruktionen und klicken auf den link



## Randomisierung

### Registrierung durch den Benutzer:

- Im Browser erscheint ein Fenster, in dem Sie Ihre angegebenen Daten (email-Adresse und password) bitte bestätigen

#### Address Verification

mail address to verify, the PIN you received via email, and your login password in the form below, and tl

Email Address Verification

Email Address: john.doe@example.com

PIN: g4bzTCistu

Password: ●●●●●●

Verify

- damit ist der Zugriff auf Ihren account über den ‚log in‘ button möglich





# Randomisierung

## Log in:

- Bitte email + password angeben

**Welcome!**

**Please log in**

This service is available only to registered users. If you're not registered, please fill in the [registration form](#). You can also find out what

**Notes:**

- If you keep getting this page, even though you have registered and logged in, make sure your browser has JavaScript enabled a

- entsprechende Studie auswählen

**Trials**

This page shows a list of trials currently accessible to you. To work with a trial, simply click on its name in the list shown below, or click the "Randomize" button to recruit patients for a currently active clinical trial) to go directly to the randomization page.

Name (Click to Select Trial)	Type	St
<a href="#">SOSTA-Net (Demo)</a> Randomized multi-centre controlled trial of group-based social skills training in children and adolescents with high functioning Autism Spectrum Disorder (SOSTA-Net)	Clinical Trial	Ac
<a href="#">RECOMPACT</a> No description available	Clinical Trial	Ac
<a href="#">SYNCHRONOUS</a> resection of the primary tumor versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV)	Clinical Trial	Ac

3 Trials



# Randomisierung

## Randomisierung neuer Studienpatienten:

- Patient-ID: entspricht der laufenden Screeningnummer pro Zentrum
- Comments: Angabe des Geburtsjahres des Patienten
- Options: bitte **NIE BENUTZEN!!!**

are logged in as **Regine John**, trial **SYNCHRONOUS** is selected, your role is **Full Control**.

### Randomize

Enter the patient's ID and the factor values in the form below and then click "Randomize". Check "Reduced Set of Treatments" if one or more treatment

**Clinical Trial**

- ▶ [List Trials](#)
- ▶ [View Trial Information](#)
- ▶ [Edit Name & Description](#)
- ▶ [Edit Centers](#)
- ▶ [Edit Roles & Rights](#)
- ▶ [Edit User Records](#)
- ▶ [Edit Notification Options](#)
- ▶ Start Trial
- ▶ [Stop Trial](#)
- ▶ [Export Trial](#)
- ▶ Delete Trial
- ▶ Edit Trial Design
- ▶ Commit Trial Design
- ▶ [View Trial Design](#)
- ▶ **[Randomize](#)**
- ▶ [View Randomizations](#)

**Patient Data**

Patient-ID:  (numeric)

Comments:

Options:  Reduced Set of Treatments

- Wenn Angaben korrekt sind, bitte button ‚randomize‘ klicken



# Randomisierung

## Randomisierungsergebnis:

### Randomization Result

The randomization result for patient "000100" is shown below.

Randomization Result
Randomization No.: 7
Center: 007 - Stuttgart
Patient-ID: 000100
Comments: 1957
Treatment: <b>systemic therapy alone</b>
Randomized on: 2011-09-05 13:22:24
Randomizer: <a href="#">Regine John</a>

- Folgende Daten sind in den eCRF (baseline) zu übertragen:
  - ‚Randomization No.‘
  - ‚Treatment‘
  - ‚Randomized on‘



# Randomisierung

## Randomization confirmation (per Email):

The screenshot shows an email client interface. On the left is a sidebar with a list of locations: Koeln Heilig Geis, Koeln Porz, Magdeburg, Muenchen, Neumarkt, Prien, Reutlingen, Rosenheim, Siegen, Sigmaringen, Sinsheim, Speyer, Stuttgart Marier, Stuttgart RBKH, and Support. The main window displays an email with the following details:

101/711K/149K Default (Compact)

To: john@imbi.uni-heidelberg.de  
Subject: Randomizer: Randomization Confirmation  
From: "Randomizer" <randomizer@randomizer.at>

This message was sent to confirm your randomization for the "SYNCHRONOUS" trial on 2011-09-05 13:22:24 CEST.

Trial: SYNCHRONOUS  
Randomization: 7  
Center: 007  
Patient-ID: 000100  
Comments: 1957  
Treatment: systemic therapy alone  
Randomizer: Regine John / john@imbi.uni-heidelberg.de  
Date / Time: 2011-09-05 13:22:24 CEST

--  
Randomizer at <https://www.randomizer.at/demo/>

- Bitte ausdrucken und im ISF / Krankenakte ablegen



# Randomisierung

## Liste aller randomisierten Patienten pro Zentrum:

The screenshot shows the 'Randomizer' web application interface. The header includes the logo and text 'for Clinical Trials'. A status bar indicates the user is logged in as 'Regine John' for trial 'SYNCHRONOUS' with a role of 'Full Control'. The main content area is titled 'Randomizations' and displays a table of randomized patients. A red arrow points to the 'View Randomizations' link in the left sidebar.

**Randomizations**

Page 1 (of 1) of the list of patients randomized to date is shown below. The list is sorted by randomization number in ascending order (i.e. oldest randomized first). To view full randomization details click "Details" on the right.

No.	Center	Patient-ID	Treatment	Date	Time	Randomized By
007 - Stuttgart						
6	007	000020	systemic therapy alone	2011-09-05	13:21:19	Regine John
7	007	000100	systemic therapy alone	2011-09-05	13:22:24	Regine John
026 - Heidelberg						
2	026	000012	systemic therapy alone	2011-09-05	13:01:02	Stefanie
3	026	000063	systemic therapy alone	2011-09-05	13:01:23	Stefanie
4	026	000068	resection of the primary tumor followed by systemic therapy	2011-09-05	13:01:36	Stefanie
5	026	000085	resection of the primary tumor followed by systemic therapy	2011-09-05	13:02:13	Stefanie
No Center						
1	No Center	000005	systemic therapy alone	2011-09-05	12:54:30	Regine John

Nach Randomisierung bitte ,Log out' nicht vergessen!!



# Randomisierung

## Probleme:

- Password vergessen?

You are not logged in.

**Login failed!** ☹️

The application could not log you on due to the following reason:

- Login incorrect.

Make sure that you have been registered, your email address has been verified successfully and entered correctly. Then type your password again in correct case. Make sure that Caps Lock is not accidentally on.

**Log in**

- ▶ [Log in](#)
- ▶ [Register](#)
- ▶ [About the Randomizer](#)
- ▶ [Feedback](#)
- ▶ [Help](#)

**Log in**

Login-ID:

Password:

- Help Funktion des Randomizers
- Kontakt mit Administrator (Institut fuer Medizinische Biometrie und Informatik, Heidelberg)
  - Regine John / Tel. 06221 – 56 4127
  - Stefan Englert / Tel. 06221 – 56 5346



# Datenmanagement

---

## Ziel:

- Bereitstellung aller laut Studienprotokoll geforderten Parameter und Zielkriterien
- Sicherstellen der Qualität dieser Daten (vollständige, valide Daten)

## Aufgaben:

- (e)CRF-Erstellung
- Aufbau von Studiendatenbank und Dateneingabemasken
- ggf. Datenerfassung (bei papierbasierten Studien: doppelte Dateneingabe)
- Datenvalidierung (Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität)
- Erstellung von Statusberichten (z.B. Dokumentationsstand)
- Datenbankschluss und Aufbereitung der Daten für die statistische Auswertung



# Datenmanagement

## Datenfluss:

Dateneingabe eCRF (MACRO)  
(Studienassistentz / Prüfarzt)



‚edit checks‘

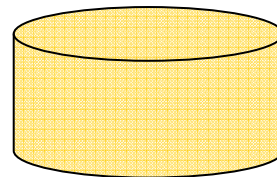
(Audit Trail)

Importroutine

Papier-Fragebögen (EQ-5D,  
EORTC QLQ C-30 + CR29)  
(Studienassistentz / Patient)



Doppelte  
Dateneingabe



Studiendatenbank  
(Audit Trail)





# Datenmanagement

## Lebensqualitätsbögen (EQ-5D, EORTC QLQ-C30, CR29):

**SYNCHRONOUS-Trial** Visit No.

Center No.  Screening No.  year of birth

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

**BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT**

Ich habe keine Probleme, herumzugehen

Ich habe leichte Probleme, herumzugehen

Ich habe mäßige Probleme, herumzugehen

- **Eintrag der Patientenidentifikation und der entsprechenden Visite durch das Studienpersonal**
- Versand des Originals an das Datenmanagement, Durchschlag verbleibt im Zentrum



# Datenmanagement

---

## Datenvalidierung:

### Ziel des Datenmanagements:

- Qualität der Daten gewährleisten und eine valide Datengrundlage für die statistische Analyse bereitstellen

### Umsetzung:

- Definition von Art und Umfang der Validierungsregeln in einem Datenvalidierungsplan(DVP), z.B. Feldtypkontrollen, Wertebereiche, logische checks
- Freigabe des DVP durch Studienleitung und Biometrie (→ verbindliche Grundlage für die Programmierung der Validierungsregeln)
- Erzeugung von queries (Papier) bzw. edit checks (eCRF) → Bearbeitung s. folgende Beispiele
- Querytracking



# Datenmanagement

## Beispiele, edit checks:

### Rejection

Date of Screening: Mai 2011 [dd/mm/yyyy]

Question: date of screening  
Value: Mai 2011

**Data Invalid**

The value for question date of screening has been rejected because:  
This is not a valid date/time value

### Warning

Demographic data: Age in years: 120

Question: age  
Value: 120

**Warning**

The following warning for question age has been generated:  
Age is greater or equal to 100 years. Please check!  
[Overrule this warning](#)

### OK Warning

Physical examination: Height: 224 [cm]

Question: height  
Value: 224

**Warning**

The following warning for question height has been generated:  
Height is not in the range of 140-220 cm. Please check!  
[Remove overrule reason](#)

ECOG performance

0
1
2

Overrule reason: Value is correct.

„Warning“ kann ggf. aufgehoben werden



# Datenmanagement

## Beispiel, query:

- Zusendung der queries an die Zentren per Email
- Dokument bitte ausdrucken und bearbeiten

03SEP11

**SYNCHRONOUS - Trial**  
Query - Form

+ [ ]

Center 26: Heidelberg		Screening-No: 010 (label: 26-010 1960)
<b>eForm</b>		
baseline (2)	'Age in years' is missing. Please complete this question. <input type="radio"/> completion of this question in the according eForm done <input type="radio"/> no completion, because: _____	
Name of investigator (in block letters): _____		
Date: _____		Signature: _____
IMBI Heidelberg – Database download was on 27/08/2011. If you already completed/corrected requested data in the last days, please tick 'completion of this question in the according eForm done'.		

- Original per Post zurück an das Datenmanagement (Kopie verbleibt im Zentrum)



# Datenmanagement

---

## Dokumentationsstand:

- Daten bearbeiteter eForms werden regelmäßig (ca. 1x monatlich) aus der MACRO-Datenbank in die Studiendatenbank importiert
- Programmierung von Statusberichten, die den Dokumentationsstand der Studie anzeigen
  - zentrenspezifisch
  - patientenbezogen



## **Kontrolle der Dokumentationsvollständigkeit**

- Zeitpunkte für das Vorliegen der Dokumentation:
  - spätestens 3 Wochen nach jeweiliger Visite (Visitenzeitpunkt berechnet ab Randomisation)



# Datenmanagement

---

- Kennzeichnung der einzelnen eForms:
  - 1 = CRF / Fragebogen vorhanden
  - 0 = CRF / Fragebogen fehlt
- Versand der Übersichten an die Studienleitung
- Weiterleitung an die Zentren durch die Studienleitung



# Datenmanagement

---

## Datenbankschluss:

### Voraussetzungen:

- Dateneingabe ist vollständig
- Query-Prozess ist abgeschlossen
- ggf. Kodierungen
- SAE reconciliation
- ggf. Einlesen externer Daten
- final quality control
- „Problemfälle“ sind dokumentiert



# Datenmanagement

---

## Praktische Durchführung:

- Datenbank wird in ‚read only‘-Modus gesetzt
- Auswertung beruht auf einem fest definierten Datenstand (Nachvollziehbarkeit)
- Daten stehen zur statistischen Auswertung bereit
- Nachträgliche Änderungen der Daten aufgrund der Ergebnisse können nicht durchgeführt werden





**Vielen Dank!**



# Randomisierung

---

- Zufällige Zuteilung der einzelnen Patienten zu den Therapiegruppen
  - jeder Patient hat die gleiche Wahrscheinlichkeit, einer der Behandlungsarme zugeteilt zu werden
  - Behandlungszuteilung kann nicht vorhergesagt werden

## Zweck:

- Gleichmäßige Verteilung von bekannten und nicht bekannten Einflussfaktoren auf alle Gruppen
- Einflussnahme des Untersuchers auf die Zuordnung einer Behandlung soll ausgeschlossen werden



## **Strukturgleichheit**

= Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Therapiegruppen



# Randomisierung

---

## Umsetzung der Randomisierung:

- Münzwurf ( Ergebnisse sind jedoch nicht reproduzierbar)
- Zuordnung der Patienten in alternierender Reihenfolge (Problem: ‚Concealment‘ der Randomisierung ist nicht gewährleistet)
- Einfache Randomisierung / Zufallszahlentabelle (Nachteil: nur bei sehr großen Patientenzahlen ist die Verteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen, z.B. im Verhältnis 1:1, sichergestellt)
- Blockrandomisierung (Ausgewogenheit in den Gruppen soll nach einer gewissen Zeit sichergestellt sein)
- Stratifizierte Randomisierung (z.B. nach Zentrum, d.h. in jeder Klinik soll die Zuteilung der Patienten in die Therapiegruppen ausgewogen sein)