

Συλλογή δεδομένων σε κλινικές δοκιμές

Εισαγωγή

Κατά τον σχεδιασμό μιας κλινικής δοκιμής, είναι σημαντικό να σχεδιαστεί ο τρόπος συλλογής και καταγραφής των δεδομένων κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Αυτό το άρθρο περιγράφει τη διαδικασία τεκμηρίωσης μιας κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- Πού καταγράφονται τα δεδομένα από τον ερευνητή
- Πώς συλλέγονται τα δεδομένα
- Πώς συγκεντρώνονται όλα τα έγγραφα που παράγονται σε σχέση με μια μελέτη για ενδεχόμενο έλεγχο από τις αρμόδιες αρχές στις εγκαταστάσεις του ερευνητή και του αναδόχου.

Τύποι συλλογής δεδομένων σε κλινικές δοκιμές

Τα δεδομένα σε μια κλινική δοκιμή παράγονται και συλλέγονται από:

- Τον ερευνητή
- Το προσωπικό της μελέτης
- Απευθείας από τους ασθενείς (γνωστά ως «εκβάσεις που αναφέρονται από τους ασθενείς» (Patient-Reported Outcomes, PRO))

Αυτό μπορεί να γίνει με τον παραδοσιακό τρόπο: σε χαρτί (όπως έντυπα αναφοράς περιστατικών (CRF), ημερολόγια ασθενών ή ερωτηματολόγια), ή με ηλεκτρονικά μέσα, για παράδειγμα σε ηλεκτρονικά έντυπα αναφοράς περιστατικών (eCRF), ή με τη χρήση

φορητών μέσων όπως κινητά τηλέφωνα ή τάμπλετ για τη συλλογή δεδομένων απευθείας από τους ασθενείς (ePRO). Μια άλλη μέθοδος συλλογής δεδομένων ονομάζεται «άμεση καταγραφή δεδομένων» (DDC). Στην άμεση καταγραφή δεδομένων, τα δεδομένα παράγονται απευθείας από ηλεκτρονικές συσκευές και εισάγονται στη βάση δεδομένων.

Έντυπα αναφοράς περιστατικών (CRF) σε χαρτί

Τα έντυπα αναφοράς περιστατικών σε χαρτί έχουν σχεδιαστεί για χειρόγραφα δεδομένα. Είναι φθηνά όσον αφορά την παραγωγή τους και επιτρέπουν τη δημιουργία άμεσων αντιγράφων και φαξ. Νέες τεχνολογίες, όπως η οπτική αναγνώριση χαρακτήρων (OCR), επιτρέπουν στους υπολογιστές να «διαβάζουν» τα δεδομένα που καταγράφονται από το προσωπικό της εγκατάστασης και να τα εισάγουν αυτόματα σε μια βάση δεδομένων.

Πλεονεκτήματα:

- Το προσωπικό της εγκατάστασης μπορεί να μεταφέρει το έντυπο αναφοράς περιστατικών όπου είναι απαραίτητο.
- Το προσωπικό της εγκατάστασης δεν χρειάζεται να ανησυχεί για πρόσβαση σε υπολογιστές και κωδικούς πρόσβασης.
- Σχετικά εύκολη τροποποίηση σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση αλλαγών κατά τη διάρκεια της μελέτης

Μειονεκτήματα:

- Μεγάλος όγκος χαρτιού προς αποθήκευση
- Περιορισμοί όσον αφορά τον χώρο και τυχόν διορθώσεις στο ίδιο το έντυπο
- Ο χρήστης δεν ειδοποιείται αυτόματα σχετικά με τυχόν εσφαλμένες καταχωρίσεις δεδομένων, όπως μπορεί να συμβαίνει στα ηλεκτρονικά αρχεία
- Καθώς τα δεδομένα εισάγονται αργότερα σε μια βάση δεδομένων, αυξάνεται η πιθανότητα να γίνουν λάθη

Ηλεκτρονικά έντυπα αναφοράς περιστατικών (eCRF)

Τα ηλεκτρονικά έντυπα αναφοράς περιστατικών (eCRF) γίνονται ολοένα και πιο δημοφιλή. Ωστόσο, η παραγωγή τους είναι πολύ πιο περίπλοκη και υπόκειται σε αυστηρούς κανονισμούς τόσο στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Τα ηλεκτρονικά προγράμματα ή το λογισμικό πρέπει να επικυρώνονται και κάθε διόρθωση που πραγματοποιείται στα εισαγόμενα δεδομένα πρέπει να είναι ανιχνεύσιμη. Πρέπει να διασφαλίζεται ότι μόνο εξουσιοδοτημένα πρόσωπα έχουν πρόσβαση στο πρόγραμμα και στα δεδομένα. Πρέπει να δημιουργούνται αντίγραφα ασφαλείας δεδομένων τακτικά και αυτόματα.

Η χρήση των ηλεκτρονικών εντύπων αναφοράς περιστατικών σε μια μελέτη προϋποθέτει ότι όλοι οι χώροι διεξαγωγής των ερευνών διαθέτουν επαρκή και αξιόπιστη πρόσβαση σε υπολογιστές και στο διαδίκτυο. Απαιτείται επίσης εντατική εκπαίδευση του προσωπικού των εγκαταστάσεων που χρησιμοποιεί τα ηλεκτρονικά έντυπα αναφοράς περιστατικών, ενώ συχνά πρέπει να παρέχεται υποστήριξη και από ένα γραφείο τεχνικής υποστήριξης.

Έχουν θεσπιστεί κανονιστικές απαιτήσεις με τις οποίες πρέπει να συμμορφώνονται τα ηλεκτρονικά έντυπα αναφοράς περιστατικών:

- Στην Ευρώπη: ICH GCP E-6, Ενότητα 5.5.3¹
- Στις ΗΠΑ: FDA – 21CFR Μέρος 11 και Guidance for Industry – Computerised Systems used in Clinical Trials²

Επικύρωση συστήματος

Η επικύρωση των ηλεκτρονικών συστημάτων είναι υποχρεωτική. Ένα σύστημα πρέπει:

- Να διαθέτει διαδρομή ελέγχου, δηλαδή κάθε αλλαγή πρέπει να καταγράφεται ηλεκτρονικά και να είναι ανιχνεύσιμη.
- Να προστατεύεται από μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση.
- Να δημιουργούνται τακτικά αντίγραφα ασφαλείας, δηλαδή τα

δεδομένα να αντιγράφονται τακτικά σε διαφορετικό δίσκο, διακομιστή ή υπολογιστή, στον οποίο θα υπάρχει πρόσβαση για όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος.

Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ έχει εκπονήσει πολύ λεπτομερείς και απαιτητικούς κανόνες που περιγράφουν τους όρους υπό τους οποίους αποδέχεται την ηλεκτρονική καταγραφή δεδομένων.

Κατευθυντήριες γραμμές για τον κλάδο

Συνιστούν ότι το πρωτόκολλο πρέπει να αναγνωρίζει πότε ένα ηλεκτρονικό σύστημα θα χρησιμοποιείται για τη δημιουργία, την τροποποίηση, τη διατήρηση, την αρχειοθέτηση, την ανάκτηση ή τη διαβίβαση δεδομένων.

Η τεκμηρίωση όλων των λογισμικών και υλικών που χρησιμοποιούνται πρέπει να φυλάσσεται μαζί με τα αρχεία της μελέτης.

Πλεονεκτήματα

- Τα σφάλματα εισαγωγής δεδομένων ανιχνεύονται άμεσα.
- Οι έλεγχοι εύρους και επεξεργασίας ελαχιστοποιούν τα σφάλματα εισαγωγής δεδομένων και τις παραβιάσεις πρωτοκόλλου.
- Τα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τον ανάδοχο αμέσως μετά την είσοδο στις εγκαταστάσεις.
- Είναι δυνατή η ταχύτερη επίλυση ερωτημάτων.

Μειονεκτήματα

- Τα οφέλη γίνονται ορατά μόνο μακροπρόθεσμα.
- Η εισαγωγή δεδομένων πραγματοποιείται από το προσωπικό των εγκαταστάσεων.
- Υπάρχει κατάλοιπη αντίσταση στην ηλεκτρονική καταγραφή δεδομένων.
- Ενδέχεται να παρουσιαστούν τεχνικά προβλήματα.
- Ενδέχεται να προκύψουν ζητήματα προστασίας δεδομένων.

Παραδείγματα άμεσης εισαγωγής δεδομένων (DDC)

- Εργαστηριακά δεδομένα
- Δεδομένα ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ)
- Κεντρική ανάγνωση απεικονίσεων (αποτελέσματα απεικονίσεων μαγνητικού συντονισμού (MRI))
- Ηλεκτρονικά ερωτηματολόγια/ημερολόγια ασθενών

Εκβάσεις που αναφέρονται από τους ασθενείς (PRO) και ηλεκτρονικά καταγεγραμμένες εκβάσεις που αναφέρονται από τους ασθενείς (ePRO)

Ο όρος «έκβαση που αναφέρεται από τους ασθενείς» (PRO) χρησιμοποιείται για όλα τα δεδομένα που παρέχονται άμεσα από τους ασθενείς. Αυτό περιλαμβάνει όλους τους τύπους ερωτηματολογίων και ημερολογίων. Τα εν λόγω δεδομένα μπορεί να έχουν καταγραφεί σε χαρτί ή με τη χρήση ηλεκτρονικών συστημάτων. Τα τεχνικά εργαλεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη λήψη αυτών των δεδομένων με αποτελεσματικό και φιλικό προς τους συμμετέχοντες τρόπο εξελίσσονται με ταχείς ρυθμούς. Όταν χρησιμοποιείται ένα ηλεκτρονικό φορητό σύστημα, όπως ένα tablet, ή η αποστολή γραπτών μηνυμάτων (SMS), τότε χρησιμοποιείται ο όρος ePRO. Συνήθως, αυτά τα ηλεκτρονικά δεδομένα έχουν τη μορφή ημερήσιου ημερολογίου στο σπίτι του ασθενούς ή ερωτηματολογίων ποιότητας ζωής (Quality of Life, QoL) που χορηγούνται κατά την επίσκεψη στις εγκαταστάσεις.

Πλεονεκτήματα

Η ηλεκτρονική υποβολή δεδομένων από τους ασθενείς έχει πολλά πλεονεκτήματα: η ποιότητα των δεδομένων είναι καλύτερη, και τα συστήματα αυτά επιτρέπουν στο προσωπικό των εγκαταστάσεων να κατανοεί διαρκώς την πορεία του ασθενούς και κατά πόσο η εισαγωγή των δεδομένων πραγματοποιείται αξιόπιστα ή όχι. Με τα έντυπα ημερολόγια, αυτό γίνεται εμφανές μόνο κατά την επόμενη

επίσκεψη του ασθενούς, όταν φέρει το ημερολόγιο στις εγκαταστάσεις. Οι ηλεκτρονικά καταγεγραμμένες εκβάσεις που αναφέρονται από τους ασθενείς (ePRO) μειώνουν επίσης τον φόρτο εργασίας του προσωπικού των εγκαταστάσεων για την εισαγωγή των δεδομένων της μελέτης.

Υψηλότερη ποιότητα δεδομένων:

- Οι αυτοματοποιημένοι έλεγχοι επεξεργασίας διασφαλίζουν ότι τα δεδομένα PRO είναι συχνά 100% καθαρά, το οποίο σημαίνει ότι δεν υπάρχει ανάγκη για εκτενή καθαρισμό δεδομένων.
- Οι συναγερμοί και ο σχεδιασμός του ηλεκτρονικού ημερολογίου (eDiary) ώστε να λαμβάνει υπόψη το συγκεκριμένο επιτυγχάνουν πολύ μεγαλύτερη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο.
- Τα δεδομένα υψηλότερης ποιότητας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ανάγκη για χαμηλότερο αριθμό ασθενών σε μια μελέτη.
- Υπάρχει δυνατότητα άμεσης παρέμβασης σε περίπτωση εμφάνισης προβλημάτων ή αποκλίσεων.
- Επιτρέπει στους κλινικούς ιατρούς να επικεντρωθούν στη θεραπεία των ασθενών τους παρά στην εισαγωγή δεδομένων.

Μειονεκτήματα

Υπάρχουν επίσης ορισμένα μειονεκτήματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συμπερίληψη των ηλεκτρονικά καταγεγραμμένων εκβάσεων που αναφέρονται από τους ασθενείς (ePRO) σε μια κλινική δοκιμή. Τα στατιστικά στοιχεία δείχνουν ότι τα οφέλη είναι όλο και περισσότερα, επειδή ο αριθμός των μελετών που αφορούν τις ePRO αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς.

- Μεγαλύτερη τεχνική προσπάθεια και, συνεπώς, μεγαλύτερο κόστος συγκριτικά με το χαρτί.
- Δεν είναι όλοι οι ασθενείς εξοικειωμένοι με τη σύγχρονη τεχνολογία.
- Όπως συμβαίνει με κάθε ηλεκτρονικό μέσο, μπορεί να

υπάρξουν αστοχίες και βλάβες.

- Απαιτείται περισσότερος χρόνος, ώστε το προσωπικό των εγκαταστάσεων να εξηγήσει τη χρήση του συστήματος στον ασθενή.
- Πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες τηλεφωνικές γραμμές ή ασύρματα δίκτυα.

Συμμετοχή ασθενών

- Οι εκβάσεις που αναφέρονται από τους ασθενείς (PRO) παρέχουν στους αναδόχους μια δομή με την οποία μπορούν να αναζητήσουν πραγματικές εμπειρίες από τους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής.
- Οι αξιολογήσεις ποιότητας ζωής περιλαμβάνουν μετρήσεις της ικανότητας του συμμετέχοντα να εκτελέσει καθημερινές εργασίες (για παράδειγμα, εργασίες που διαφορετικά μπορεί να τον δυσκόλευαν) και μπορούν να παρέχουν σημαντικά ευρήματα σχετικά με την εμπειρία του συμμετέχοντα κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής. Αυτά τα πραγματικά δεδομένα συχνά καθίστανται σημαντικά για τη λήψη αποφάσεων όταν ένα προϊόν λαμβάνει άδεια κυκλοφορίας και αξιολογείται από τους φορείς αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας (ATY).
- Επομένως, θα πρέπει να συμμετέχουν εμπειρογνώμονες ασθενείς (οργανώσεις ή εκπρόσωποι των ασθενών) προκειμένου να καθοριστούν τα δεδομένα ποιότητας ζωής ή άλλα δεδομένα των ασθενών που πρέπει να συλλεχθούν. Έτσι δίνεται η ευκαιρία στους ασθενείς να διαδραματίσουν μεγαλύτερο ρόλο.

Συμπεράσματα: Η σημασία των δεδομένων υψηλής ποιότητας

Σε τελική ανάλυση, ανεξάρτητα από τον τρόπο καταγραφής και διαχείρισης των δεδομένων σε μια κλινική δοκιμή, τα δεδομένα πρέπει να έχουν την καλύτερη δυνατή ποιότητα. Τα κριτήρια για δεδομένα υψηλής ποιότητας είναι τα εξής:

- Μπορούν να αξιολογηθούν και να αναλυθούν
- Επιτρέπουν την εξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων
- Είναι πλήρη και ακριβή
- Δεν χρειάζεται να αμφισβητηθούν
- Είναι συνεπή σε διαφορετικά θέματα και εγκαταστάσεις
- Είναι πλήρη για όλα τα πεδία των εντύπων αναφοράς περιστατικών (CRF)
- Είναι ευανάγνωστα και εύκολα κατανοητά
- Έχουν λογική
- Εκφράζονται στις σωστές μονάδες
- Παρέχουν μεγαλύτερης σαφήνεια όσον αφορά τις υποκειμενικές εμπειρίες

[glossary_exclude]Περαιτέρω πόροι

1. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) εξέδωσε ένα έγγραφο προβληματισμού που συνοψίζει τι θα αποδέχονται οι επιθεωρητές ορθής κλινικής πρακτικής (GCP) ως ηλεκτρονική καταγραφή δεδομένων: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (2010). *EMA/INS/GCP/454280/2010 Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials*. Ανακτήθηκε στις 7 Σεπτεμβρίου 2015, από τη διεύθυνση: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf
2. Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (2003). *Guidance for industry: Μέρος 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Ανακτήθηκε στις 7 Σεπτεμβρίου 2015, από τη διεύθυνση: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
3. Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (2009). *Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims*. Ανακτήθηκε στις 7 Σεπτεμβρίου 2015, από τη διεύθυνση:

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>

4. The Comet Initiative comprises researchers interested in the development and application of agreed standardised sets of outcomes: a 'core outcome set'. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις διευθύνσεις: <http://www.comet-initiative.org/about/overview> και [http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

Παραπομπές :

1. Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (σ. 23). Γενεύη: ICH. Ανακτήθηκε στις 5 Ιουλίου 2021 από τη διεύθυνση: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
2. Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (2003). *Guidance for industry: Μέρος 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Ανακτήθηκε στις 7 Σεπτεμβρίου 2015, από τη διεύθυνση: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

Συνημμένα

A2-4.28-v1.1