

Dataindsamling i kliniske forsøg

Introduktion

Når et klinisk forsøg bliver designet, er det vigtigt at planlægge, hvordan data indsamles og registreres i løbet af forsøget.

Denne artikel beskriver processen med at dokumentere et klinisk forsøg, herunder:

- Hvor dataene registreres af investigatoren
- Hvordan dataene indsamles
- Hvordan alle de dokumenter, der bliver genereret til en undersøgelse, indsamles til en potentiel gennemgang af de kompetente myndigheder på investigatorens og sponsorens adresser.

Dataindsamlingstyper i kliniske forsøg

Data i et klinisk forsøg genereres og indsamles af:

- Investigatoren
- Undersøgelsespersonalet
- Direkte af patienterne (kaldet patientrapporterede oplysninger (PRO))

Det kan ske på den traditionelle måde – på papir (f.eks. caserapportformularer (CRF), patientdagbøger eller spørgeskemaer) eller elektronisk – f.eks. i elektroniske CRF'er (eCRF) eller ved hjælp af håndholdte instrumenter som f.eks. mobiltelefoner eller tablets til at indsamle data direkte fra patienter (ePRO). En anden metode til at indsamle

data kaldes for "direkte dataindsamling" (Direct Data Capture – DDC). I DDC genereres data direkte fra elektroniske enheder og registreres derefter i databasen

Papirbaserede caserapportformularer (CRF)

Papirbaserede CRF'er er designet til håndskrevne data. De er billige at producere og giver mulighed for at oprette direkte kopier samt afsendelse via fax. Med ny teknologi som f.eks. optisk tegngenkendelse (Optical Character Recognition) kan computere "læse" de data, der er skrevet af klinikpersonalet og registrere dem automatisk i en database.

Fordele:

- Klinikpersonalet kan transportere CRF'en, uanset hvor de skal bruge den
- Klinikpersonalet behøver ikke bekymre sig om at skulle få adgang til computere og adgangskoder.
- Det er relativt nemt at ændre, hvis der sker ændringer i løbet af undersøgelsen

Ulemper:

- Der er en stor mængde papir, der skal opbevares
- Der kan være plads- og rettelsesbegrænsninger i selve formularen
- Forkert indtastede data bliver ikke automatisk markeret for brugeren, som de kan blive det i elektroniske journaler
- Da data senere skal indtastes i en database, er der endnu en mulighed for, at der bliver begået fejl

Elektroniske caserapportformularer (eCRF)

Elektroniske CRF'er (eCRF) bliver mere og mere populære. De er dog meget mere komplicerede at producere og skal overholde strenge krav i Europa og USA. Computerprogrammerne eller -softwaren skal valideres, og alle rettelser, der foretages i

de indtastede dataene, skal kunne spores. De skal sikre, at kun autoriserede personer har adgang til programmet og til dataene. Der skal tages backup af dataene regelmæssigt og automatisk.

Brugen af eCRF'er i en undersøgelsen kræver, at alle investigatorstederne har tilstrækkelig og pålidelig adgang til computere og til internettet. Den kræver også intensiv uddannelse af klinikpersonalet i brugen af eCRF, hvilket ofte er nødt til at blive supporteret af et it-supportteam.

Der er iværksat regulatoriske krav om, at eCRF'er skal overholde:

- I Europa: ICH GCP E-6, afsnit 5.5.3¹
- I USA: FDA – 21CFR Part 11 og Guidance for Industry – Computerised Systems used in Clinical Trials²

Systemvalidering

Det er obligatorisk at validere elektroniske systemer. Et system skal:

- Have et revisionsspor, hvilket vil sige, at alle ændringer skal registreres og være sporbare elektronisk;
- Være beskyttet mod uautoriseret adgang;
- Tag backup regelmæssigt, hvilket vil sige, at data kopieres regelmæssigt til en anden disk, server eller computer, som der er adgang til gennem hele produktets levetid.

Den amerikanske Food and Drug Administration har udarbejdet meget detaljerede og strenge regler for, hvilke forhold der skal være, for at de accepterer elektronisk dataindsamling.

Guidance for industry

Anbefaler, at protokollen skal identificere, hvornår et computerbaseret system bruges til at oprette, ændre,

vedligeholde, arkivere, hente eller overføre data.

Dokumentationen af al anvendt software og hardware skal opbevares sammen med undersøgelsesjournalerne.

Fordele

- Dataindtastningsfejl registreres direkte
- Interval- og redigeringskontroller minimerer dataindtastningsfejl og overtrædelser af protokollen
- Dataene er tilgængelige for sponsoren umiddelbart efter indtastningen på forsøgsstedet
- Hurtigere afklaring af tvivlsspørgsmål

Ulemper

- Fordelen kan kun ses i det lange løb
- Dataindtastningen foretages af klinikpersonalet
- Der findes stadig modstandere af elektronisk dataindsamling
- Der kan opstå tekniske problemer
- Der kan opstå problemer med databeskyttelse

Eksempler på direkte dataindsamling (Direct Data Capture – DDC)

- Laboratedata
- Data fra elektrokardiogram (EKG)
- Central billedscanning (resultater af MR-scanning (Magnetic Resonance Imaging))
- Elektroniske patientspørgeskemaer/-dagbøger

Patientrapporterede oplysninger (PRO) og elektronisk indsamlede PRO'er (ePRO)

Begrebet patientrapporterede oplysninger (PRO) bruges til alle data, der er leveret direkte fra patienterne. Dette omfatter alle former for spørgeskemaer og dagbøger. Det kan registreres

på papir eller ved hjælp af elektroniske systemer. Tekniske værktøjer, der kan bruges til at modtage disse data på en effektiv, deltagervenlig måde, er i rivende udvikling. Hvis et elektronisk håndholdt system som f.eks. en tablet eller SMS anvendes, bruger man begrebet ePRO. Disse elektroniske data findes som regel i form af en dagligt udfyldt dagbog hjemme hos patienten eller spørgeskemaer om livskvalitet, der uddeles under besøg på forsøgsstedet.

Fordele

Der er mange fordele ved at bede patienterne om at levere deres data elektronisk: datakvaliteten er bedre, og disse systemer giver klinikpersonalet en kontinuerlig forståelse af, hvordan patienten har det, og om dataene indtastes på en pålidelig måde eller ej. Med papirbaserede dagbøger bliver dette kun kendt ved det næste patientbesøg, hvor patienten tager dagbogen med til forsøgsstedet. ePRO'er letter også arbejdsbyrden til indtastning af undersøgelsesdata for klinikpersonalet.

Højere datakvalitet:

- Automatiske redigeringskontroller sikrer, at PRO-data ofte er 100 % rene – hvilket betyder, at der ikke er behov for en omfattende datarensning
- Alarmer og et kontekstafhængigt eDiary-design sikrer meget bedre overholdelse af protokolkravene
- Data af højere kvalitet kan betyde, at der er behov for færre patienter i en undersøgelse
- Det er muligt at gribe ind med det samme, hvis der opstår problemer eller afvigelser
- Giver klinikere mulighed for at koncentrere sig om at behandle deres patienter i stedet for at bruge tiden på at indtaste data

Ulemper

Der er også en række ulemper, der skal overvejes, når ePRO'er

inkluderes i et klinisk forsøg. Statistikken viser, at fordelene vinder mere og mere frem, fordi antallet af undersøgelser, der involverer ePRO'er er hastigt stigende.

- Højere teknisk sværhedsgrad og derfor dyrere end papir
- Ikke alle patienter er rutinerede brugere af moderne teknologi
- Som med alle andre elektroniske instrumenter kan der være fejl og nedbrud
- Klinikpersonalet skal bruge mere tid på at forklare patienten, hvordan systemet fungerer
- Telefonlinjer eller trådløse netværk skal være tilgængelige

Patientinddragelse

- PRO'er giver sponsorer en struktur, som de kan bruge til at få del i deltagerens erfaringer fra det virkelige liv under et forsøg.
- Evalueringer af livskvalitet indeholder målinger af en deltagers evne til at udføre hverdagsopgaver (f.eks. de opgaver, som de ellers ville have svært ved), hvilket kan give vigtige resultater i forbindelse med en deltagers oplevelse under et forsøg. Disse data fra det virkelige liv bliver ofte vigtige i beslutningstagningsprocessen, når et produkt får en markedsføringstilladelse og bliver vurderet af medicinske teknologivurderingsmyndigheder (MTV).
- Patienteksperter (patientforeninger eller -repræsentanter) skal derfor involveres for at definere de livskvalitetsdata eller andre patientdata, der skal indsamles. Det giver patienterne en mulighed for at spille en større rolle.

Konklusioner: Vigtigheden af data i

høj kvalitet

Uanset hvordan dataene i et klinisk forsøg indsamles og håndteres, skal de i sidste ende være i så høj kvalitet som muligt. Kriterierne for data i høj kvalitet er, at de:

- Kan evalueres og analyseres
- Giver mulighed for at drage valide konklusioner
- Er fuldstændige og nøjagtige
- Ikke behøver at blive tjekket
- Er pålidelige på tværs af forsøgspersoner og forsøgssteder
- Er fuldstændige for alle felter i caserapportformularen
- Er læsbare og lette at forstå
- Giver logisk mening
- Er i de korrekte måleenheder
- Giver større klarhed omkring subjektive oplevelser

Flere ressourcer

1. The European Medicines Agency has issued a reflection paper summarising what Good Clinical Practice (GCP) inspectors will accept as electronic data capture: European Medicines Agency (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*. Retrieved 7 September, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/08/WC500095754.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
3. S. Food and Drug Administration (2009). *Guidance for*

industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims. Retrieved 7 September, 2015, from <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'. For more information, see <http://www.comet-initiative.org/about/overview> and <http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary>

Referencer

1. International Conference on Harmonisation (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (pp. 23). Geneva: ICH. Retrieved 5 July, 2021 from https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application.* Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

Bilag

A2-4.28-v1.1