

# Datainsamling vid kliniska prövningar

## Inledning

När en klinisk prövning utformas är det viktigt att planera hur data ska samlas in och registreras under prövningen.

I denna artikel beskrivs processen för att dokumentera en klinisk prövning, bland annat:

- Var data registreras av prövaren
- Hur data samlas in
- Hur alla de dokument som genereras för en studie sammanställs för en potentiell genomgång av de behöriga myndigheterna på plats hos prövaren och sponsorn.

## Datainsamlings sätt vid kliniska prövningar

Data i en klinisk prövning genereras och samlas in av:

- Prövaren
- Prövningspersonal
- Direkt av patienter (s.k. patientrapporterade utfall (PRO))

Detta kan ske på traditionellt sätt – på papper (t.ex. fallrapportformulär (Case Report Forms (CRF)), patientdagböcker eller enkäter) eller elektroniskt, t.ex. på elektroniska fallrapportformulär (eCRF), eller med hjälp av portabel utrustning såsom mobiltelefoner eller surfplattor för att samla in data direkt från patienter (ePRO). En annan metod för att samla in data kallas "direkt datainmatning". Vid direkt datainmatning matas data in direkt via elektroniska enheter

och registreras därefter i databasen.

## **Pappersbaserade fallrapportformulär (Case Report Form (CRF))**

Pappersbaserade fallrapportformulär är utformade för handskrivna data. De är billiga att producera och kan kopieras och faxas direkt. Med ny teknik såsom optisk teckenläsning (OCR) kan datorer "läsa" data som skrivits av klinikpersonal och mata in dem automatiskt i databasen.

### **Fördelar:**

- Klinikpersonalen kan ta med sig fallrapportformuläret var som helst.
- Klinikpersonalen behöver inte oroa sig för åtkomsten till datorer och lösenord.
- Relativt enkelt att ändra om ändringar behöver göras under studiens gång.

### **Nackdelar:**

- Det är en stor mängd papper som behöver förvaras.
- Utrymmes- och korrigeringsbegränsningar på själva formuläret.
- Användaren uppmärksammas inte automatiskt på felaktiga data, vilket de kan göra i elektroniska journaler.
- När data senare ska matas in i en databas uppstår ytterligare en risk för att fel begås.

## **Elektroniska fallrapportformulär (eCRF)**

Elektroniska fallrapportformulär (eCRF) blir allt vanligare. De är dock svårare att framställa och måste uppfylla strikta krav i Europa och USA. Datorprogrammen måste godkännas och alla korrigeringar av data som matas in ska gå att spåra. De måste säkerställa att endast behöriga personer har tillgång till programmet och datauppgifterna. Säkerhetskopiering måste

genomföras regelbundet och automatiskt.

Om elektroniska fallrapportformulär används i en studie måste samtliga forskningsanläggningar ha tillräcklig och tillförlitlig åtkomst till datorer och internet. Det kräver också att klinikpersonalen genomgår intensiv utbildning i hur elektroniska fallrapportformulär används, och ofta krävs stöd via en supportavdelning.

Det finns lagkrav som elektroniska fallrapportformulär måste uppfylla:

- I Europa: ICH GCP E-6, avsnitt 5.5.3<sup>1</sup>
- I USA: FDA – Title 21 CFR Part 11 och Guidance for Industry – Computerized Systems used in Clinical Trials<sup>2</sup>

## **Systemvalidering**

Det är obligatoriskt att validera elektroniska system. Ett system ska:

- Ha en verifieringskedja, vilket innebär att alla ändringar ska vara elektroniskt registrerade och spårbara
- Skyddas mot obehörig åtkomst
- Regelbundet säkerhetskopieras, vilket innebär att data regelbundet kopieras till en annan hårddisk, server eller dator som är åtkomlig under produktens hela livslängd.

Amerikanska Food and Drug Administration har utarbetat mycket detaljerade och krävande regler avseende vilka förhållanden som måste föreligga för att de ska acceptera elektronisk datainsamling.

## **Guidance for industry**

Rekommenderar att protokollen ska identifiera när ett datoriserat system kommer att användas för att skapa, ändra,

underhålla, arkivera, hämta eller överföra data.

Dokumentation för all programvara och hårdvara som används ska lagras tillsammans med studieprotokoll.

## **Fördelar**

- Inmatningsfel upptäcks direkt.
- Intervall- och redigeringskontroller minimerar antalet inmatningsfel och protokollöverträdelser.
- Sponsorer får tillgång till data direkt när de har matats in på provningsplatsen.
- Frågor klaras upp snabbare.

## **Nackdelar**

- Nyttan kan endast ses på lång sikt.
- Datainmatning genomförs av klinikpersonal.
- Det finns fortfarande motståndare till elektronisk datainsamling.
- Tekniska problem kan förekomma.
- Det kan uppstå dataskyddsproblem.

## **Exempel på direkt datainmatning**

- Laboratedata
- Data från elektrokardiogram (EKG)
- Central bildskanning (resultat från magnetisk resonanstomografi (MRT))
- Elektroniska patientenkäter/-dagböcker

## **Patientrapporterade utfall (PRO) och elektroniskt insamlade PRO:er (ePRO)**

Begreppet "Patientrapporterade utfall (PRO)" används för alla data som lämnas direkt av patienterna. Detta omfattar alla typer av enkäter och dagböcker. Dessa data kan registreras på papper eller med hjälp av elektroniska system. Tekniska verktyg som kan användas för att ta emot dessa data på ett effektivt

och deltagarvänligt sätt utvecklas i snabb takt. Om ett elektroniskt bärbart system, såsom en surfplatta eller textmeddelande (sms) används, används begreppet ePRO. Dessa elektroniska data finns vanligen i form av en dagligen ifylld dagbok hemma hos patienten eller en livskvalitetsenkät som fylls i vid besök på provningsstället.

## **Fördelar**

Det finns många fördelar med att be patienterna fylla i sina data elektroniskt: datakvaliteten är bättre och dessa system gör det möjligt för klinikpersonalen att löpande få reda på hur det går för patienten och om uppgifterna som matats in är tillförlitliga eller inte. Med dagböcker i pappersform fås denna information först vid nästa patientbesök när patienten tar med sig dagboken till besöket. ePro minskar även arbetsbördan som det innebär för klinikpersonalen att mata in studiedata.

### **Högre datakvalitet:**

- Automatiska redigeringskontroller säkerställer att PRO-data ofta är 100% rena, vilket innebär att omfattande datarensning inte behöver göras
- Larm och en kontextkänslig eDiary-design ger större efterlevnad av protokollkraven
- Högre datakvalitet kan innebära att färre patienter behöver delta i studien
- Möjligt att ingripa direkt när ett problem eller en avvikelse uppstår
- Gör det möjligt för provningspersonalen att koncentrera sig på att behandla patienterna snarare än att mata in data

## **Nackdelar**

Det finns även några nackdelar som måste övervägas vid användning av ePRO i en klinisk prövning. Statistik visar att fördelarna i allt större utsträckning överväger då antalet

studier där ePRO används ökar i rask takt.

- Högre teknisk svårighetsgrad och därför dyrare än papper
- Det är inte alla patienter som är vana vid modern teknik
- Liksom med alla elektroniska instrument kan fel och avbrott förekomma
- Det tar längre tid för klinikpersonalen att förklara för patienten hur systemet ska användas
- Telefonledning eller trådlösa nätverk måste finnas

## **Patientdelaktighet**

- PRO ger sponsorer en struktur som de kan använda för att ta del av deltagarnas verkliga erfarenheter under en prövning.
- Utvärderingar av livskvalitet innehåller mått på en deltagares förmåga att genomföra vardagssysslor (t.ex. sysslor som de i annat fall skulle tycka vara svåra), vilket kan ge viktiga resultat beträffande en deltagares erfarenheter under en prövning. Dessa verkliga data är ofta viktiga i beslutsfattandet när en produkt erhåller godkännande för försäljning och bedöms av organ för medicinsk metodutvärdering (HTA).
- Patientexperter (patientorganisationer eller -representanter) bör därför involveras för att fastställa vilka livskvalitetsdata eller andra patientdata som ska samlas in. Detta ger patienterna möjlighet att spela en viktigare roll.

## **Slutsatser: Vikten av data med hög kvalitet**

Oavsett hur data i en klinisk prövning samlas in och hanteras måste de i slutändan hålla så hög kvalitet som möjligt. Kriterierna för data med hög kvalitet är att de:

- Kan utvärderas och analyseras

- Gör det möjligt att dra korrekta slutsatser
- Är fullständiga och riktiga
- Inte behöver kontrolleras
- Är konsekventa för samtliga prövningsdeltagare och prövningsställen
- Är fullständiga för samtliga fält i fallrapportformuläret
- Är läsbara och enkla att förstå
- Är logiska
- Är i korrekta måttenheter
- Ger en tydligare bild av deltagarnas erfarenheter

## [glossary\_exclude]Ytterligare resurser

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 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.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'. Mer information finns i <http://www.comet-initiative.org/about/overview> och [http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary\\_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

## Referenser

1. International Conference on Harmonisation (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)* (s. 21). Geneva: ICH. Retrieved 7 September, 2015 from [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.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>

## Bilagor

A2-4.28-v1.1