Gromadzenie danych w badaniach klinicznych

Wprowadzenie

Podczas projektowania badania klinicznego należy koniecznie zaplanować sposoby uzyskiwania i zbierania danych.

W tym artykule opisano proces dokumentowania badania klinicznego, a w tym:

- Gdzie archiwizowane są dane przez badacza
- Sposób gromadzenia danych
- Sposób przygotowywania wszystkich dokumentów utworzonych podczas badania do ewentualnej inspekcji przez odnośne władze w placówkach badacza i sponsora.

Sposoby gromadzenia danych w badaniach klinicznych

Dane w badaniu klinicznym są generowane i zbieranie przez:

- Badacza
- Personel prowadzący badanie
- Bezpośrednio przez pacjentów (tzw. wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO))

Dane mogą być gromadzone tradycyjnie na papierze (np. karty obserwacji klinicznej (CRF), dzienniczki lub kwestionariusze pacjentów) lub w postaci elektronicznej (np. elektroniczna karta obserwacji klinicznej (eCRF) lub za pomocą urządzeń typu telefony komórkowe bądź iPady/tablety do zbierania danych bezpośrednio od pacjentów (ePRO)). Inną metodą zbierania danych jest tzw. „bezpośrednie zbieranie danych”. W tym wypadku dane są generowane bezpośrednio za pomocą urządzeń

elektronicznych i wprowadzane do bazy danych.

Papierowa karta obserwacji klinicznej (CRF)

Papierowe karty CRF służą do ręcznego zapisywania danych. Ich przygotowanie jest tanie; można je także kopiować i przesyłać faksem. Dzięki nowym technologiom typu OCR komputery mogą „odczytywać” ręczne notatki personelu i automatycznie wprowadzać je do bazy danych.

Zalety:

- Personel ośrodka może zabierać karty CRF wszędzie tam, gdzie są potrzebne
- Personel ośrodka nie musi martwić się o dostęp do komputerów i haseł.
- Jeśli zmiany okażą się potrzebne podczas badania, stosunkowo łatwo je wprowadzić.

Wady:

- Konieczność przechowywania dużych ilości papieru
- Niewiele miejsca na poprawki w formularzu
- Użytkownik nie jest automatycznie powiadamiany o nieprawidłowo wprowadzonych danych, co jest możliwe w przypadku rejestrów elektronicznych.
- Późniejsze wprowadzanie danych do bazy danych stanowi kolejną możliwość popełnienia błędu.

Elektroniczne karty obserwacji klinicznej (eCRF)

Elektroniczne karty CRF (eCRF) stają się coraz popularniejsze. Jednak znacznie trudniej je przygotować, a ponadto muszą być zgodne z surowymi przepisami w Europie i w Stanach Zjednoczonych. Oprogramowanie komputerowe musi być zwalidowane i musi zapewniać możliwość śledzenia wszystkich zmian, jakie

zostały wprowadzone do danych. Muszą istnieć zabezpieczenia gwarantujące, że do oprogramowania i danych mają dostęp wyłącznie uprawnione osoby. Kopie zapasowe danych muszą być sporządzane regularnie i automatycznie.

Stosowanie w badaniu kart eCRF wymaga, aby we wszystkich ośrodkach był odpowiedni i niezawodny dostęp do komputerów i Internetu. Ponadto stosowanie kart eCRF wymaga intensywnego przeszkolenia personelu ośrodka, a często także wsparcia działu pomocy technicznej.

Karty eCRF muszą być zgodne z obowiązującymi przepisami:

- W Europie: ICH GCP E-6, Część 5.5.3[1]
- W USA: FDA – 21CFR część 11 oraz Wytyczne branżowe – Skomputeryzowane systemy stosowane w badaniach klinicznych[2]

Walidacja systemu

Walidacja systemów elektronicznych jest obowiązkowa. Wymagania dotyczące systemu:

- Musi zawierać funkcje umożliwiające wsteczną weryfikację zapisów, tzn. każda wprowadzana zmiana musi być rejestrowana elektronicznie, a jej śledzenie możliwe;
- Musi być chroniony przed nieuprawnionym dostępem;
- Jego kopie zapasowe muszą być regularnie sporządzane, co oznacza kopiowanie na inny dysk, serwer lub komputer, do którego można uzyskać dostęp w ciągu cyklu życia produktu.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków opracowała bardzo szczegółowe i rygorystyczne zasady określające warunki dotyczące gromadzenia danych elektronicznych.

Wytyczne dla branży

Zaleca się, aby w protokole zostało określone, kiedy do

tworzenia, modyfikowania, obsługi, archiwizacji, pobierania i przesłania danych zostanie zastosowany system skomputeryzowany.

Dokumentacja całego oprogramowania i sprzętu powinna być przechowywana wraz z dokumentacją badania.

Zalety

- Bezpośrednie wykrywanie błędów we wprowadzanych danych
- Kontrole zakresu i edycji minimalizują błędy danych i naruszenia protokołu
- Dane są dostępne dla sponsora natychmiast po wprowadzeniu w ośrodku
- Możliwość szybszego uzyskiwania odpowiedzi na pytania

Wady

- Korzyści są widoczne jedynie w długim okresie
- Wpisywanie danych przez personel ośrodka
- Pewne opory związane z elektronicznym gromadzeniem danych
- Mogą wystąpić problemy techniczne
- Mogą wystąpić problemy z ochroną danych

Przykłady bezpośrednio zbieranych danych

- Dane laboratoryjne
- Dane elektrokardiograficzne (EKG)
- Odczytywanie obrazów medycznych w lokalizacji centralnej (wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI))
- Elektroniczne kwestionariusze i dzienniczki pacjentów

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO) i elektronicznie zbierane wyniki zgłaszane

przez pacjentów (ePRO)

Termin „wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO)” jest stosowany wobec wszystkich danych dostarczanych bezpośrednio przez pacjentów. Należą tu także wszystkie rodzaje kwestionariuszy i dzienniczków. Do zbierania danych mogą służyć formularze papierowe lub systemy elektroniczne. Narzędzia techniczne, które można wykorzystać do skutecznego i niekłopotliwego dla uczestników zbierania danych, stale się zmieniają. Jeśli są stosowane systemy elektroniczne, takie jak tablet lub SMS-y, stosowany jest termin ePRO. Zwykle dane elektroniczne zbierane się za pomocą dzienniczków wypełnianych przez pacjentów w domu lub kwestionariuszy jakości życia (Quality of Life, QoL) wypełnianych podczas wizyt w ośrodku

Zalety

Dostarczanie danych w postaci elektronicznej przez pacjentów ma wiele zalet: jakość danych jest lepsza, a personel ośrodka dowiaduje się na bieżąco o samopoczuciu pacjenta i rzetelnym (bądź) nie wprowadzaniu przez niego danych. W przypadku papierowych dzienniczków można się o tym dowiedzieć dopiero podczas następnej wizyty pacjenta przynoszącego dzienniczek do ośrodka. Metody ePRO ograniczają także ilość wykonywanych przez personel ośrodka prac związanych z wprowadzaniem danych.

Wyższa jakość danych:

- Automatyczne kontrole edycji zapewniają, że dane PRO są w 100% poprawne – nie trzeba ich intensywnie czyścić
- Alarmy oraz elektroniczny dzienniczek z opcjami kontekstowymi pozwalają osiągnąć znacznie większą zgodność z protokołem
- Wyższa jakość danych może oznaczać, że w badaniu potrzebna jest mniejsza liczba pacjentów
- W razie problemów lub odchyleń możliwa jest natychmiastowa interwencja
- Lekarze mogą zająć się leczeniem pacjentów, a nie

wprowadzaniem danych

Wady

Istnieją także wady, które trzeba wziąć pod uwagę, zastanawiając się nad wykorzystaniem metod ePRO w badaniu klinicznym. Statystyka pokazuje, że zalety dominują coraz bardziej, ponieważ liczba badań wykorzystujących metody ePRO gwałtownie rośnie.

- Zaawansowane technicznie, a przez to bardziej kosztowne niż papier
- Nie wszyscy pacjenci umieją korzystać z nowoczesnej technologii
- Tak jak w przypadku każdego narzędzia elektronicznego mogą wystąpić awarie i uszkodzenia
- Personel ośrodka potrzebuje więcej czasu na objaśnienie pacjentowi obsługi systemu
- Muszą być dostępne linie telefoniczne lub sieci bezprzewodowe

Współpraca z pacjentami

- Metody PRO umożliwiają sponsorom uzyskiwanie informacji o rzeczywistym życiu pacjentów uczestniczących w badaniu.
- Oceny jakości życia uwzględniające zdolność uczestnika do wykonywania codziennych zadań (na przykład tych, które w innej sytuacji mogłyby wydawać się trudne) dostarczają ważnych informacji na temat doświadczeń uczestnika podczas badania. Takie dane dotyczące rzeczywistego życia często odgrywają ważną rolę podczas decydowania o dopuszczeniu leku do obrotu i podczas oceny przez agencje oceny technologii medycznych (HTA).
- Udział pacjentów ekspertów (organizacji lub przedstawicieli pacjentów) jest zatem wskazany podczas tworzenia kwestionariusza jakości życia lub określania innych danych na temat pacjentów, które powinny być

zbierane. Dzięki temu może się zwiększyć rola pacjentów.

Wnioski: Znaczenie danych wysokiej jakości

Ostatecznie, niezależnie od sposobu uzyskiwania danych w badaniu klinicznym i postępowania z nimi, muszą one mieć najwyższą możliwą jakość. Dane wysokiej jakości – kryteria:

- Mogą być oceniane i analizowane
- Pozwalają wyciągać prawidłowe wnioski
- Są pełne i dokładne
- Nie wymagają przeszukiwania
- Są jednolite w przypadku pacjentów i ośrodków badawczych
- Są pełne we wszystkich polach CRF
- Czytelne i łatwe do zrozumienia
- Sensowne logicznie
- Podane w prawidłowych jednostkach
- Zapewniają większą jasność dotyczącą subiektywnych doświadczeń

[glossary_exclude]Inne materiały

1. Europejska Agencja Leków wydała dokument przedstawiający oczekiwania inspektorów ds. Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) w związku z elektronicznymi metodami zbierania danych. 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*. Pobrano 7 września 2015 r. ze strony 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. Pobrano 7 września 2015 r. ze strony 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.* Pobrano 7 września 2015 r. ze strony http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf
4. W inicjatywie Comet uczestniczą badacze zainteresowani rozwojem i stosowanie uzgodnionych i wystandaryzowanych zestawów wyników: „podstawowy zestaw wyników”. Więcej informacji można znaleźć na stronach http://www.comet-initiative.org/about/overview i http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude]

Piśmiennictwo

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

Załączniki

- Prezentacja: Możliwości gromadzenia danych i wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO)
  Size: 625,503 bytes, Format: .pptx
  W prezentacji przedstawiono różne sposoby zbierania danych w badaniach klinicznych.

A2-4.28-v1.1