

Verzamelen van gegevens bij klinische onderzoeken

Inleiding

Het is belangrijk dat bij het ontwerp van een klinisch onderzoek ook wordt bedacht hoe gegevens zullen worden verzameld en vastgelegd gedurende het onderzoek.

In dit artikel wordt het documentatieproces van een klinisch onderzoek beschreven, zoals:

- Waar de gegevens worden vastgelegd door de onderzoeker
- Hoe de gegevens worden verzameld
- Hoe alle documenten die voor een onderzoek worden gegenereerd, worden verzameld voor mogelijke inspectie door de bevoegde instanties op de locaties van de onderzoeker en van de sponsor.

Typen gegevensverzamelingen bij klinische onderzoeken

Gegevens in een klinisch onderzoek worden gegenereerd en verzameld door:

- De onderzoeker
- Onderzoeksmedewerkers
- Rechtstreeks door patiënten (aangeduid als patiëntgemelde uitkomsten, PRO's)

Dit kan op traditionele wijze op papier gebeuren (zoals 'case report forms', (CRF's), patiëntendagboeken of vragenlijsten), of elektronisch (bijvoorbeeld elektronische CRF's (eCRF's)), of met behulp van een draagbaar instrument zoals een mobiele telefoon of tablet voor het rechtstreeks verzamelen van

gegevens van patiënten (ePRO's). Een andere methode voor het verzamelen van gegevens wordt aangeduid als 'direct data capture' (DDC). Bij DDC worden gegevens rechtstreeks via elektronische hulpmiddelen gegenereerd en ingevoerd in de databank

Papieren 'case report forms' (CRF's)

Papieren CRF's zijn bedoeld voor handgeschreven gegevens. Ze zijn goedkoop om te maken en kunnen worden gekopieerd en gefaxt. Met behulp van nieuwe technologie zoals 'optical character recognition' (OCR) kunnen computers de door het locatiepersoneel geschreven gegevens 'lezen' en automatisch invoeren in een databank.

Voordelen:

- Locatiepersoneel kan het CRF overal mee naartoe nemen
- Locatiepersoneel hoeft zich niet druk te maken over toegang tot computers en wachtwoorden
- Relatief eenvoudig aan te passen als er wijzigingen nodig zijn gedurende het onderzoek

Nadelen:

- Een grote hoeveelheid papier om op te slaan
- Ruimtegebrek en beperkte correctiemogelijkheden op het formulier zelf
- Onjuist ingevoerde gegevens worden niet automatisch onder de aandacht van de gebruiker gebracht zoals dat wel het geval kan zijn in elektronische dossiers
- Omdat gegevens later in een databank worden ingevoerd, is de kans op het maken van fouten groter

Elektronische 'case report forms' (CRF's)

Elektronische CRF's (eCRF's) worden steeds populairder. Ze zijn echter veel ingewikkelder om te maken en moeten voldoen aan strikte voorschriften in Europa en de Verenigde Staten. De

computerprogramma's of de software moet worden gevalideerd en elke correctie die in de ingevoerde gegevens wordt aangebracht, moet traceerbaar zijn. Ze moeten waarborgen dat alleen bevoegde personen toegang hebben tot het programma en de gegevens. Er moeten regelmatig en automatisch back-ups van de gegevens worden gemaakt.

Het gebruik van eCRF's in een onderzoek vereist dat toegang tot internet en computers op alle locaties van de onderzoeker voldoende en betrouwbaar is. Het vereist ook intensieve training van het locatiepersoneel dat met het eCRF werkt, en dat vaak ook ondersteuning van een helpdesk krijgt.

eCRF's moeten aan wettelijke eisen voldoen:

- In Europa: ICH GCP E-6, section 5.5.3¹
- In de VS: FDA – 21CFR Part 11 and Guidance for Industry – Computerised Systems used in Clinical Trials²

Systeemvalidatie

De validatie van elektronische systemen is verplicht. Een systeem moet:

- Een 'audit trail' hebben, wat betekent dat elke verandering elektronisch vastgelegd en traceerbaar moet zijn;
- Beveiligd zijn tegen onbevoegde toegang;
- Regelmatig worden geback-upt, wat betekent dat er regelmatig kopieën van de gegevens worden vastgelegd op een andere schijf, server of computer die toegankelijk is gedurende de levenscyclus van het product.

De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft in gedetailleerde en strenge regels uitgewerkt onder welke voorwaarden het elektronisch vastleggen van gegevens wordt geaccepteerd.

Brancherichtlijnen

Adviseren dat het protocol aangeeft wanneer een computersysteem wordt gebruikt om gegevens te creëren, wijzigen, onderhouden, bewaren, ophalen of verzenden.

Documentatie van alle gebruikte soft- en hardware moet bij de onderzoeksdossiers worden bewaard.

Voordelen

- Fouten bij de invoer van gegevens worden meteen opgemerkt
- Fouten bij de invoer van gegevens en schendingen van het protocol worden tot een minimum beperkt dankzij diverse controlemechanismen (zogenoeten 'range and edit checks')
- Gegevens zijn direct na invoer op de locatie beschikbaar voor de sponsor
- 'Query's' (zoekopdrachten) kunnen sneller worden afgewikkeld

Nadelen

- Voordeel wordt alleen op de lange termijn duidelijk
- Invoer van gegevens door locatiepersoneel
- Er is sprake van blijvende weerstand tegen het elektronisch vastleggen van gegevens
- Er kunnen technische problemen optreden
- Er kunnen zich problemen rond gegevensbescherming voordoen

Voorbeelden van 'direct data capture' (DDC)

- Laboratoriumgegevens
- Elektrocardiografische (ECG-)gegevens
- Centraal uitlezen van MRI-beelden (resultaten van magnetische kernspinresonantie)
- Elektronische vragenlijsten/dagboeken voor patiënten

Patiëntgemelde uitkomsten (PRO's) en elektronisch vastgelegde patiëntgemelde uitkomsten (ePRO's)

De term patiëntgemelde uitkomst (PRO) wordt gebruikt voor alle gegevens die rechtstreeks door patiënten worden verstrekt. Daaronder vallen alle soorten vragenlijsten en dagboeken. Deze gegevens kunnen worden vastgelegd op papier of met behulp van elektronische systemen. Technische hulpmiddelen voor het ontvangen van deze gegevens op een efficiënte en voor de deelnemer gebruiksvriendelijke manier, ontwikkelen zich snel. Als gebruik wordt gemaakt van een draagbaar elektronisch systeem (zoals een tablet of sms) is de term ePRO van toepassing. Meestal neemt deze elektronische informatie de vorm aan van een dagboek bij de patiënt thuis of vragenlijsten over de kwaliteit van leven die tijdens de bezoeken aan de locatie worden ingevuld.

Voordelen

Het heeft veel voordelen om patiënten te vragen hun gegevens elektronisch te verstrekken: de kwaliteit van de gegevens is beter, en dankzij deze systemen kan locatiepersoneel continu weten hoe het met de patiënt gaat, en of de gegevens eerlijk zijn ingevoerd. Met papieren dagboeken wordt dit pas duidelijk bij het volgende bezoek van de patiënt, wanneer hij of zij het dagboek meebrengt naar de locatie. ePRO's verminderen ook de werkbelasting als gevolg van gegevensinvoer voor het locatiepersoneel.

Hogere gegevenskwaliteit:

- Geautomatiseerde mutatiecontroles zorgen ervoor dat PRO-informatie veelal 100% schoon is, wat uitgebreide opschoning van data overbodig maakt
- Dankzij waarschuwingen en contextgevoelig ontwerp van elektronische dagboeken wordt het onderzoeksprotocol veel beter nageleefd

- Hogere gegevenskwaliteit kan ook betekenen dat er minder patiënten in een onderzoek nodig zijn
- Onmiddellijke interventie mogelijk wanneer zich problemen of afwijkingen voordoen
- Stelt artsen in staat om zich te concentreren op het behandelen van patiënten in plaats van het invoeren van gegevens

Nadelen

Er moeten ook enkele nadelen in beschouwing worden genomen wanneer ePRO's in een klinisch onderzoek worden opgenomen. Uit cijfers blijkt dat de voordelen steeds meer gaan overheersen, want het aantal onderzoeken met ePRO's neemt snel toe.

- Meer werk op technisch gebied en daardoor duurder dan papier
- Niet alle patiënten zijn vertrouwd met moderne technologie
- Net als elk elektronisch instrument kan een apparaat uitvallen of kapot gaan
- Meer tijd nodig voor het locatiepersoneel om gebruik van het systeem uit te leggen aan de patiënt
- Er moet een telefoonverbinding of draadloos internet beschikbaar zijn

Samenwerking met patiënten

- PRO's bieden sponsors een structuur waarmee ze zich kunnen richten op echte ervaringen uit het dagelijks leven van deelnemers gedurende een klinisch onderzoek.
- Beoordelingen van de kwaliteit van leven waarbij ook wordt gemeten in hoeverre deelnemers in staat zijn om alledaagse taken uit te voeren (bijvoorbeeld taken die ze anders moeilijk hadden gevonden) kan belangrijke bevindingen opleveren over de ervaringen van een deelnemer gedurende een klinisch onderzoek. Deze reële gegevens worden vaak belangrijk bij de besluitvorming

wanneer een product een handelsvergunning krijgt en wordt beoordeeld door Health Technology Assessment (HTA-) instanties.

- Om tot een definitie te komen van de kwaliteit van leven of andere te verzamelen patiëntgegevens, moet dan ook worden samengewerkt met patiëntenexperts (patiëntenorganisaties of -vertegenwoordigers). Dit biedt de mogelijkheid voor patiënten om een grotere rol te spelen.

Conclusies: Het belang van hoogwaardige gegevens

Uiteindelijk moeten de gegevens in een klinisch onderzoek van de hoogst mogelijke kwaliteit zijn, hoe ze ook worden verzameld, vastgelegd en verwerkt. De criteria voor hoogwaardige gegevens zijn dat ze:

- Kunnen worden geëvalueerd en geanalyseerd
- Deugdelijke conclusies mogelijk maken
- Volledig en accuraat zijn
- Niet hoeven worden nagetrokken
- Consistent zijn over alle proefpersonen en locaties
- Volledig zijn ingevuld (alle "case report form" of CRF-velden)
- Leesbaar en eenvoudig te begrijpen zijn
- Logisch zijn
- In de correcte eenheden zijn
- Meer duidelijkheid bieden rondom subjectieve ervaringen

[glossary_exclude]Overige informatiebronnen

1. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft een discussienota gepubliceerd met een overzicht van wat toezichthouders op Good Clinical Practice (Goede

- Klinische Praktijken, GCP) accepteren als elektronisch vastleggen van gegevens: 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*. Geraadpleegd op 7 september 2015 op 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*. Geraadpleegd op 7 september 2015 op <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*. Geraadpleegd op 7 september 2015 op <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>
 4. Het Comet Initiative (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) bestaat uit onderzoekers die geïnteresseerd zijn in de ontwikkeling en toepassing van overeengekomen gestandaardiseerde uitkomstensets: een 'core outcome set'. Zie voor meer informatie <http://www.comet-initiative.org/about/overview> en [http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

Referenties

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_Adden

dum.pdf

2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Geraadpleegd op 7 september 2015 op <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

Bijlagen

A2-4.28-v1.1