

Nationell samverkan kring användning av elektroniska datainsamlingsverktyg (eCRF-system)

Projektrapport

2024-10-04

Projektledare: André Wennersten, Forum Söder

Projektmedlemmar:

Ida Lundberg, Forum Norr

Ingrid Rygaard t o m juli 2023 därefter ej representerade, Forum Mellansverige

Jenny Langels, Forum Stockholm-Gotland

Åsa Rydmark Kersley lämnade över till Sari Karlsson, Forum Sydost

Benny Jönsson, Gothia Forum

Detta dokument är framtaget och kvalitetssäkrat av Kliniska Studier Sverige.

Vi utvecklar och erbjuder stöd för kliniska studier i hälso- och sjukvården.
Stödet vi erbjuder ger goda förutsättningar för kliniska studier av hög kvalitet.

Innehåll

Sammanfattning	2
Bakgrund.....	3
Genomförande/Metod	4
Resultat.....	5
Rekommendationer	6
Validering av digitala system i kliniska studier	6
Säkerhet	6
Säker överföring av känsliga personuppgifter.....	7
Trial master file	7
DM-arbetsgrupp.....	7
Samordning av EDC på nationell nivå	8
Referenser	8
Bilagor.....	8

Sammanfattning

Elektroniska system speciellt utformade för insamling av data i kliniska studier, så kallade *eletronic data capture-systems* (EDC), erbjuder goda möjligheter till bra kvalitet och effektivt resursutnyttjande. Samtliga noder inom Kliniska Studier Sverige erbjuder tjänster runt datahantering för kliniska studier i varierande grad. Det kan handla om att tillhandahålla ett EDC där forskaren själv får administratörsrättigheter för att konstruera sina insamlingsformulär – *electronic case report forms* (eCRF) – till att bygga eCRF och struktur för hela studien och tillhandahålla dokumentation runt datahantering. Det vanligast förekommande eCRF-systemet/EDC inom akademiskt driven forskning inom noderna är REDCap®. Systemet tillhandahålls vid samtliga noder, men enligt olika principer.

Huvudsyftet med detta projekt var: a) att ta fram mallar som ska vara till stöd och hjälp för att kunna producera data av hög kvalitet i en klinisk studie; och b) att hitta former för att utveckla och dela *best-practice* vad gäller eCRF-system och datahantering inom nodsamverkan. Målet är att förbättra och tillhandahålla resurseffektiva processer och EDC-system för klinisk forskning för alla professioner på alla nivåer.

Konkret har projektgruppen tagit fram ett antal mallar och underlag – till exempel mallar för: Standard operating procedure (SOP) respektive Data management plan (DMP) vid användning av eCRF i kliniska studier samt mallar för instrument i REDCap®. Det är värt att understryka att trots att det finns många års samlad erfarenhet bakom dessa så går det aldrig att göra en mall som är så allmängiltig så den inte måste anpassas till sitt tänkta syfte. Detta kräver – utöver kunskap om den specifika studien – även god erfarenhet och ett öga för detaljer. Därav har projektgruppen några medskick till alla som avser att använda mallarna: Vi uppmuntrar alla att använda dessa mallar. Dock måste användaren så klart tänka själv och vid behov anpassa dessa till den aktuella studien. Vid minsta tveksamhet förordar vi att man tar hjälp, antingen från Kliniska Studier Sverige eller från erfarna kollegor.

Projektgruppen har bestått av representanter från fem av sex noder med god erfarenhet av att konstruera eCRF för kliniska studier. Arbetet har bedrivits i form av arbetsmöten under 2023–2024 och tre tvådagars workshops. Underlagen som tagits fram har varit på remiss till grupper som bedömts kunna tillföra viktiga aspekter som: QA-gruppen inom Kliniska Studier Sverige, det informella datahanteringsnätverket i Sverige samt på intern remiss inom respektive deltagande nod.

Projektet föreslår bland annat att det upprättas en DM-arbetsgrupp inom Kliniska Studier Sverige. Företrädesvis med en representant från respektive nod. Gruppen kan sedan prioritera bland de förslag som formulerats i denna projektrapport och även ta sig an frågor som ofrånkomligen kommer att dyka upp vid horisonten.

Bakgrund

2017/2018 genomfördes projektet "Nationellt EDC-system, insamling och lagring av data och nationell randomiseringstjänst"¹. "Syftet med projektet var att undersöka möjligheter och förutsättningar för ett nationellt EDC-system och en central randomiseringsfunktion för akademiska kliniska studier. Projektets uppdrag var även att "inventera förutsättningarna för tänkbara driftsformer."

Rekommendationer

- En utvecklingsatsning för datahantering i kliniska studier initieras.
- Gemensam definition av datahantering i kliniska studier.
- Gemensamma grunddokument t.ex. SOP och DMP.
- Ett nationellt utbildnings- och informationsmaterial.
- DMP bör skrivas i alla kliniska studier.

Rekommendation

- Ett nätverk för datahantering i kliniska studier etableras.

Figur 1, Några av de förslag som var utkomsten av utvecklingsprojektet Nationellt EDC-system, insamling och lagring av data och nationell randomiseringstjänst 2017-2018 inom Kliniska Studier Sverige.

Projektet tog fram ett antal rekommendationer, bland annat föreslogs etablering av ett nätverk för datahantering och att skapa en "grundnivå" för datahanteringstjänster på samtliga noder. Sex år senare erbjuder alla noder inom KSS stöd för insamling av forskningsdata genom elektroniska datainsamlingsverktyg (eCRF). De flesta har eCRF-systemet REDCap[®].²

Varje nod har tagit fram egna styrdokument och mallar. Det finns även olika nivåer av IT-support i regionerna, vilket leder till att kraven vid användandet av eCRF-system skiljer sig mellan noderna. För att säkerställa att forskare i

¹ Nationellt EDC-system, insamling och lagring av data och nationell randomiseringstjänst, utvecklingsatsning Kliniska Studier Sverige, 2018-05-02 (08)

² [REDCap \(projectredcap.org\)](https://projectredcap.org)

Sverige har tillgång till ett datainsamlingsystem med bästa möjliga förutsättningar, behöver vi ha en organisation för samordning av användandet av eCRF-system och som kan driva arbetet med att ta fram styrdokument/mallar.

Det finns även ett inofficiellt (och öppet) datahanteringsnätverk där representanter från noderna och några universitet träffas för diskussion av aktuella frågor.

Det aktuella projektet "Nationell samverkan kring användning av elektroniska datainsamlingsverktyg (eCRF-system)" faller in i Kliniska Studier Sveriges strategiska mål att erbjuda en forskningsinfrastruktur inom hälso- och sjukvården som stärker förutsättningarna för forskare och Life-science företag att genomföra fler kliniska studier av hög kvalitet. REDCap® erbjuds dock generellt inte till Life-science-företag från noderna eftersom de licenser som idag finns inom noderna endast får användas för icke-kommersiella studier eller syften.

Genomförande/Metod

Projektgruppen har jobbat genom att hålla arbetsmöten och tre workshops. Däremellan har arbete utförts enskilt eller i mindre arbetsgrupper. Underlag har även skickats för påseende och kommentarer har begärts från olika expertgrupper, till exempel har SOP-mallen varit på två remissrundor till arbetsgruppen för QA inom Kliniska Studier Sverige för granskning mot regulatoriska krav.

Följande arbetsmoment har genomförts inom ramen för projektet:

1. Kartläggning av användandet av eCRF-system
 - a. Vilka system används inom noderna och används det i samarbete med ett lärosäte?
 - b. Vilka andra organisationer i Sverige använder REDCap® och ska dessa involveras i KSS utvecklingsinsatsning?
 - c. Vilka rutiner finns på de olika noderna?
 - d. Vilka mallar finns framtagna kring datainsamling med eCRF?
 - e. Vilken IT support kring eCRF system har de olika noder/regionerna?
2. Riskanalys
 - a. Vilka vinster finns vid användandet av eCRF?
 - b. Vilka risker finns vid användandet av eCRF-system?
 - c. Vilka krav ska uppfyllas för en säker datainsamling i eCRF-system?
3. Avgränsning av fortsatt arbete
 - a. Vilka ramverk finns och ska finnas?

- b. Vilka gemensamma styrdokument och mallar ska finnas?
 - c. Behövs andra dokument?
 - d. Diskussion kring gemensam supportfunktion/organisation för implementering, uppdatering och utveckling av eCRF-system som REDCap®.
4. Framtagning av gemensamma ramverk, styrdokument och mallar.
 5. Eventuellt utvärdering av möjligheten till att ha en gemensam supportfunktion för implementering, uppdatering och utveckling av eCRF-system
 6. Projektrapport

Projektgruppen bestod av en projektledare och en representant från fem av sex noder. Forum Mellansverige har tyvärr inte haft någon representant i projektet sedan juni 2023.

Resultat

Projektet har tagit fram mallar som kan användas som verktyg och bör vara fritt tillgängliga. Dessa bygger på den samlade erfarenheten från flera individer som jobbar med datahantering i kliniska studier.

De mallar som tagits fram inom projektet kommer att vara tillgängliga för nedladdning via Kliniska Studier Sveriges webbplats (kliniskastudier.se – sök på mallar). Arbetsmaterial och projektrapport kommer att finnas på Navet (projekt: Nationell Utvecklingsstrategi eCRF).

Projektgruppen beslutade för språk för respektive underlag utifrån behov av att kunna visa och eventuellt dela underlagen internationellt. Sålunda är instrumentmallar respektive Data Management Plan (DMP) på engelska och övriga underlag på svenska.

Gällande instrumentmallarna gjordes en avgränsning över vilka som skulle tas med utifrån den samlade erfarenheten i gruppen över vilka instrument som behövs i de flesta kliniska studier.

Följande underlag finns framtagna:

På engelska

- Generisk mall för hantering av data i ett eCRF vid genomförande av en klinisk studie, så kallad Datamanagement Plan (DMP)
- Mallar för eCRF-instrument i REDCap®
 - Medical History
 - Laboratory

- Concomitant Medication
- Adverse Event
- Study Termination
- Protocol Deviation

På svenska

- Generisk mall för Standard Operating Procedure (SOP) – Framtagande av eCRF
- Generisk mall för inmatningsinstruktion (Data Entry Instruction, DEI) i REDCap®
- Mall för validering av eCRF; för utförare respektive beställare

Rekommendationer

Nedan listas – utan inbördes prioritering – frågor som diskuterats under projektets gång och som projektgruppen ser att det vore angeläget att arbeta vidare med inom Kliniska Studier Sverige.

Validering av digitala system i kliniska studier

Validering av digitala/elektroniska system som används i kliniska prövningar och sponsors ansvar har aktualiserats i och med att EMA publicerat guidelines³ (och även ICH GCP samt ISO-standarderna). Vi anser att Kliniska Studier Sverige bör ta fram och besluta om gemensam ståndpunkt avseende validering av REDCap®. Ett lämpligt första steg kan vara det förslag om en workshop som Arbetsgruppen för QA-frågor inom Kliniska Studier Sverige framfört.

Säkerhet

Digital säkerhet är en mycket omfattande fråga. Och denna är till viss del beroende av den IT-infrastruktur som tillhandahålls inom regionerna. Oaktat det så går det att delvis säkerställa säkerheten på ett "processuellt" plan. Det handlar till exempel om pseudonymisering av forskningsdata, god kontroll på behörigheter i systemen och snabb spridning av information om kritiska säkerhetsbrister och hur man kan hantera dem. Här blir det dock avgörande att kunna balansera behovet av säkerhet mot behovet av användbara system för inmatning av klinisk data i studier annars riskerar vi en återgång till betydligt sämre alternativ.

³ Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials, EMA/INS/GCP/112288/2023

Säker överföring av känsliga personuppgifter

Verka för ett konsensusbeslut om användande av en godkänd teknisk lösning för överföring av känsliga personuppgifter, t ex 7-zip kryptering.

Trial master file

En nationell funktion för elektroniska trial master file/prövarpräm. Tanken är att utvärdera möjligheten till någon form av digitalt system som kan användas av akademiska prövare för att hantera och dela innehållet i prövarpärm med behöriga användare.

DM-arbetsgrupp

När det gäller eCRF så finns en hel del dokumentation för kvalitetssäkring i studierna. En central del av utkomsten av detta projekt har varit att ta fram gemensamma mallar för att öka harmoniseringen mellan noderna. Dessa mallar kommer dock behöva uppdateras med jämna mellanrum. Vi rekommenderar att en DM-arbetsgrupp inrättas, som bland annat kan arbeta med att vidareutveckla mallarna och fortsätta arbeta mot en ökad harmonisering av arbetet med eCRF. Gruppen bör bestå av en representant från varje nod. Gruppen bör ha till specifik uppgift att sprida viktig information om REDCap® inom nod-systemet. Det är även lämpligt att gruppen bör ha en uttalad expertfunktion. Detta för att säkerställa så adekvata resurser kan läggas på utbildning och omvärldsbevakning.

Tanken är att DM-arbetsgruppen själv ska kunna identifiera aktuella frågor som behöver belysas – givetvis i dialog med övriga intressenter inom nod-systemet. När det gäller resurser så ser vi att det i första hand ska rymmas inom "det dagliga" arbetet. En utsedd person får i uppgift att driva gruppen och denna uppgift roterar årsvis. Under Q3 2024-Q2 2025 kommer Forum Söder att ha detta ansvar. Resursåtgång ska vara upp till 10% av FTE. Arbetssättet utvärderas om ett år (Q3 2025).

- DM-arbetsgruppen kan dessutom bestämma att äska tid från Kliniska Studier Sverige för specifika uppgifter – till exempel rörande:
 - att hålla en workshop för att belysa en specifik fråga
 - ta fram underlag för en specifik process
 - ta fram instruktionsfilm om REDCap® för inmatning
 - arbeta fram rekommendationer/best-practices för element i REDCap®, till exempel rekommendation på att införa

- skraddarsydda *data quality* algoritmer i studien,
monitoreringsinstrument, etcetera
- Uppdatera REDCap®-instrument för AE-registrering och rapportering. Både för läkemedel och medicinteknik
 - ta fram gemensam process för signering i REDCap®
 - ta fram checklista för stängning av eCRF
 - uppdatera mallar från detta projekt.

Det är även centralt att gruppen kommunicerar med andra relevanta grupper inom nod-nätverket för identifiera frågor som kan lösas av DM-arbetsgruppen.

Samordning av EDC på nationell nivå

I det "ursprungliga" EDC-projektet⁴ var ingångsvärdet att undersöka möjligheten till ett gemensamt system för datahantering i kliniska studier. Det framkom relativt omgående att det inte var möjligt med nuvarande organisatoriska struktur i Sverige. Det finns dock alltså mycket att vinna på om man kan upprätta en samordnande funktion för att tillhandahålla elektroniska system (EDC) för insamling av data i kliniska studier. Slutligen kan sålunda en vision för framtiden mycket väl innefatta upprättandet av ett centralt administrerat EDC som är tillgängligt för alla forskare i Sverige.

Referenser

- [REDCap \(projectredcap.org\)](https://projectredcap.org)
- Nationellt EDC-system, insamling och lagring av data och nationell randomiseringstjänst, utvecklingssatsning Kliniska Studier Sverige, 2018-05-02 (08)
- Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials, EMA/INS/GCP/112288/2023
- ICH guideline for good clinical practice E6

Bilagor

Mallar:

- Standard operating procedure, SOP, på svenska
- Datamanagement plan eCRF, DMP eCRF, på engelska
- Inmatningsinstruktion, *Data Entry Instruction DEI*, på svenska

⁴ Nationellt EDC-system, insamling och lagring av data och nationell randomiseringstjänst, utvecklingssatsning Kliniska Studier Sverige, 2018-05-02 (08)

- Validering av instrument (eCRF) för insamling av data i klinisk studie, på svenska
- Godkännande av instrument (eCRF) för insamling av data i klinisk studie – user acceptance test (UAT)
- Instrument, samtliga på engelska
 - Medical history
 - Laboratory
 - Concomitant medication
 - Adverse Event (AE)
 - Study termination
 - Protocol Deviation