

Teknisk vägledning för registerbaserade randomiserade kliniska studier (R-RCT)

Mall för teknisk vägledning för produktägaren.

Innehåll

1. Instruktion	3
2. Om lösningsförslaget	3
2.1. Om studien som registerbaserad randomiserad studie	3
2.2. Syfte	3
2.3. Definitioner och förkortningar	3
3. Studiedesign	3
3.1. Regulatoriska krav på studien	4
3.2. Kommentarer till studiedesignen	4
3.3. Riskfaktorer	4
4. Kommersiella intressen	5
5. Konflikter med andra studier inom registret	5
5.1. Pågående observationsstudier i registret	5
5.2. Pågående randomiserade studier i registret	5
6. Studiens påverkan på registret	5
6.1. Förändringar av innehåll	5
6.2. Processer och rutiner	6
7. Teknisk lösning/studieapplikation	6
7.1. Allmänt	6
7.2. Validering och dokumentation	7
7.3. Gränssnittsskisser	7
7.4. Identifikation	7
7.4.1. Screening log (Screened subject)	7
7.4.2. Studiedeltagare (Study subject)	7
7.4.3. Prövare	7
7.4.4. Användare	7
7.4.5. Klinik	7
7.5. Screening och randomisering	8
7.5.1. Screening	8
7.6. Studiedatabas	10
7.6.1. Randomiseringslistor	10
7.6.2. Trigger points för data capture	10
7.6.3. Samkörningar	10

7.7.	Audit trail och åtkomst.....	10
7.7.1.	Screening, Subject Log och Sites (kliniker)	10
7.7.2.	Mellanlagring av studiedata.....	11
7.7.3.	EDC	11
8.	Monitorering.....	11
9.	Studiens behov av rapportering	11
9.1.	Standardrapporter.....	11
9.2.	Säkerhet och validering	11
10.	Tillgänglighet.....	11
10.1.	Tillgänglighetsmålsättning.....	11
10.2.	Studiepåverkan vid driftsavbrott	12
10.3.	Planering och avisering av planerade driftsavbrott	12
11.	Kostnadsuppskattning.....	12

1. Instruktion

Det tekniska lösningsförslaget syftar till att vara ett stöd vid planering och genomförande av en R-RCT. Dokumentet vänder sig till ansvarig teknisk projektledare/produktägare. Det tekniska lösningsförslaget bör vara ifyllt inför implementering av studien. Arbetet bör ske i dialog mellan kontaktperson för studien, ansvarig forskare/ansvarig prövare, systemutvecklare, produktägare och registerhållare.

2. Om lösningsförslaget

[Beskriv det uppdrag för vilket lösningsförslag tas fram. Av beskrivningen bör framgå: Vem som är beställare av lösningsförslaget, studiens titel, studieprotokollet, vem som är forskningshuvudman/sponsor för den och vem som är ansvarig forskare/ansvarig prövare.]

2.1. Om studien som registerbaserad randomiserad studie

[Beskriv studiens övergripande syfte, omfattning och tidplan.

Beskriv vilket/vilka register som berörs av studien.

Beskriv målsättningen med att använda registret/registren för att genomföra studien.

Beskriv viktiga antaganden och förutsättningar för studien. (Är registret en förutsättning för studiens genomförande? Är studien förankrad med registrets styrgrupp och hur ser man på eventuell påverkan av studien på registret?)]

2.2. Syfte

[Beskriv syftet med dokumentet och vilka frågor som adresseras i det.]

2.3. Definitioner och förkortningar

RCT	Randomised Clinical Trial
R-RCT	Registry-based Randomised Clinical Trial
EDC	Electronic Data Collection. Avser system för hantering av studiedata.
eCRF	Electronic Case Report Form. System som visar formulär för datainsamling

3. Studiedesign

[Beskriv studiens design. Frågor som ska besvaras av beskrivningen:

- Studiens huvudsakliga frågeställning
- Hur randomisering ska göras (när och mellan vad)
- Viktiga förutsättningar för inkludering och randomisering

- Eventuell stratifiering i randomiseringen
- Studiens primära utfallsmått
- Eventuella samkörningar
- Planerade sidostudier
- Tider för studien, antal kliniker och planerat antal deltagare]

3.1. Regulatoriska krav på studien

[Beskriv översiktligt vilka regulatoriska krav som studien faller under. Normalt är det lagar om forskningsetik, personuppgiftshantering samt offentlighets- och sekretesslagstiftning som alltid är berörda.]

Om studien innefattar läkemedel eller medicintekniska produkter krävs även ett prövningstillstånd från Läkemedelsverket. Studien behöver då även följa det övergripande ramverk som kallas "god klinisk sed" (eller GCP för Good Clinical Practice). För läkemedelsprövningar finns detta beskrivet i ICH-GCP och för prövningar av medicintekniska produkter ISO 14155:2020.

[Beskriv även om det ingår särskilda delar av den tekniska lösningen som produktägaren och systemutvecklaren behöver vara observanta på gällande hantering av personuppgifter i sin del av uppdraget.]

3.2. Kommentarer till studiedesignen

[Beskriv studiens design i perspektiv av design av R-RCT. Olika studier har baserat på sin design olika lämplighet för att genomföras som R-RCT.]

Olika register har olika förutsättningar att erbjuda funktioner i en R-RCT. Det är exempelvis viktigt att personal använder registret i sådan utsträckning att det finns en relevant mängd kliniskt verksamma som kan göra det till sitt arbetsverktyg i studien. (Många register används genom ombud som i efterhand registrerar data från lokala dokumentationssystem, detta är ett hinder i R-RCT-sammanhang.)

[Belys hur förutsättningarna ser ut i praktiken för det aktuella registret och deras användare. Finns något som behöver utvecklas eller ändras?]

[Kommentera gärna om det finns särskilda risker i studiedesign eller implementation som behöver hanteras när systemen för studien byggs eller anpassas.]

3.3. Riskfaktorer

[Lista de primära risker man kan se för studiens genomförande, även de som inte har med den tekniska lösningen att göra. Eventuellt kan man underlätta svårigheter för studiens genomförande med ett systemstöd tex en fristående studieapplikation. Administrativa verktyg för klinikerna kan vara enklare att bygga som en del av ett befintligt register och visa sig nödvändiga för personalen som rekryterar eller hanterar deltagare. Om studien klassas som en prövning och därmed faller under GCP är valideringen ett krav. Då görs en riskanalys och då kan man här hänvisas till den.]

4. Kommersiella intressen

[Redogör för studiens finansiering. Beskriv särskilt ifall det finns kommersiella aktörer med direkta eller indirekta intressen av studiens genomförande eller resultat.]

5. Konflikter med andra studier inom registret

[Beskriv centrala egenskaper för studien som gör deltagande i andra studier problematiska.]

5.1. Pågående observationsstudier i registret

[Om det i registret pågår observationsstudier bör dessa granskas för att se om den tänkta R-RCT studien hamnar i konflikt med observationsstudiens mål. I sådana fall måste kontakt tas med berörd kontaktperson för studien och lämplig åtgärd överenskommas.]

5.2. Pågående randomiserade studier i registret

[Redogör för eventuella andra prospektiva randomiserade studier som genomförs i registret och för om deltagande i dessa ska betraktas som exklusionsgrundande i aktuell studie.]

6. Studiens påverkan på registret

[Att införa en studie som en del av ett befintligt register kan komma att påverka registret sätt som registerhållaren inte nödvändigtvis ser vid en första anblick. Därför är det viktigt att redogöra för de förväntningar studien har på registrets funktion och dess förvaltning under studietiden.

En viktig aspekt att redogöra för är även vilken typ av exponering som studien önskar i registret. Det är av lag självklart att användaren måste göras införstådd med vad, vart och när denne skickar data, så att det finns en tydlig avsikt bakom varje överföring. Deltagande i studien förutsätter informerat samtycke och det får inte råda någon som helst risk att personal oavsiktligt inkluderar eller överför uppgifter om patienters vård till en studie. Därför är det viktigt att redogöra för vilka förväntningar som finns på arbetsverktyg för den personal som arbetar i berört register.

Med arbetsverktyg avses här olika funktioner som utvecklas för administrationen av deltagare. Det kan röra sig om påminnefunktioner, arbetslistor, meddelandefunktioner, statistik eller liknande. Observationer noterade i 4.2 kan vara intressanta att kommentera som systemförslag.]

6.1. Förändringar av innehåll

En annan aspekt är den att de uppgifter som studien samlar in sällan har möjlighet att omdefinieras under studietidens gång. Efter som det primära användningsområdet för kvalitetsregister inte är forskning så kan förändringar av registrets innehåll ske under

studietiden. Det innebär att en R-RCT inte kan begära att låsa registret vid befintliga variabeldefinitioner över studietiden. Det är därför viktigt att kartlägga planerade förändringar av registret under studietiden så att det inte blir en eventuell överraskning (och en konflikt) i ett senare skede.

[Redogör för eventuella planerade förändringar i registret under studietiden]

Utöver enskilda variablers definitioner och svarsalternativ kan även mer abstrakta designförändringar påverka en studie under dess genomförande. Exempelvis kan ordningen på hur frågor ställs, uppdelning i olika formulär med mera påverka insamling till studien. [Beskriv vilka egenskaper hos registret som är viktiga att bevara och vilken konsekvens olika typer av förändringar kan få.]

Målet för stycket är att förtydliga för alla inblandade parter vilken påverkan som studien har på registrets förändringsprocess och vad studien förväntar sig för återkoppling inför eventuella förändringar under studiens gång.]

6.2. Processer och rutiner

Utöver den tekniska lösningens/studieapplikationens konkreta utformning kan det finnas förhållanden kring vårdens processer relativt insamlingen av data som kan vara intressanta att uppmärksamma. Det kan finnas behov av uppföljningar som inte regelmässigt görs, eller beställning av prover som bara motiveras av studien.

[Beskriv vilka förutsättningar som råder för befintliga vårdprocesser, hur dessa påverkas av studiens genomförande och ifall det finns särskilda behov av systemstöd för berörd personal. Särskilt viktigt är att uppmärksamma om det finns skillnader mellan etablerad praxis och studiens behov.]

7. Teknisk lösning/studieapplikation

[Detta kapitel beskriver i större detalj hur den tekniska lösningen/studieapplikationen kan implementeras praktiskt, vilka system som ansvarar för vilka funktioner och vilka egenskaper som är nödvändiga för system och kommunikationen mellan dem.

7.1. Allmänt

[En övergripande beskrivning av tänkt tekniskt lösnings/studieapplikations uppbyggnad och arkitektur. Bör beskriva vilka system som är delaktiga i lösningen och hur dessa kommunicerar.

Bra att understödja med illustrationer som visar system och interaktioner.

Viktigt att beskriva vilka funktioner som ska finnas i vilka system och identifiera utvecklingsbehov i alla system.

7.2. Validering och dokumentation

[Beskriv vilka system och vilka delar av dem som ska valideras. Beskriv de centrala funktioner som måste säkerställas och hur dessa ska valideras.

Beskriv även vilken systemdokumentation som ska tas fram, exempelvis över implementation, förvaltning, valideringar och liknande. Manualer och instruktioner till användare som behöver författas.]

7.3. Gränssnittsskisser

[Illustrera den tekniska lösningen/studieapplikationen och informationsflöden genom exempel på användargränssnitt, faktiska eller tänkta. Syftet är att det ska framgå hur användarinteraktionen möter studiens krav så att man även i framtiden vet hur det såg ut när användarna besvarat frågor.]

7.4. Identifikation

[Eftersom en R-RCT med nödvändighet innebär att flera system måste samverka i en process som berör gemensamma deltagare och aktörer, är det av vikt att man definierar hur dessa identifieras så att alla använder samma princip.]

7.4.1. Screening log (Screened subject)

[Beskriv hur personer som screenats men inte inkluderats dokumenteras (i screening log).]

7.4.2. Studiedeltagare (Study subject)

[Beskriv hur studiedeltagare dokumenteras. Beskriv även principen för hur randomiseringsnummer delas ut.]

7.4.3. Prövare

[Prövare är ansvarig för inkluderingen av en deltagare. Beskriv hur prövare identifieras i systemen.]

7.4.4. Användare

[Beskriv vilka övriga användare och roller som finns i studien samt hur dessa identifieras och vad av deras aktiviteter som loggas.]

7.4.5. Klinik

[Beskriv hur kliniker identifieras.]

7.5. Screening och randomisering

[Detta kapitel beskriver i detalj hur processen kring screening och inkludering av deltagare går till. Detta är ett för studiens genomförande mycket viktigt moment som helt kan avgöra om insamlad data kan användas för studiens ändamål då det annars kan vara svårt att förklara eventuell bias. Det är därför viktigt att tänka på att dokumentationen i bästa fall även ska kunna användas för att förstå utfall när studien inte fortlöper som man förväntat sig.]

7.5.1. Screening

[Screening är den del i processen där en patient utvärderas för deltagande i studien, det vill säga det moment där man samlat verifierar studiens inklusions- och exklusionskriterier. Selektion av relevanta patienter samt stöd för screening är ett område där ett befintligt register eller teknisk lösning/studieapplikation kan erbjuda ett kraftfullt verktyg för en studie. Det är dock centralt att screeningen utformas så att det är tydligt för användaren att det är en screening för studien och att uttalat samtycke är en förutsättning för inkludering. Beskriv på vilket vis screening går till, hur registret implementerar användarinteraktionen. Förutom de centrala villkoren för inkludering är det även viktigt att definiera vilken information som ska samlas i screeninglog om de som exkluderas.]

Pre-screeningkriterier

[Definiera kriterier för vilka patienter screeningverktyget skall göras aktivt (är inte alltid tydligt definierat i studieprotokollet). Detta är i princip i vilka situationer man vill att användaren av registret eller den tekniska lösningen/studieapplikationen ska uppmärksammas på att en viss patient är aktuell att genomföra en screening på.]

Inklusionskriterier

[Beskriv inklusionskriterier, som alltid finns i studieprotokollet och beskriv ifall det finns logiska flöden för hur kriterierna etableras. Ofta finns relationer mellan kriterier som kan göra det meningsfullt att utforma verktyget med en viss ordning.]

Definiera gärna de texter som prövare ser vid inkludering, då dessa är viktiga av legala skäl.]

Samtycke

[Deltagarnas samtycke är av yttersta vikt att hantera korrekt. Formulera exakt den text som deltagaren skall mötas av inför frågan om sitt samtycke. Beskriv gärna om det finns några särskilda rutiner kring hantering av samtycke (kan i vissa fall av praktiska skäl inhämtas muntligt exempelvis).]

Randomisering

[Beskriv hur randomiseringen går till tekniskt. Vilket system ansvarar för randomisering? Hur ser stratifiering eller andra fördelningsprinciper ut mellan studiens olika behandlingsalternativ?

Hantering av informerat samtycke

[Beskriv hur samtycke hanteras praktiskt och i vilken utsträckning det finns ett systemstöd för administrativa funktioner.]

Hantering av lost-to-follow-up

[Bortfall är en viktig aspekt att hantera i studier. Beskriv vilka typer av bortfall som förväntas och hur dessa hanteras praktiskt och tekniskt.]

Hantering av ändring av registerdata

[En specifik egenskap med R-RCT:er är att man i studien hämtar data från ett register som även används för andra ändamål än studien. Därtill är de flesta register förhållandevis enkelt uppbyggda och saknar spårning av ändringar. Det finns då ingen direkt markering av vilket tillstånd data befinner sig i utan det kan rentav vara praxis att enheter i efterhand kvalitetskontrollerar och uppdaterar sina uppgifter i registret.

För studien innebär detta att man måste bestämma en strategi för hur man ser på ändringar i källsystemet. Beskriv hur studien förväntar sig att ändringsrutiner i registret ska avspeglar sig i studien (ska man låsa data i registret, eller ha en separat teknisk lösning/studieapplikation).]

Hantering av patients utträde ur registret

[Precis som en deltagare i en studie har en deltagare i ett kvalitetsregister rätten att avsäga sitt fortsatta deltagande, alltså att återkalla sitt samtycke till personuppgiftshanteringen. Skillnaden är dock att där en studie har rätten att bibehålla redan insamlad data måste uppgifter i ett kvalitetsregister utplånas i sin helhet.

Beskriv rutinen för hur man hanterar situationen att en patient återkallar sitt samtycke till deltagande ur registret och vilka konsekvenser det får för fortsatt uppföljning av deltagaren i studien.]

Hantering av patient som avsäger sig vidare deltagande i studien

[Beskriv rutin för hur man hanterar fall där en deltagare återkallar sitt samtycke till fortsatt deltagande i studien. Bör inkludera beskrivning av hur det påverkar funktioner i

registret och om detta ska anpassas för att göra strykningar från planerade uppföljningar med mera.]

Hantering av patient som blivit felaktigt inkluderad

[Beskriv hur studien hanterar felaktiga inklusioner. Principiell lösning ur ett forskningsperspektiv ska beskrivas i studieprotokollet, men de tekniska och praktiska konsekvenserna ska beskrivas här. Vilka rutiner ska upprättas och vilka funktioner behöver användas eller byggas i register och andra system?]

7.6. Studiedatabas

[Detta avsnitt beskriver uppbyggnad av studiens databas. Emedan studier kan ha omfattande listor av variabler är det lämpligt att ha detaljerna i en bilaga men beskrivningen här bör täcka den övergripande strukturen i databasen. Ett entitetsdiagram kan vara bra för förståelsen.

Dokumentationen bör i detalj lista de variabler som studien samlar in och vilka relationer som finns mellan olika informationsmängder.]

7.6.1. Randomiseringslistor

[Beskriv hur randomiseringslistor tas fram, stratifiering och relation till klinik. Hur ID är uppbyggt bör även nämnas.]

7.6.2. Trigger points för data capture

[Beskriv de händelser som genererar överföringar av uppgifter till studiedatabas. Det finns ett par uppenbara i samband med randomisering men man bör även beskriva hur man ser att data överförs fortlöpande till studien eller om man väntar sig att överföra vid avslut.]

7.6.3. Samkörningar

[Beskriv eventuella samkörningar som planeras. Med vilka register, när och hur länkning görs.]

7.7. Audit trail och åtkomst

[Avsnittet beskriver krav på audit trail för olika delsystem under studien.]

7.7.1. Screening, Subject Log och Sites (kliniker)

[Beskriv hur ändringar till dessa är möjliga och vad som i så fall loggas och spåras. Detta avsnitt handlar om dokumentation av beslut om hur korrigeringar av studiedata genomförs, inte ändringar i studiens uppsättning av variabler.]

7.7.2. Mellanlagring av studiedata

[Beskriv vilka som har åtkomst till eventuella mellanlager av information och hur ändringar loggas.]

7.7.3. EDC

[För studier som använder ett externt EDC, beskriv hur åtkomst är reglerad och hur spårning är uppbyggd i EDC.]

8. Monitorering

[Hur monitorering ska genomföras framgår av studieprotokollet och monitoreringsplanen. En R-RCT kan ha specifika utmaningar i det att uppgifter kan samlas från flera källor som har varierande kvalitet. Det är därför viktigt att man i förväg belyser hur man värderar de olika källorna i förhållande till varandra när man genomför monitorering.

I vissa fall kan det vara aktuellt att utveckla funktioner för att stödja monitoreringen i deltagande registers applikationer. Sådana behov samt förslag på teknisk lösning/studieapplikation bör presenteras här.]

9. Studiens behov av rapportering

[Beskriver eventuella rapporter som ska kunna tas fram under studiens genomförande.]

9.1. Standardrapporter

[Beskriv rapporter som ska finnas för studieadministrationen och för sites. Typiskt brukar det innefatta:

- Inklusionslägesrapport
- Screening Log för site
- Subject Log för site
- Subject Log för studie]

9.2. Säkerhet och validering

[Beskriv rapport- och statistikfunktioner som ska finnas för säkerhetskommitté, för adjudicering och för monitorering.]

10. Tillgänglighet

10.1. Tillgänglighetsmålsättning

[Beskriv målsättning för tillgänglighet.]

10.2. Studiepåverkan vid driftsavbrott

[Beskriv hur studien påverkas vid ett driftsavbrott och eventuella åtgärder som tas i samband med ett driftsavbrott.]

10.3. Planering och avisering av planerade driftsavbrott

[Beskriv hur planerade driftsavbrott ligger planerade och hur driftsavbrotten kommuniceras till berörda parter.]

11. Kostnadsuppskattning

[Om möjligt, ge en grov uppskattning av kostnader för att realisera lösningen.]