

R-RCT

Nationell rekommendation R-RCT

Mall Tekniskt lösningsförslag

Innehållsförteckning

1. Om lösningsförslaget	4
1.1. Om studien som registerbaserad randomiserad studie	4
1.2. Syfte	Error! Bookmark not defined.
1.3. Definitioner och förkortningar	4
1.4. Referenser	4
2. Studiedesign	4
2.1. Regulatoriska krav på studien	4
2.2. Kommentarer till studiedesignen	5
2.3. Riskfaktorer	5
3. Kommersiella intressen	5
4. Konflikter med andra studier inom registret	5
4.1. Pågående observationsstudier i registret.....	5
4.2. Pågående randomiserade studier i registret	5
4.3. Studiens påverkan på framtida studier	6
5. Studiens påverkan på registret	6
5.1. Förändringar av innehåll	6
5.2. Processer och rutiner	6
6. Teknisk lösning	7
6.1. Allmänt.....	7
6.2. Validering och dokumentation.....	7
6.3. Gränssnittsskisser.....	7
6.4. Identifikation.....	7
6.4.1. Screening log (Screened subject).....	7
6.4.2. Studiedeltagare (Study subject).....	7
6.4.3. Prövare	Error! Bookmark not defined.
6.4.4. Användare	7
6.4.5. Site	8
6.5. Screening och randomisering.....	9
6.5.1. Screening.....	9
<i>Pre-screeningkriterier</i>	9
<i>Inklusionskriterier</i>	9
<i>Samtycke</i>	9
<i>Randomisering</i>	9
<i>Hantering av informerat samtycke</i>	9
<i>Hantering av lost-to-follow-up</i>	10
<i>Hantering av ändring av registerdata</i>	10
<i>Hantering av patients utträde ur registret</i>	10
<i>Hantering av patient som avsäger sig vidare deltagande i studien</i>	10
<i>Hantering av patient som blivit felaktigt inkluderad</i>	10
6.6. Studiedatabas.....	10
6.6.1. Randomiseringslistor	10
6.6.2. Trigger points för data capture.....	11

6.6.3. Samkörningar	11
6.7. Audit trail och åtkomst	11
6.7.1. Screening, Subject Log och Sites	11
6.7.2. Mellanlagring av studiedata	11
6.7.3. EDC	11
7. Monitorering	11
8. Studiens behov av rapportering.....	11
8.1. Standardrapporter.....	11
8.2. Säkerhet och validering.....	12
9. Tillgänglighet.....	12
9.1. Tillgänglighetsmålsättning.....	12
9.2. Studiepåverkan vid driftsavbrott	12
9.3. Planering och avisering av planerade driftsavbrott.....	12
10. Kostnadsuppskattning	12

1. Om lösningsförslaget

Beskriv det uppdrag för vilket lösningsförslag tas fram. Av beskrivningen bör framgå:

Vem som är beställare av lösningsförslaget

Vad studien heter, vem som är sponsor för den och vem som är huvudprövare. Vilket protokoll som ligger till grund för lösningsförslaget.

1.1. 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?)]

1.2. Syfte

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

1.3. 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

1.4. Referenser

TFÖ_DOC	Dokumentet "Nationella riktlinjer – Teknisk och funktionell översikt"
UTV_DOC	Dokumentet "Nationella riktlinjer – Bilaga Utveckladokumentation"

2. 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 site och planerat antal deltagare

2.1. 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. Av särskilt intresse är huruvida studien klassas som en läkemedelsstudie eller av andra skäl faller in under ramverk för GCP. Beskriv även om det är särskilda delar av

system eller förvaltningsorganisationer som behöver vara observanta kring sin hantering av uppgifter i sin del av uppdraget.]

2.2. 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. Belys förutsättningarna att designa studien som en integrerad del i de tänkta system som ska involveras.

Det är även så att olika register har olika förutsättningar att erbjuda funktioner i en R-RCT. Det är exempelvis självklart 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 de aktuella systemen 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.]

2.3. Riskfaktorer

[Lista de primära risker man kan se för studiens genomförande, även de som inte har en direkt teknisk bärighet. Eventuellt kan man underlätta svårigheter för studiens genomförande med ett systemstöd i någon del. Administrativa verktyg för site kan vara enklare att bygga som en del av ett befintligt register och visa sig oombärliga för personalen som rekryterar eller hanterar deltagare. Om studien klassas som en läkemedelsprövning är valideringen ett krav. Då görs en riskanalys och då kan man här hänvisas till den.]

3. Kommersiella intressen

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

4. Konflikter med andra studier inom registret

[Beskriv centrala egenskaper för studien som gör deltagande i andra studier problematiska. Normalt vill man inte att en deltagare är med i andra studier där något behandlingsalternativ skulle kunna ha en effekt på de egna utfallsmåtten.]

4.1. Pågående observationsstudier i registret

[Observationsstudier påverkar sällan en prospektiv randomiserad studie negativt, men det omvända kan vara påtagligt. Om det i registret pågår observationsstudier bör dessa granskas för att se om den tänkta studien hamnar i konflikt med observationsstudiens mål. I sådana fall måste kontakt tas med berörd studieledning och lämplig åtgärd överenskommas.]

4.2. Pågående randomiserade studier i registret

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

4.3. Studiens påverkan på framtida studier

[Notera att deltagandet i den randomiserade studien kan ha en påverkan även på framtida registerstudier varför det är centralt att registrets förvaltning har en spårbarhet kring vilka registerdeltagare som deltagit i vilka studier. Det går givetvis inte att säga något om vad som kommer att orsaka problem i eventuella framtida studier, men man bör beskriva vilka egenskaper som kan påverkas av deltagande i studien så att en framtida studie vid analys enklare kan förhålla sig till studiens eventuella effekter på populationen.]

5. Studiens påverkan på registret

[Att införa en studie som en del av ett befintligt register kommer att få följdverkningar för registret som förvaltare av detta inte nödvändigtvis inser vid 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 påminnelsefunktioner, arbetslistor, meddelandefunktioner, statistik eller liknande. Observationer noterade i 4.2 kan vara intressanta att kommentera som systemförslag.]

5.1. Förändringar av innehåll

[En annan aspekt är den att de uppgifter som studien samlar in sällan har möjlighet att omdefinieras under studietidens gång. Det innebär att studien kommer att låsa registret vid befintliga variabeldefinitioner på ett sätt som registret kan vara ovan vid. Det är viktigt att detta är redogjort för i förväg så att det inte blir en överraskning (och en konflikt).

Utöver enskilda variabels 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 studien har på registrets förändringsprocess och vad studien förväntar sig för återkoppling inför eventuella förändringar under studiens gång.]

5.2. Processer och rutiner

[Utöver registerapplikationens 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.]

6. Teknisk lösning

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

Mer information om att praktiskt implementera en randomiserad klinisk studie med hjälp av publicerade verktyg återfinns i Teknisk och funktionell översikt. (TFÖ_DOC).]

6.1. Allmänt

[En övergripande beskrivning av tänkt lösnings 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.

Kapitel 5 i dokumentet Teknisk och funktionell översikt (TFÖ_DOC) beskriver i större detalj ett vanligt scenario och lämplig dokumentationsform.]

6.2. 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.]

6.3. Gränssnittsskisser

[Illustrera systemet 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.]

6.4. 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.]

6.4.1. Screening log (Screened subject)

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

6.4.2. Studiedeltagare (Study subject)

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

6.4.3. Prövare

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

6.4.4. Användare

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

6.4.5. Site

[Beskriv hur site identifieras.]

6.5. 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. I utvecklardokumentationen (dokumentet UTV_DOC) avsnitt 1.4, finns ingående dokumentation om hur den tekniska kommunikationen fungerar i samband med screening och inklusion.]

6.5.1. 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 liknande 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. Se även UTV_DOC 1.4.2.]

Pre-screeningkriterier

[Definiera kriterier för vilka patienter screeningverktyget skall göras aktivt (är inte alltid tydligt definierat i protokollet). Detta är i princip i vilka situationer man vill att användaren av registret eller motsvarande 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? Se även UTV_DOC avsnitt 1.4.3.]

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 avspeglade sig i studien (ska man låsa data i registret, ha en eskaleringsväg till studieadministrationen, löpande spegla uppdateringar, med mera).]

Hantering av patients utträde ur registret

[En deltagare i ett kvalitetsregister har precis som en deltagare i en studie rätten att avsäga sitt fortsatta deltagande, alltså att återkalla sitt samtycke till personuppgiftshandlingen. Skillnaden är dock att där en studie har rätten att bibehålla redan insamlad data så 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?]

6.6. 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 och kardinalitet mellan objekt i databasen. Ett entitetsdiagram kan vara bra för förståelsen.

API för att överföra studiedata beskrivs i UTV_DOC avsnitt 1.4.4, men dokumentationen bör i större detalj lista de variabler som studien samlar in och vilka relationer som finns mellan olika informationsmängder.]

6.6.1. Randomiseringslistor

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

6.6.2. 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.]

6.6.3. Samkörningar

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

6.7. Audit trail och åtkomst

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

6.7.1. Screening, Subject Log och Sites

[Beskriv hur ändringar till dessa är möjliga och vad som i så fall loggas och spåras. API beskrivs i utvecklardokumentationen (UTV_DOC) avsnitt 1.4. Detta avsnitt handlar om dokumentation av beslut om hur korrigeringar av studiedata genomförs, inte ändringar i studiens uppsättning av variabler.]

6.7.2. Mellanlagring av studiedata

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

6.7.3. EDC

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

7. 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 principiell lösning bör presenteras här.]

8. Studiens behov av rapportering

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

8.1. 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

]

8.2. Säkerhet och validering

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

9. Tillgänglighet

9.1. Tillgänglighetsmålsättning

[Beskriv målsättning för tillgänglighet.]

9.2. Studiepåverkan vid driftsavbrott

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

9.3. Planering och avisering av planerade driftsavbrott

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

10. Kostnadsuppskattning

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