

R-RCT

Nationell rekommendation R-RCT

Att använda INCA – En övergripande teknisk utredning

Innehållsförteckning

1 Att använda R-RCT i INCA	4
1.1 Bakgrund.....	4
1.2 Approach.....	Error! Bookmark not defined.
1.3 Vad är R-RCT	4
2 Domänrymden	5
2.1 Utformning	5
2.2 INCA	5
2.3 Brygga.....	5
2.4 R-RCT.....	5
2.5 EDC	6
2.6 eCRF	6
3 Föreslagen lösning	6
3.1 Utformning	6
3.1.1 Rapporterade utformningar	7
3.1.2 Administrativa utformningar.....	8
3.1.3 Tajming	9
3.1.4 Implementation.....	10
3.2 INCA(proxy)	11
3.3 Brygga.....	12
3.3.1 Single point of entry	13
3.3.2 Flexibilitet.....	14
4 Utvärdering av lösningar	14
4.1 BizTalk	14
4.2 Hooks.....	15
4.3 Proxy.....	15
5 API- och Parametermappning	16
5.1 Get Site.....	16
5.1.1 rrct_siteld	16
5.2 Screen a patient.....	16
5.2.1 rrct_patientId.....	17
5.2.2 rrct_sex.....	17
5.2.3 rrct_dateOfBirth.....	17
5.2.4 rrct__issuingEnt_instance	17
5.2.5 rrct_correlationId	17
5.2.6 rrct_investigatorId.....	17
5.2.7 rrct_serverDate	17

5.2.8	rrct_serverTime	17
5.2.9	rrct_timeZone	17
5.2.10	rrct_reasonNotIncluded	18
5.2.11	rrct_reasonNotIncludedDetail	18
5.3	Randomize patient	18
5.3.1	rrct_patientId	18
5.3.2	rrct_issuingEnt_country	18
5.3.3	Stratifieringsparametrar	18
5.4	Save Subject Study Data	19
5.4.1	rrct_register	19
5.4.2	item	19
6	Slutsats	19

1 Att använda R-RCT i INCA

1.1 Bakgrund

Forum Uppsala-Örebro med projektledningsstöd från Uppsala Clinical Research Center (UCR) genomförde projektet "Nationella riktlinjer för R-RCT" (registerbaserade randomiserade kliniska studier/registry-based randomised clinical trials) på uppdrag från Kliniska studier Sverige och Vetenskapsrådet. Inom ramen för projektet fick Registercentrum Norr (RCN) i november 2017 klartecken från Arbetsgruppen för Kvalitetsregister och INCA (AKI) att genomföra en övergripande teknisk utredning av om och hur det skulle vara möjligt att använda R-RCT i INCA.

Eftersom området registerbaserade kliniska studier är mycket stort kan några ord om utredningens begränsning vara motiverad. Det som genomförts är en övergripande teknisk utredning av hur R-RCT kan kopplas mot INCA. Det är inte en beskrivning av registerbaserade kliniska studier, R-RCT:s approach, juridik, GCP, implementation osv. En del av detta täcks av annan dokumentation inom R-RCT-projektet. Dokumentet förutsätter att läsaren har grundläggande kunskap om begrepp som används i INCA och R-RCT-projektet.

1.2 Tillvägagångssätt

R-RCT-projektet resulterade i en nationell rekommendation för genomförandet av R-RCT. Tekniskt manifesterar sig dessa i ett mjukvarusystem med ett antal API:er (application program interface) som fullföljer den tekniska delen av R-RCT-ramverket. Denna utredning söker svar på frågan om och hur INCA och R-RCT kan interagera genom att beskriva:

- Var R-RCT passar i INCAs systemstruktur
- Hur INCA kan möta R-RCT:s användarfall (API:er)
- Hur R-RCT kan använda INCAs autentisering, rättighetshantering och GUI.

Vi söker en modell där man från en INCA-utformning vid varje applicerbart tillfälle i ärendeflödet kan anropa rätt R-RCT-tjänst med rätt parametrar och med kontroll av att anropet är legitimt. Ett sådant system bör ur R-RCT:s synvinkel bete sig likadant som andra datakällor som i dag använder R-RCT, t.ex. UCR:s kvalitetsregister som innehåller studier.

Ansatsen har varit att hitta en lösning som kräver så små ändringar/tillägg i INCA som möjligt samtidigt som lösningen är enkel och håller hög säkerhetsstandard. Utredningen försöker hitta en nivå mellan att vara för abstrakt och för detaljerad. En viss detaljnivå har varit nödvändig för att relativt enkelt kunna beskriva koncept.

1.3 Vad är R-RCT

Med R-RCT menas i det här dokumentet den server som utgör kärnan i det tekniska ramverket för R-RCT. Det är ett fristående modulärt Javaprogram mot en SQL-databas. All kommunikation går via REST mot ett antal API:er. R-RCT har värde- och formatkontroll av inparametrar.

R-RCT är konstruerat att fungera som ett delsystem i ett större system. Där ansvarar R-RCT för studierelaterad funktionalitet medan UI, autentisering och rättigheter hanteras av andra delar av systemet.

Varje R-RCT har en uppsättning konfigurationsfiler som bland annat definierar tillåtet indata (format och värden). Varje R-RCT-server (kallad studieapplikation) kompileras utgående från konfigurationen och är unik för studien.

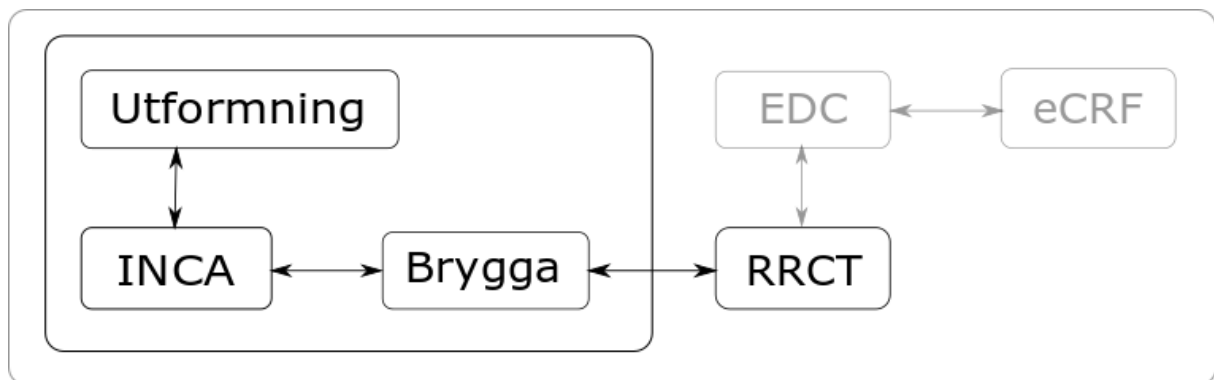
R-RCT har beroenden av två externa system: En databas och (om man så vill) ett EDC (Electronic Data Capture) system. I R-RCT ingår i dag databaskopplingar för MySQL och HSQLDB samt EDC-koppling till ClinCapture. R-RCT kommer också med en randomiseringsmodul som randomiserar ur en fördefinierad stratifierad lista.

Kodbasen innehåller en enklare demostudie och klientkod i Java. Det finns viss dokumentation till R-RCT-mjukvarusystemet i dokumentet "Nationell Rekommendation – Utveckeldokumentation" som också är den främsta källan till den här utredningen. Kodbasen är publicerad under Apache 2.0 licens (<http://www.apache.org/licenses/LICENSE-2.0>).

Det är viktigt att tänka på att R-RCT kräver sin egen hantering vid uppstart, drift och underhåll. Varje studie är en unik instans som kompileras från konfigurationsfiler. Den har en SQL databas som skall sättas upp, hållas vid liv och säkerhetskopieras. Om man väljer att använda ett EDC-system som det inte finns en befintlig koppling för så behöver man skriva en sådan. Samma gäller om man vill ha en annan randomiseringsmodul än den medföljande. Detta skall helst göras i Java.

I gengäld får man en genomtänkt och väl testad kodbas som bygger på erfarenhet från ett antal studier. Man undviker de problem som alltid följer med att bygga ett nytt system från grunden. Man kan följa givna riktlinjer och slipper återuppfinna hjulet.

2 Domänen



Den tekniska delen av R-RCT-konceptet består av ett antal delsystem. Omslutningen visar de system som omfattas av utredningen: Utformning, INCA och Brygga. De skuggade systemen ligger utanför ramen för utredningen.

2.1 Utformning

Användare kommunicerar med INCA via utformningar. Därför blir också utformningar användarens sätt att kommunicera med R-RCT. Ett R-RCT-system har två huvudsakliga typer av utformningar: De som används vid rapportering till studien och de som används vid administration av studien.

2.2 INCA

Med INCA menas här INCA-servern. Serverns huvudfunktion är att skapa skyddad access till Bryggan. Genom att Bryggan nås via INCA kan den få samma skydds nivå som INCA-servern. Alternativet skulle vara att utformningen kommunicerade direkt med Bryggan eller R-RCT.

2.3 Brygga

Bryggan är ett kommunikationsgränssnitt mot R-RCT med logik för bland annat autentisering och rättighetskontroll. Bryggan behöver vara inkapslad så att den endast kan kommunicera med INCA-servern och R-RCT. Konceptuellt ligger Bryggan närmare INCA än R-RCT, den kan ses som delen av INCA där R-RCT dockar in.

2.4 R-RCT

Med R-RCT menas här den server som utgör kärnan i det tekniska ramverket för R-RCT. Utformningen kommunicerar indirekt mot dess tjänster (API:er) genom INCA och Bryggan. R-RCT

behöver vara inkapslad så att den endast kan kommunicera med Bryggan och ett eventuellt EDC. Det finns en längre beskrivning av R-RCT i avsnitt 1.3.

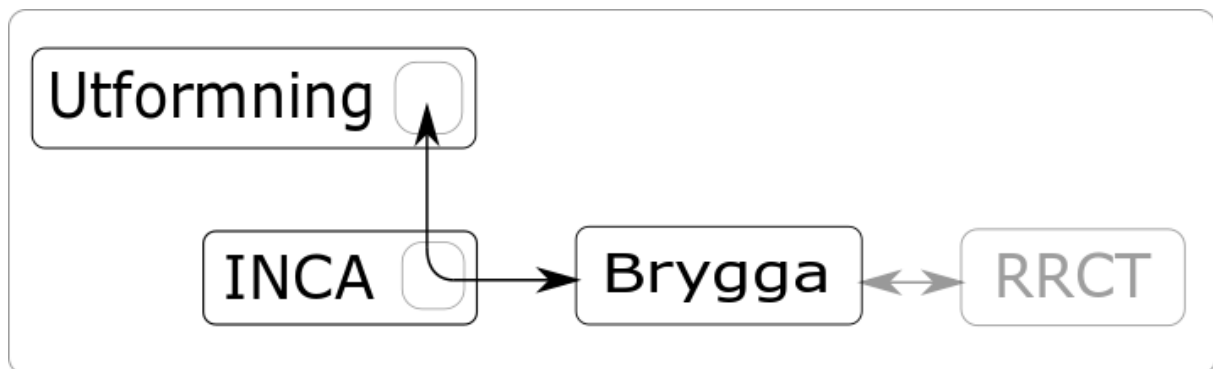
2.5 EDC

Ett Electronic Data Capture system är ett elektroniskt lager som håller data och metadata för kliniska studier. Datat hålls i ett standardiserat format och på ett säkert sätt. R-RCT kommunicerar med EDC via säker uppkoppling. UCR har i sina projekt använt EDC:t ClinCapture (www.clincapture.com). En sideeffekt har varit att de kunnat använda CC:s konfigurationsverktyg för att skapa en studiestrukturdefinition (i formatet CDISK-ODM) som är en central del av R-RCT:s konfiguration. EDC:t används också vid rättning av felaktiga uppgifter.

2.6 eCRF

Ett electronic Case Report Form är ett inmatningsformulär som går direkt mot EDC.

3 Föreslagen lösning



Lösningförslaget bygger på proxymetoden (se 4.3). Vi kan skapa autentiserings och accesskontroll (rättighetskontroll) genom att ingående system samverkar. Huvuddelen av logiken finns i utformningen och Bryggan. Nedan följer en mer utförlig beskrivning av systemens roller, beteenden och fall vi behöver ta hänsyn till. Inledningsvis är det användbart att se flödet mellan de ingående systemen på ett förenklat sätt:

1. Utformningen skickar ett REST-anrop till en proxy på INCA.
2. INCA tillför sessionsinformation till anropet och skickar det vidare till Bryggan.
3. Bryggan använder sessionsinformationen till att avgöra om anroparen har rätt att göra anropet.
4. Givet att anroparen har rätt att göra anropet skickas det vidare till R-RCT.
5. R-RCT svarar och meddelandet följer samma väg tillbaka till utformningen.

3.1 Utformning

Användare kommunicerar med R-RCT via utformningar. En grundtanke i R-RCT-konceptet är att studien i möjligaste mån använder befintliga formulär/utformningar och ärendeflöden. Huvuddelen av logiken i den föreslagna INCA-R-RCT lösningen ligger i utformningen. Den skapar ett välformulerat anrop som Bryggan utför accesskontroll på innan det skickas vidare till R-RCT. Varje R-RCT-tjänst matchas av en motsvarande tjänst i Bryggan. Anrop som går från utformningen via INCA och Bryggan till R-RCT kommer i fortsättningen att refereras till som R-RCT-anrop eller API-anrop.

Nya registervariabler och ny funktionalitet behöver läggas till registret/utformningarna under tiden studien pågår. Förutom de utformningar som används vid registrering av studiedata (inkl. screening/randomisering) behövs nya utformningar för administration av R-RCT. Det här är utformningar som går mot R-RCT:s administrativa tjänster. Nedan följer en närmare beskrivning av de typer av utformningar som ingår i ett INCA-R-RCTsystem.

3.1.1 Rapportering utformningar

Inrapportören (investigator) rapporterar in studiedata i en rapportering utformning. Hit räknas även screening/randomisering. För detta behöver registret/utformningen utökas med studiespecifika registervariabler samt funktionalitet för R-RCT-tjänstanrop och modifiering av utformningens utseende/beteende.

3.1.1.1 Studiespecifika registervariabler

Studiespecifika registervariabler är ett samlingsnamn för alla INCA-registervariabler som används i en implementation av en R-RCT-studie. Om variablerna inte tillhörde registret innan studien avslutas de efter studiens slut. Det finns två typer av studiespecifika registervariabler: externa och interna.

3.1.1.1.1 Externa variabler

Externa variabler utgör mått i studien. De har fält som fylls i av inrapportören. Det finns två typer av sådana:

- *Befintliga externa variabler* är variabler som fanns i utformningen redan innan studien
- *Nya externa variabler* är variabler som finns under studietiden och avslutas efter studiens slut.

3.1.1.1.2 Interna variabler

Interna variabler är studierelaterade variabler som styr utformningens funktion men inte visas för inrapportören. T.ex. kan en satt studiegrupp indikera att patienten blivit randomiserad och vilka externa variabler utformningen skall visa.

Man kan notera att interna variabler ofta kan ersättas med anrop till R-RCT. Ett exempel är "Är aktuell patient återkallad" som kan implementeras på två sätt:

- Gör anropet "Är aktuell patient återkallad" till R-RCT vid varje vårdhändelse.
- Gör anropet en gång vid screening/randomiseringshändelsen och spara svaret i en intern variabel. Utgå sedan från den interna variabeln i de efterkommande vårdhändelserna. Om patienten återkallats upptäcks det genom ett felmeddelande vid anropet "Rapportera Studiedata" som kan hanteras i utformningen eller bryggan.

3.1.1.2 Studiespecifik funktionalitet

Utformningen behöver funktionalitet för att kommunicera med R-RCT och ändra sitt utseende beroende på svar. Det finns fyra typer av sådan studiespecifik funktionalitet: Laddningsfunktionalitet, screening/randomisering, sparafunktionalitet och information.

3.1.1.2.1 Laddningsfunktionalitet

Det här är anrop till R-RCT som eventuellt modifierar utformningen beroende på svar. Anrop vid laddning frågar om medlemskap:

- Är aktuell klinik (site) aktiv i studien?
- Är aktuell patient screenad/randomiserad?
- Vilken studiegrupp tillhör patienten?
- Är patienten återkallad?

Svaren bestämmer vilka fält som visas och vilket beteende utformningen har (vad som utgör obligatoriska fält, om studiedata skickas till R-RCT etc.)

3.1.1.3 Screening/Randomisering

Screening eller randomisering sker vid samma vårdtillfälle. Om patienten inte inkluderas i studien registreras hen via screening-API:et. Om hen inkluderas registreras hen via randomiserings-API:et samtidigt som randomisering sker. Vid randomisering gör R-RCT en intern screeninganmälan.

Vid registrering via screening-API:et anges en anledning (och ev. detaljerad anledning m.m.) till varför patienten inte inkluderats. Listan av möjliga anledningar måste vara identisk i utformningen(konfiguration), i R-RCT och i ett eventuell EDC system.

Vid randomisering svarar R-RCT med en studiegrupp och ett randomiseringsnummer (subject-id) som identifierar patienten i studien.

3.1.1.4 Sparafunktionalitet

Med sparafunktionalitet menas anrop mot R-RCT:s API:er vid sparstillfället. För en rapporterande utformning finns bara ett sådant: "Rapportera studiedata". Anropet sker innan sparning till INCA och ett misslyckat API-anrop hindrar sparning INCA.

3.1.1.5 Information

Här ingår informationstexter för inklusionskriterier, exklusionskriterier, patientinformation, instruktioner osv.

3.1.1.6 Alternativa ärendeflöden

Dokumentet "Mall Teknisk lösningsförslag" säger "Det kan finnas behov av uppföljningar som inte regelmässigt görs eller beställning av prover som bara motiveras av studien". En vårdhändelse utanför registrets ärendeflöde är potentiellt komplex men teoretiskt hanterbar. Ärendeflödet styrs av ärendetypen som är gemensam för registret. Av den orsaken gäller att: Om den extra vårdhändelsen innebär en ändring i ärendetypen får ändringen bara utöka ärendetypen. De ingående ärendeövergångarna måste vara intakta efter utökningen. På så sätt kan man bygga ett system med ärendeflöden som skiljer sig åt mellan kliniker som deltar och inte deltar i studien. De utökade åtgärderna döljs för kliniker som inte deltar. Vi behöver även se till att uttag (t.ex. bevakningsmallar, rapporter etc.) hanterar att det finns en extra vårdhändelse. Datat för den extra vårdhändelsen behöver också eventuellt tas bort efter studiens slut.

Eftersom utformningen sparar en studiemotiverad utformnings data i R-RCT och INCA samtidigt behöver vi hantera fallet att INCA kan få data som tillhör studien men inte kvalitetsregistret. Det finns två huvudsakliga lösningar på detta:

- Hantera den extra uppföljningen som en vanlig studieuppföljning. D.v.s. datat sparas i INCA permanent eller under studietiden. Det här är den enklaste lösningen.
- Spara inget eller delar av den extra uppföljningens data i INCA. Det görs genom att INCA-objektet rensas från data. Det finns två potentiella problem här:
 - Om sparningen misslyckas kommer utformningen att laddas om med data från INCA-objektet som nu är rensat. Så misslyckad sparning innebär att inrapportören får skriva om sitt data.
 - Det kan finnas spärrar i utformning eller INCA mot att spara tomma värden, en sådan kontroll behöver i så fall anpassas.

En ändring av ärendeflödet har många och potentiellt komplexa följder. Den har bäring på flera delar av registret: utformningar, uttag(vad vi får ut i vyer) och statistik.

3.1.2 Administrativa utformningar

R-RCT har inget eget användargränssnitt. All kommunikation sker genom dess API:er. Så även kommunikation mot dess administrativa API:er. Därför ansvarar det omslutande systemet för användargränssnittet. I INCA är utformningar användarens gränsyta mot systemet. INCA har ingen

specifik utformningstyp för användning mot en extern källa, men det är möjligt att bygga en utformning av typen registerpost som klarar uppgiften. Anledningen till att välja en registerpost framför ärendeutformning är att administration inte har en ärendegång. Vi kommer aldrig att vilja välja en åtgärd, bara spara.

Skillnaden mellan en vanlig registerpostutformning och en sådan som används för R-RCT-administration är att INCA inte håller data för administrativa utformningar. Administrativa utformningar går inte mot INCA utan mot R-RCT:s administrativa API:er. Den här omdirigeringen kan ske utan att användaren märker skillnaden. Vid laddning kan data hämtas från R-RCT (via INCA-proxy beskriven senare). Vid sparning kan utformningen fånga upp den vanliga "Spara" händelsen och skicka data till R-RCT. En administrativ utformning behöver inte spara någon data i INCA om man inte av implementationstekniska anledningar väljer att göra så.

INCA tillåter ett registerpostformulär per roll och region. Det här innebär att om rollen redan har ett registerpostformulär behöver användaren ytterligare en roll för R-RCT-administration. Det är generellt en god id att separera inrapporterande och administrativa aktiviteter till olika roller.

Genom att använda registerpostutformningar för kommunikationen med R-RCT:s administrativa API:er vinner vi följande:

- Vi kan låta INCAs rättighetshantering styra vem som får se utformningarna. Dessutom behöver vi kontrollera access till API:erna. Det görs genom att proxy och brygga samarbetar.
- Vi behöver inte bygga ett nytt separat system för kommunikation med R-RCT:s administrativa API:er. Ett alternativ skulle kunna vara att bygga administrationen som en ny del i INCA-managern med det skulle ge en hård koppling mellan i INCA och ett externt system utan att ge några direkta fördelar. Konceptuellt är det en god idé att hålla gränssnitten rena genom att låta INCA-managern administrera just INCA och inte angränsande system.

Användarfall som går mot administrativa API:er:

Roll	Användarfall
Inrapportör(investigator)	Läsa Screening Log för egen site
Inrapportör(investigator)	Läsa Subject Log för egen site
Ny roll(project manager)	Hantera siter
Data manager	Extrahera data

3.1.3 Konfiguration

Konfiguration håller värden som används vid R-RCT-anrop och som är studievida. Hit hör alla värden som sätts innan studien börjar och inte ändras under studietiden. Konfigurationsvärden behöver inte implementeras som registervariabler (om man inte väljer så). De kan t.ex. finnas i en fil som inkluderas av utformningen. Samma konfiguration förekommer ofta i flera delar av systemet: utformning, brygga R-RCT och EDC. Till konfiguration räknas:

- Studiens namn
- Adress till proxyn
- Listan av giltiga orsaker för exklusion (vid screening)
- Utfärdare av patient id (Issuing entity)
- Använd tidszon
- ...osv

3.1.4 Tajming

Sett ur utformningens perspektiv kan ett anrop ske med en av två tajmingar. Anropet kan vara:

- Synkront. Vilket betyder att anropet konceptuellt inträffar i samband med laddning eller sparning av INCA-objektet(sparing kallas ibland åtgärd).

- Asynkront. Vilket betyder anropet konceptuellt inträffar under tiden inrapportering sker i formuläret. D.v.s. utanför laddning/sparning.

Eftersom alla anrop initieras från utformningen är de asynkrona. Kommunikation som konceptuellt är synkron, d.v.s. sker vid ladda/spara, ersätts av asynkron kommunikation som inträffar efter INCA-objektet laddats och före det sparats till INCA med lyckat resultat.

Vid laddning görs API-anrop då formuläret har laddat klart. Ett asynkront anrop kan ersätta ett synkront anrop här utan att systemets beteende ändras. Vid anrop som sker vid sparning behöver vi ta hänsyn till följande:

3.1.4.1 Rapportera studiedata

Ett anrop som alltid sker vid sparning är API-anropet "Rapportera studiedata". Anropet görs omedelbart innan INCA-objektet skickas till servern och om sparningen lyckas kommer INCA och R-RCT därför att hålla samma data.

Om INCA-sparningen misslyckas (p.g.a. timeout, indexfel, spontan utloggning etc.) kommer R-RCT att hålla data som inte finns i INCA. Detta kommer dock att rättas till nästa gång ärendet sparas med lyckat resultat. Anledningarna till det är:

- "Rapportera studiedata" skriver över den förra vårdhändelsens data.
- Om "Rapportera studiedata" misslyckas avbryts sparaförfarandet innan datat sparats i INCA, så utformningen återsparas.

Det finns ett specialfall vi måste ta hänsyn till. Det inträffar när nedanstående är sant:

- Inrapportören sparar sista vårdhändelsen. Den med en åtgärd där ärendet övergår till registerpost
- Sparningen misslyckas i INCA
- Inrapportören återsparar inte innan "Clean file" görs på R-RCT:s studiedata.

Givet ovanstående tror R-RCT sig ha en komplett vårdhändelsekedja när så inte är fallet. Ärendet är ännu inte klart i INCA. Ett sätt att hantera fallet är att innan "Clean file" göra ett uttag av registerposterna som ingår i studien och jämföra med ett uttag av den sista vårdhändelsen i R-RCT.

3.1.4.2 Screening/randomisering

En screening/randomisering sker synkront. Det här betyder att vi behöver vara försiktiga om vi väljer en implementeringsmetod där vi sparar randomiseringsnummer och studiegrupp i registerspecifika interna registervariabler. Om sparningen misslyckas kommer inte inrapportören att fylla i datat igen som fallet är i "Rapportera studiedata" ovan. Istället måste formuläret ha logik för att återhämta datat från R-RCT vid laddning av utformningen.

3.1.5 Implementation

3.1.5.1 Interna registervariabler

Man kan tänka sig en implementation som sparar resultaten från API-anrop till interna registervariabler så att anrop inte behöver göras vid efterföljande vårdtillfällen. Ett exempel finns i avsnittet "Interna variabler" ovan. En sådan implementering behöver hantera att en öppen utformning inte alltid sparas (p.g.a spontan utloggning etc.), se avsnitt "Tajming" ovan.

3.1.5.2 Namnkonvention

Varje R-RCT-tjänst kan nås via ett proxyanrop från utformningen. Anropet formas komplett i utformningen. Det innehåller information om vilken R-RCT-tjänst som anropas och de erforderliga parametrarna. I det här dokumentet har varje anrop följande signatur:

- **rrct:** Identifierar en studie. Genom att införa en studieidentifierare kan vi adressera flera R-RCT-studier i samma instans. Bryggan skickar anropet vidare till rätt studies R-RCT.
- **api:** Namn på tjänst i Bryggan som skall anropas. I det vanligaste fallet är anropet en passthrough till R-RCT. I det fallet identifierar namnet en R-RCT-tjänst. Det finns ett namn för varje R-RCT-tjänst, men vi har också möjlighet att anropa egna tjänster som utför funktionalitet i bryggan.
- **params:** Tjänstens argument, om det är ett R-RCT-tjänsteanrop är det här R-RCT API:ets parametrar.

Varje svar har en signatur som följer standarden för ett AJAX-anrop:

- **success:** Svaret på anropet
- **error:** Eventuellt felmeddelande

Nedan ett exempel för API-anropet "Ping" med tillhörande svar.

```
{
  "rrct": rrct__study,
  "api": "ping",
  "params": {}
}

{
  "success": {
    "bridge": "pong",
    "/v4/study": "pong",
    "/v4/screeninglog": "pong",
    "/v4/subjectlog": "pong",
    "/v4/studydata": "pong",
    "/v4/reports": "pong"
  },
  "error": {
    "/v4/studydataexport": ""
  }
}
```

I exemplet ovan har anropet ett attribut "rrct" som namnger ett R-RCT, på så sätt kan klienten adressera flera R-RCT:n i samma instans. Exemplet illustrerar också logik som kan finnas i bryggan: Bryggan skickar "ping" till varje R-RCT-API och sammanställer resultatet. För alla API-anrop gäller att om kommunikationen misslyckas försöker utformningen återsända anropet. Om kommunikationen trots det misslyckas visas ett felmeddelande i utformningen och fortsatt inrapportering hindras. Detta för att man inte skall kunna spara en vårdhändelse i INCA som inte blir sparad i R-RCT.

3.2 INCA (proxy)

Lösningen innehåller en proxy på INCA. Proxyn publicerar en REST-tjänst mot utformningen som slussar anrop till Bryggan och svar tillbaka. INCA fyller en viktig funktion vid inkapslingen av Bryggan. Det görs genom en parkoppling mellan proxyn och Bryggan så att det inte är möjligt att avlyssna eller förfälska meddelanden de emellan.

Proxyn och Bryggan skapar tillsammans access (rättighets)kontroll till R-RCT:s API:er. Bryggan vet vilka tjänster som är tillåtna för vilka roller, och proxyn lägger sessionsdata till brygganrop. På så sätt har Bryggan tillräcklig information för att genomföra accesskontroll. Vi får samtidigt ett sätt att säkerställa att inrapportör, patient och klinik är de rätta. Eftersom informationen läggs till av INCA kan den inte anges felaktigt (med eller utan uppsåt) från utformningen eller annan anropande källa.

Sessionsdata	Kontroll i Bryggan
Roll	Att användaren är inloggad med en roll som ger access till API:et
Inrapportör	Att data sparas med rätt inrapportör som avsändare

PatientId, PatientPnr	Att rapporteringen gäller den patient som användaren har framför sig i utformningen
Klinik	Att data sparas med rätt klirik som avsändare. Speciellt viktigt för R-RCT-tjänst där bara egen klirik får vara parameter.

INCA behöver ett sätt att koppla ihop sessionen med proxyanropet. En lösning är att servern skickar med en sessionskod i INCA-objektet som utformningen bifogar vid efterföljande proxyanrop. I proxyanropet växlas sessionskoden mot sessionsdata som läggs till anropet innan det skickas vidare till Bryggan. Sessionskoden gäller för en utformning under en inloggning och upphör att gälla när utformningen sparas eller användaren loggar ut. Både ärende och registerpostutformning skall kunna anropa proxyn och det skall inte gå att gissa sig till en sessionskod.

En proxylösning medför troligen den minsta ändringen i INCA. För INCA skulle den innebära följande utveckling av funktionalitet:

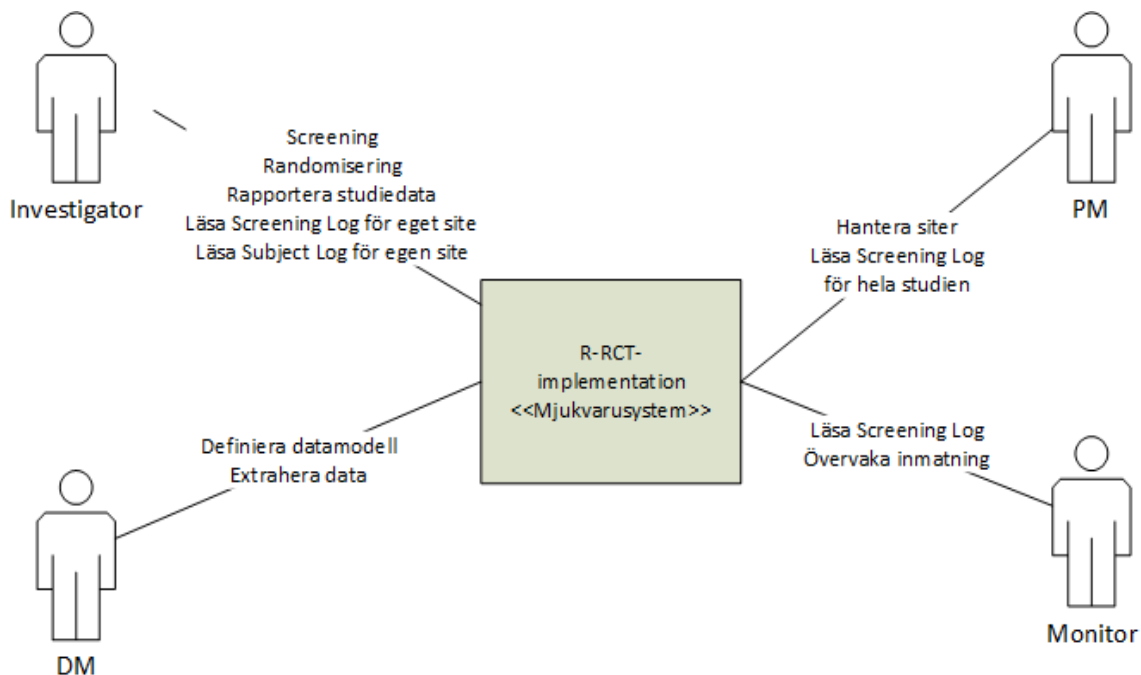
- Ett REST-API med en tjänst mot utformningen.
- Vidarebefordran av ovanstående tjänsteanrop till Bryggan och svar tillbaka.
- Tillägg/hantering av sessionsdata till ovanstående vidarebefordran.
- Säker kommunikation med bryggan

3.3 Brygga

Bryggan (eng. bridge) är den del av systemet där R-RCT dockar in. Den är inkapslad så att den bara kan nås från INCA (proxyn) och från R-RCT. Den kommunicerar med R-RCT på ett säkert sätt så att meddelanden inte kan avlyssnas eller förfalskas. Dess viktigaste funktion är att upprätthålla access (rättighets-) kontroll så att illegitima anrop från utformningen hindras.

Bryggan gör det genom att hålla en konfiguration för tillåtna kombinationer av INCA-roller och R-RCT-tjänster. Den konfigurationen i kombination med att proxyn lägger till anroparens roll i anrop gör att Bryggan kan avgöra vilka anrop som är illegitima.

De möjliga kombinationerna av roller och API-anrop finns beskrivna i dokumentet "Teknisk och funktionell översikt".



INCAS rättighetshantering är baserad på roller och kliniker (sites). Vi behöver se till att en roll bara kan anropa tjänster som den har rätt till och med parametrar som är tillåtna. T.ex. skall en investigator

(inrapportör) kunna anropa tjänsten för att läsa Screening Log men bara med sin egen klinik som attribut.

Översättningen från användarfall till API:er finns i bilagan Utvecklardokumentation. Här följer en förteckning över de roller som finns och vilket sessionsdata som används för de tjänster respektive roll konsumerar.

Investigator			
Användarfall	API-klass	API-namn	Sessionsdata
Screening	Screening Log API	Screen a Patient	Roll, inrapportör, klinik, patientId
Randomisering	Subject Log API	Randomize Patient	Roll, inrapportör, patientPnr, klinik
Rapportera studiedata	Study Data API	Save Study Subject Data	Roll, inrapportör, klinik
Läsa Screening Log för egen site	Report API	Get Screeninglog	Roll, klinik
Läsa Subject Log för egen site	Report API	Get Subjectlog	Roll, klinik

Project Manager			
Användarfall	API-klass	API-namn	Sessiondata
Hantera siter	Study Management API	Get Site, Set Site Status	Roll

Data Manager			
Användarfall	API-klass	API-namn	Sessiondata
Extrahera data	Study Data Export API	Export All Study Data	Roll

Monitor			
Användarfall	API-klass	API-namn	Sessiondata
Läsa Screening Log	Report API	Get Screeninglog	Roll
Övervaka inmatning	Study Data API	Get Subject Study Data	Roll

3.3.1 Single point of entry

Det finns en Brygga per instans och den är "single point of entry" för alla utformningar. Det här medför att:

- En instans kan innehålla flera R-RCT:n. Då behöver anrop från utformningen till Bryggan innehålla en adress till vilket R-RCT som avses.
- Flera register i samma instans kan gå mot samma R-RCT. På så sätt kan samma R-RCT ha flera datakällor så länge de ligger i samma instans.

3.3.2 Flexibilitet

Bryggkonceptet medför flexibilitet. Det gör det möjligt att bygga ytterligare lager av kontroller för parametrar och nya tjänster med egen logik mot R-RCT.

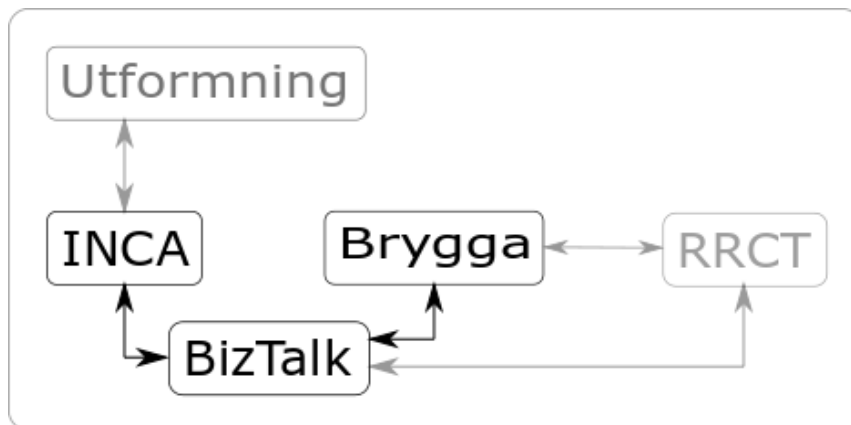
Bryggan tillför en resiliens mot ändringar i R-RCT-API:er och eventuella minor som en övergripande teknisk utredning inte hittar.

Ett förslag är Bryggan implementeras som en fristående Node-applikation (JavaScript) av samma team som gör R-RCT-anpassningen av utformningarna. Det finns många rörliga delar, t.ex. i form av API:er och gemensam konfiguration, som behöver överensstämna. Det finns mycket att vinna på att utvecklingen av studiens utformningar, Bryggan och R-RCT-konfiguration sker parallellt. Om utformningen och Bryggan skrivs i samma språk av samma team blir det lättare att skriva tester som täcker flera kommunikationsled.

4 Utvärdering av lösningar

Som en del av utredningen gjordes en genomgång av möjliga tekniska lösningar för kommunikationen mellan utformning och R-RCT. Det finns i huvudsak tre möjliga metoder och varje slutlig implementation är en (eller en kombination) av BizTalk, hooks eller proxy. Här följer en kort beskrivning av respektive metod och dess för och nackdelar.

4.1 BizTalk



BizTalk (BT) är en Microsoftprodukt som integrerar informationssystem. Den gör det möjligt för två system med olika kommunikations- och datastandarder att tala med varandra. En nyckelkomponent är adapters som översätter mellan ingående systems och BTs standarder. För standardsystem finns ofta en färdig adapter att tillgå. I ett R-RCT system skulle adaptrarna ligga i INCA och Bryggan vilket visas av de mörka pilarna i bilden.

Man kan tänka sig ett system där BT talar direkt med R-RCT utan Bryggan. Men ett sådant system riskerar att bli skört. Anledningen är att BT främst är ett transportlager med viss funktionalitet för datamanipulation under vägens gång. Det är därför inte optimerat för affärslogik och i ett R-RCT-system ligger svårigheten i affärslogiken snarare än transporten.

BT skulle eventuellt kunna ha en funktion vid transport i en proxy eller hooklösning. En förutsättning är att överföringen kan startas via triggers vid proxyanrop eller när ett ärende har sparats. Men det är troligen en onödigt komplex lösning.

Fördelar

- Används i INCA i dag i andra sammanhang.

- Har en mekanism för långsam konsistens (eventual consistency) mellan INCA och R-RCT. Eftersom INCA är källa vet man att R-RCT vid överföringstillfället bara får data där sparning har varit lyckad.

Nackdelar

- Randomisering sker inte vid registrering. I typfallet sker dataöverföringar vid bestämda tidpunkter istället för via triggers. Även andra anrop hamnar i otakt som: "Är min klinik (site) aktiv i studien".
- Löser ensam inte problemet. Ett system byggt för transport har begränsad funktionalitet för affärslogik. Den viktiga logiken hamnar adaptrarna. Transporten är inte problemet.
- En BT-lösning sätts upp av ITS. Vilket innebär att det finns åtminstone två intressenter som behöver samverka: Stödjande scrumteam som gör utformningarna/databasen (Bryggan) och ITS.
- Svår att testa. Svår därför att testet spänner över olika organisationer och olika teknologier.

4.2 Hooks

Hooks är en benämning på tekniker som kopplar in sig i programflödet vid funktionsanrop eller genom att lyssna på händelser. I R-RCT handlar det t.ex. om händelsen "en utformnings data har sparats med lyckat resultat". Här skulle systemet kunna "kroka tag" i flödet och skicka datat vidare till Bryggan.

Fördelar

- Den konceptuellt renaste modellen vid "spara" tillfället.
- Har en mekanism för konsistens mellan INCA och R-RCT. Eftersom Bryggan anropas efter lyckad sparning sparas bara data som ligger i INCA.
- Öppnar en möjlighet till att använda delar av registrets befintliga rättighetshantering.

Nackdelar

- Modellen är inte konceptuellt ren vid synkrona anrop. Detta därför att alla anrop sker vid sker vid sparning (åtgärd), aldrig under tiden formuläret fylls i. Därför måste man vid anrop som randomisering spara utformningen för att genomföra steget.
- Kräver utveckling av Sogeti. I varierande grad beroende på hur mycket av funktionaliteten som läggs på Utformningen/Bryggan.
- Svår att testa. Av samma orsak som BizTalk lösningen.

4.3 Proxy

I sin enklaste form är en proxy ett relä som vidarebefordrar meddelanden mellan två system. I ett sådant system saknar proxyn möjlighet att säkerställa anroparens identitet och kontrollera accessrätt till anropat API. I ett R-RCT-kontext skulle vem som helst kunna läsa och manipulera R-RCT:s data. Därför uppfyller inte en sådan lösning kraven R-RCT ställer på kallande system. En fungerande modell behöver autentisering och rättighetskontroll. Autentisering innebär ett säkerställande av vem inrapportören är, hans roll och placering. Rättighet innebär en kontroll av att rollen har rätt att konsumera tjänsten.

Det finns en R-RCT-tjänst där vi förutom accessrätt till tjänsten måste säkra en parameter: Rollen Inrapportör har rätt att anropa tjänsten som hämtar "Screening Log", men bara med sig egen klinik som parameter.

Fördelar

- Enkelt koncept
- Randomisering(och andra synkrona anrop) kan ske vid registrering
- Förhållandevis goda möjligheter till testning

Nackdelar

- Kräver lösning för att hindra illegitima anrop till R-RCT:s API:er. Annars är det möjligt att manipulera fel patient, studie etc.

5 API- och Parametermappning

Nedan följer en beskrivning hur Proxyanrop mappar mot R-RCT-API:er. Avsnittet behandlar en minsta mängd API:er som behövs för att illustrera mappningen mellan API-parametrar och deras motsvarighet i utformningen. En del parametrar mappar mot fält i INCA-objektet andra mot konfiguration. I beskrivningen har anropen följande form: Namn på tjänst, http-metod, URL, Motsvarande brygganrop med svar och sist en parameterbeskrivning. API:erna finns beskrivna i bilagan Utvecklardokumentation.

5.1 Get Site

Avser API-anropet GET /v4/study/sites/{siteId}.

```
{
  "rrct": rrct__study,
  "api": "getSite",
  "params": {
    "siteId": rrct_siteId
  }
}
{
  "success": {
    "isActive": boolean,
  },
  "error": string
}
```

5.1.1 rrct_siteId

Site är en enhet som deltar i studien. Den motsvaras i INCA av klinik och identifieras av klinikId. En källa för rrct_siteId får inte kunna förändras över tid.

- Vid administration av sites ses den i URL:en som .../Position/Edit/{siteId}
- I INCA-objektet hittas den som inca.user.position.id

5.2 Screen a patient

Avser API-anropet POST /v4/screeninglog.

```
{
  "rrct": rrct__study,
  "api": "screenPatient",
  "params": {
    "subjectIdentity": {
      "personalIdentityNumber": rrct_patientId,
      "sex": rrct_sex,
      "dateOfBirth": rrct_dateOfBirth, // inca.form.env._FODELSEDATUM
      "issuingEntity": rrct__issuingEnt_instance
    },
    "screeningMetadata": {
      "correlationId": rrct_correlationId,
      "investigatorId": rrct_investigatorId,
      "siteId": rrct_siteId,
    }
  }
}
```



```

    "dateConsidered": rrct_serverDate,
    "timeConsidered": rrct_serverTime,
    "dateConsideredTimeZoneId": rrct__timeZone //"CET"
  },
  "reasonNotIncluded": rrct_reasonNotIncluded,
  "reasonNotIncludedDetail": rrct_reasonNotIncludedDetail,
  "comment": rrct_comment
}
}

{
  "success": {
    "isScreened": boolean,
  },
  "error": string
}

```

5.2.1 rrct_patientId

Vid screening anges en identifierare för patienten som inte är ett personnummer. Lämpligt id är patientId inca.form.env._PATIENTID

5.2.2 rrct_sex

Patientens kön "MALE" eller "FEMALE". Källa är inca.form.env._SEX

5.2.3 rrct_dateOfBirth

Födelsedatum. Källa är inca.form.env._FODELSEDATUM

5.2.4 rrct__issuingEnt_instance

Den INCA-instans där studien sker. D.v.s den instans där rrct_patientId identifierar patienten. Är en konfigurationsvariabel eftersom den gäller för hela studien

5.2.5 rrct_correlationId

Identifierar en vårdhändelse i en vårdkedja. I idealfallet ett namn som korrelerar med inca.form.data.designedFormId men så är sällan fallet. Man bör uppmärksamma att i Inca kan flera vårdhändelser använda samma utformning.

5.2.6 rrct_investigatorId

Den som utför registreringen. Använd inca.form.env._REPORTERID

5.2.7 rrct_serverDate

Datum för registrering. Tidpunkten på Inca-servern då utformningen öppnas(registrering påbörjas) finns i inca.serverDate. Den är lämplig och ur den kan datum extraheras. Den följer CEST sommartid men tidszonen bör vara CET i Sverige enligt R-RCT:s riktlinjer. Kompenseras till CET.

5.2.8 rrct_serverTime

Bör ha samma källa som rrct_serverDate. Extrahera tid från inca.serverDate på samma sätt.

5.2.9 rrct__timeZone

Enligt R-RCT:s riktlinjer skall tidszonen i Sverige vara CET. Notera att tidskällan inca.serverDate på sommaren har tidszonen CEST. Tidszon är konfiguration.

5.2.10 rrct_reasonNotIncluded

Anledningen till varför patienten inte inkluderas i studien. Listan är av tillåtna anledningar är konfiguration.

5.2.11 rrct_reasonNotIncludedDetail

Detaljnivå till ovanstående rrct_reasonNotIncluded. Listan är av tillåtna detaljer är konfiguration.

5.3 Randomize patient

Avser API-anropet POST /v4/subjectlog.

```
{
  "rrct": rrct_study,
  "api": "randomizePatient",
  "params": {
    "subjectIdentity": {
      "personalIdentityNumber": rrct_personnr,
      "sex": rrct_sex,
      "dateOfBirth": rrct_dateOfBirth,
      "issuingEntity": rrct__issuingEnt_country
    },
    "screeningMetadata": {
      "correlationId": rrct_correlationId,
      "investigatorId": rrct_investigatorId,
      "siteId": rrct_siteId,
      "dateConsidered": rrct_serverDate,
      "timeConsidered": rrct_serverTime,
      "dateConsideredTimeZoneId": rrct__timeZone
    },
    "stratificationParameter": [
      {
        "key": "{name}",
        "value": rrct_{name}
      }, ...]
    ]
  }
}

{
  "success": {
    "subjectId": rrct_subjectId, //randomiseringsnummer
    "studyGroupId": rrct_studyGroupId, //studiegrupp
  },
  "error": string
}
```

5.3.1 rrct_patientId

Vid randomisering anges personnummer inca.form.env._PERSNR

5.3.2 rrct__issuingEnt_country

Utfärdare av personnummer. I sverige "SE". Är en konfigurationsvariabel eftersom den gäller för hela studien

5.3.3 Stratifieringsparametrar

- key: Namnet på stratifieringsparametern, i sin enklaste form en hårdkodad sträng
- value: Värdet på stratifieringsparametern

5.4 Save Subject Study Data

Avser API-anropet POST /subjects/{subjectid}.

```
{
  "rrct": rrct__study,
  "api": "saveSubjectStudyData",
  "params": {
    "subjectId": rrct_subjectId
    "siteId": rrct_site,
    "sourceId": rrct__register,
    "reporterId": rrct_reporter,
    "item": [
      {
        "id": "INIT::1::BASIC::1::UNGROUPED::1::WEIGHT,
        "value": rrct_{namn}
      }
    ]
  }
}

{
  "success": {
    "isReported": boolean,
  },
  "error": string
}
```

5.4.1 rrct_register

Det register som är källan till studiedatat. Värdet sätts i konfiguration.

5.4.2 Item

- id: Identifierare för ett variabel som ingår i studien. Innehåller vårdhändelse, formulär, variabelgrupp och variabelnamn(inom gruppen). Identifierarens sammansättning(ingående delar och tillåten inbördes ordning) är konfiguration. Den behöver vara samstämmig från utformningen fram till R-RCT och eventuellt EDC.
- value: Värdet på studievariabeln

6 Slutsats

Det ser ut att vara möjligt att bygga ett system där INCA kopplar sig mot R-RCT och betar sig som en datakälla jämförbar med t.ex. UCR:s kvalitetsregister som innehåller studier. Varje INCA-R-RCT-studie medför en egen komplexitet som kan vara stor. Därför är alla studier inte lika lämpliga kandidater och varje studie behöver utvärderas för sig.

I den föreslagna lösningen förs R-RCT in i INCAs systemstruktur med hjälp av delsystemen proxy och Brygga.

I den föreslagna lösningen kompletterar INCA R-RCT med den funktionalitet R-RCT behöver från omgivande delsystem: Autentisering, rättighetshantering och GUI. Det gäller även R-RCT:s administrativa API:er

Det ser ut att vara möjligt att upprätta en stabil kommunikation mellan utformning och R-RCT baserad på asynkrona anrop. Metoden medför i sämsta fall, då sparningar misslyckas, långsam konsistens

(eventual consistency) mellan INCA och R-RCT. Det behövs tas speciell hänsyn till åtgärden där ärendet övergår till registerpost. Det görs genom att vid studiens slut jämföra de studie-registerposter INCA har med de klarmarkerade registreringar R-RCT har.

Det finns inget uppenbart hinder för en utformning att anropa en önskad tjänst i R-RCT och få ett svar tillbaka.

Det förefaller vara så att utformningarna kan tillfredsställa en anropad R-RCT-tjänsts parametrar.

Vi räknar med att rättningar av klarmarkerade poster görs i EDC:t (samma metod som UCR använder).

Det är viktigt att komma ihåg att ett INCA-R-RCT projekt inte är trivialt och att alla studier inte är lika lämpliga. En INCA-R-RCT-lösning har nya delsystem som skall samverka med befintliga system och det finns många rörliga delar. Förutom nya delar skall också ändringar i register, utformningar och i sämsta fall ärendetyper och uttag göras.

Det finns inget sätt att skapa ett eget spår för studien. Samma register, utformning, ärendetyp osv. används vid en registrering oavsett om den är en del av studien eller inte. Delarna måste hålla funktionalitet för att hantera bägge fallen vilket innebär komplexitet. Den komplexiteten tillsammans med faktorerna ur de generella nationella riktlinjerna avgör vilka studier som är lämpliga INCA-R-RCT projekt.