

R-RCT

Nationell rekommendation R-RCT

Processer och roller

Innehållsförteckning

1. Förkortningar	4
2. Vad är R-RCT?	5
2.1. DefinitionerError! Bookmark not defined.
2.1.1. Kvalitetsregister 5
2.1.2. Övriga register 5
2.1.3. Registerbaserade studier 5
2.1.4. Randomiserade studier (RCT) 5
2.1.5. Sjukvårdsintegrerade studier 6
2.1.6. Registerbaserade randomiserade kliniska studier (R-RCT) 6
2.2. När är R-RCT lämpligt?	7
2.2.1. Tid 7
2.2.2. Systemstöd 8
2.2.3. Kostnad 8
2.2.4. Kvalitet 9
2.2.5. Slutsats 10
2.3. Regulatoriska krav	11
2.3.1. Övergripande innebörd för R-RCT-studier 12
2.3.2. Krav på register 13
2.3.3. Validering 13
3. Aktörer	13
3.1. Sponsor/PI 13
3.2. ARO/CRO 14
3.3. Registerstyrgrupp 14
3.4. Teknisk registerförvaltare 14
4. Roller i en R-RCT	15
4.1. Systemutvecklare och systemarkitekt 15
4.2. Projektledare (för förvaltning av register) 15
5. Steg i R-RCT-processen	15
5.1. 1a Idé-fas	17
5.1.1. Studiesynopsis, kontakt med ARO/CRO och registerstyrgrupp 17
5.1.2. Feasibility – powerberäkning, patientpopulation, datakvalitet 17
5.1.3. Avtal, ekonomi 17
5.1.4. Definiera studiedatabas, statistisk analys och outputspecifikation 17
5.1.5. Protokollgranskning och stöd 17
5.1.6. Tekniskt lösningsförslag 18
5.1.7. Godkännande från registret 18
5.2. 1b Förberedelser	18
5.2.1. Ansökan till regulatoriska parter t.ex. EPN, LV 18
5.2.2. Design, implementation och test av eCRF 18
5.3. 1c Implementation	18
5.3.1. Implementation av studien i register 18

5.3.2.	Acceptanstest och validering av lösning.....	19
5.3.3.	DM och Monitoreringsplan.....	19
5.3.4.	Beslut studiestart och säkrad finansiering	19
5.4.	2 Klinikfas – med förvaltning av tekniska lösningen	19
5.4.1.	Klinikstart.....	19
5.4.2.	Förvaltning av teknisk lösning och support.....	20
5.4.3.	Monitorering	20
5.4.4.	DSMB/interimsanalys (kan ingå i en klinisk studie beroende på studiedesign)	20
5.4.5.	Händelserapportering/kodning	21
5.4.6.	Beslut studieavslut.....	21
5.4.7.	Stängningsbesök.....	21
5.4.8.	Uppdatering av specifikation för analysdatabas, analys och output	21
5.4.9.	Clean file	21
5.4.10.	Avveckling av studien ur register.....	21
5.4.11.	Samkörning med externa register	22
5.5.	Analysfas.....	22
5.5.1.	Analys.....	22
5.5.2.	Rapport.....	22
5.5.3.	Arkivering	22
5.5.4.	Avslutat studieprojekt	22
5.6.	Uppföljning.....	22
5.6.1.	Uppföljning substudier	22

1. Förkortningar

En del förkortningar är förkortningar för engelska uttryck. Anledning till att det är en blandning av engelska och svenska är att vissa engelska uttryck inte har någon svensk motsvarighet eller att de är allmänt använda även i Sverige.

AE	Adverse event
ARO	Academic Research Organisation
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organisation
DHR	Data Handling Report
DM	Data Management
DMP	Data Management Plan
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	Elektroniskt Case Report Form – ett elektroniskt formulär som används för att samla in data till en specifik studie. Detta formulär designas i ett EDC.
EDC	Electronic Data Capture – ett system som används för att designa eCRF för studier och även samla in studiedata. Systemet innehåller även funktioner för att hantera data under studiens gång och uppfyllande av GCP-krav, t.ex. rening av data genom checkar, export av data, audit trail.
EPN	Etikprövningsnämnden
ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
GCP	Good Clinical Practice
LV	Läkemedelsverket
OSG	Offertstyrgrupp
PI	Principal Investigator
PM	Projektledare
PSG	Projektstyrgrupp
RBM	Riskbaserad Monitorering
RCT	Randomised Clinical Trial
R-RCT	Registry-based Randomised Clinical Trial
SAE	Serious Adverse Event
SCB	Statistiska centralbyrån
SLA	Service Level Agreement
SOC	Socialstyrelsen
SOP	Standard Operating Procedure
VR	Vetenskapsrådet

2. Vad är R-RCT?

Registerbaserade randomiserade kliniska studier (R-RCT) definieras som prospektiva randomiserade studier som i någon utsträckning använder register för sitt genomförande. Register kan till exempel användas för screening och rekrytering, för att ta fram bakgrundsdata för populationen samt för insamling av resultatmått och utfall. Med register menas här register i vården, även om metodiken är tillämplig för alla system som strukturerat används för dokumentation av patienter.

2.1. Definitioner

2.1.1. Kvalitetsregister

Ett nationellt kvalitetsregister innehåller individbaserade uppgifter om problem, insatta åtgärder och resultat inom hälso- och sjukvård och omsorg. Kvalitetsregistren möjliggör lärande och ständigt förbättringsarbete och de är en nödvändig ingrediens i ett modernt hälso- och sjukvårdssystem. Registren byggs upp av de professionella yrkesgrupper som själva ska ha nytta av dem i sin yrkesvardag.

2.1.2. Övriga register

I Sverige finns det också andra register som efter etisk prövning kan användas för klinisk forskning. Några vanliga exempel är:

- Socialstyrelsens register om hälso- och sjukvård, till exempel förskrivningsregistret, dödsorsaksregistret och patientregistret (PAR),
- Skatteverkets folkbokföringsregister
- Statistiska centralbyråns (SCB) bearbetade befolkningsregister med data för bland annat civilstånd, utbildningsgrad och inkomst.

Data som samlats in under en R-RCT kan samköras med data från olika sjukvårds- och befolkningsregister för att följa upp patienterna i studien, förutsatt att samkörningen godkänts av en etisk kommitté samt att deltagarna gett sitt samtycke. Om det är fråga om en klinisk läkemedelsprövning behövs även tillstånd från Läkemedelsverket.

2.1.3. Registerbaserade studier

Registerbaserade studier (inklusive användning av registerdata för forskning) innefattar en rad olika studiedesigner där man i första hand använder sig av data från befintliga register som har andra ändamål än forskning. Registerstudier kan genomföras såväl retrospektivt som prospektivt där specifika variabler tillförs för studiens skull. Styrkan med registerstudier ligger i att data speglar utfall i faktisk vård av patienter, vilket innebär hög reliabilitet. Svagheten är att det kan finnas andra faktorer i vården som påverkar resultatet på ett icke förutsägbart sätt.

2.1.4. Randomiserade studier (RCT)

En randomiserad studie syftar till att minska risken för att behandlingsvalet påverkas av preferenser hos forskaren eller av egenskaper hos patienten. Patienten randomiseras till en av två eller flera studiegrupper och studieprotokollet beskriver hur patienten ska behandlas. Oftast utgör en av studiegrupperna en kontrollgrupp som hypoteser kan prövas

mot. Randomiseringen minskar risken för så kallade confounding factors, störande faktorer i utvärdering och tolkning av resultat.

2.1.5. Sjukvårdsintegrerade studier

En sjukvårdsintegrerad studie är en studie som helt eller delvis utförs inom den ordinarie sjukvården snarare än i en kontrollerad miljö. Den vetenskapliga fördelen består i att de som inkluderas med större sannolikhet har egenskaper som är representativa för den målgrupp som prövad behandling är avsedd för. Eftersom det huvudsakligen är vården som för register med uppgifter om patienter och behandlingar så är i praktiken alla registerbaserade studier sjukvårdsintegrerade.

2.1.6. Registerbaserade randomiserade kliniska studier (R-RCT)

I en R-RCT kombineras randomisering av behandlingsalternativ vid inkludering med ett eller flera prospektiva registeruttag från ett eller flera register som används av vården i dokumentationssyfte.

En R-RCT kan använda register för olika mål i olika fall. Vad som är lämpligt i det enskilda fallet beror på till exempel registrets utformning, möjligheten att anpassa registret för studiens behov och inte minst hur registret används av personalen i den kliniska vardagen.

Nedan listas uppgifter och moment som är vanliga i studier och som kan utföras med hjälp av register.

En eller flera av de studierelaterade punkterna nedan kan göras direkt i register för prospektiva registerstudier:

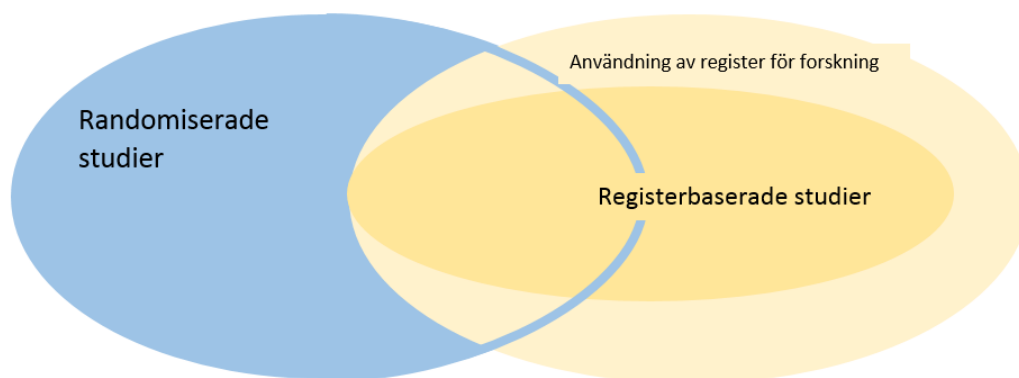
- Selektera patienter med önskvärda egenskaper (bevakning av inklusionskriterier)
- Uppmärksamma provningsställets personal på lämplig studiepatient
- Screena/definiera forskningspopulation (på inmatningssidan, som datauttag se nedan)
- Inkludera patienter i studie/definiera studiepopulation (på inmatningssidan, som datauttag se nedan)
- Randomisera till studiegrupp (lämpligen genom anslutning till tjänst)
- Samla in studiespecifika variabler
- Använda befintliga registervariabler som studievariabler
- Administrera kliniker
- Leverera administrativa rapporter: om inklusionstakt och inklusionsandelar per provningsställe
- Datauttag/rapporter för monitorering
- Datauttag/skapa analysdatabas; interimsuttag och final analysdatabas
- Leverera registerdata/analysdatabas för samkörning med andra register hos till exempel Socialstyrelsen och SCB

Datauttag för prospektiva randomiserade studier eller observationsstudier:

- För registerforskning (baserat enbart på datauttag), till exempel för att undersöka samband/utfall för viss patientgrupp definierad i registret eller för en inskickad kohort, inklusive uttag för samkörning med andra externa register

- För förstudie/underlag för beräkning av power, sample size, bortfallskontroll etc
- För uppföljning/utfall/resultatmått eller för samsjuklighet och bakgrundsvariabler
- För jämförelse av utfall i icke inkluderad population

Figur 1. Studietyper.



2.2. När är R-RCT lämpligt?

R-RCT lämpar sig utmärkt för frågeställningar kring behandlingsstrategier, metodjämförelser eller användning av redan godkända läkemedel. En enkel primär frågeställning med få sekundära frågeställningar är att rekommendera. Ju fler sekundära frågeställningar (resultatmått) och/eller önskan om att samla in variabler som inte finns i registret från början, desto mer arbete och högre kostnad.

Den enklaste formen av R-RCT jämför två etablerade behandlingar med ett utfallsmått som kan tas från information som redan samlas in i registret (eller genom samkörning). Mortalitet, sjukhusvistelse och/eller återinskrivning är vanliga utfallsmått som kan följas utan att påverka ordinarie vårdprocess.

För en lyckad R-RCT så bör även följande frågor beaktas:

- Har den primära frågeställningens utfallsmått god täckningsgrad i registret?
- Ingår alla studiepatienter i registret, dvs. har alla samma källa till inflöde av data?
- Håller registrets uppgifter tillräckligt god kvalitet för att basera forskning på?
- Direktregistrering är önskvärt men i vissa register är det en rutin att efterregistrera. Detta måste tas hänsyn till vid planeringen.
- Hur snabba är klinikerna med att registrera data i registret? Hur ser tidsfördröjningen ut från en händelse (exempelvis en blödning/hjärtinfarkt/annan komplikation) till att det verkligen registreras i registret?
- Hur stämmer registret och journalerna överens? Hur sker den löpande monitoreringen av registret?

2.2.1. Tid

För att bygga en fungerande teknisk lösning för en R-RCT krävs noggrann planering. Registret kan behöva anpassas med studiespecifika variabler. Registret ska även förvaltas

med studiemodul och support under hela studietiden. Inga variabler som används i studien bör uppdateras (varken registervariabler eller studiespecifika variabler) under studiens gång utan att följderna av dessa förändringar diskuteras.

Uppstartsträckan för en R-RCT är betydligt längre och mer tidskrävande än för en traditionell RCT. Men den kostnad som läggs ner på att förbereda en R-RCT i form av timmar från alla inblandade bör ställas i relation till den eventuella tidsvinst som uppskattas.

Tidsvinsten görs ute på klinikerna där forskningssköterskorna får mer tid till att inkludera patienter. Inmatningstiden i eCRF försvinner helt eftersom informationen matas in direkt i registret. Patienter kan randomiseras och inkluderas snabbare eftersom registret kan påminna direkt när en patient är lämplig för studien. Detta förutsätter dock att klinikpersonalen är inloggad till registret och matar in data direkt, när patienten är närvarande. Att ta med klinikernas rutiner i beräkningen kan därför vara avgörande för en lyckad R-RCT.

2.2.2. Systemstöd

Mycket av det som gör en R-RCT kostnadseffektiv är dels att den kan göras sjukvårdsintegrerad, dels att man kan utnyttja ett systemstöd, i form av ett register, som redan finns i sjukvården. Det är dock inte självklart att alla register i vården är designade, implementerade och använda på ett sätt som gör att de är lämpliga som bas för en R-RCT. Att registret innehåller uppgifter om patienter som vårdas är endast av värde om det är samma uppgifter som studien behöver och om dessa förs med tillräcklig kvalitet.

Integrationen i sjukvården gör att vi kan göra personalen uppmärksam på när en patient uppfyller inklusionskriterierna, förutsatt att registret används på ett sätt att man kan rikta information till personal och att de får informationen i tid för att utföra pre-screening.

För varje ide till en R-RCT behöver man göra en noggrann kartläggning av protokollet och verifiera att man kan utverka en fungerande plan för hur registret ska användas för studien. Då bör man även undersöka om det är möjligt att anpassa registret på det sätt som krävs, och till vilken kostnad. Dokumentationen visar hur det tekniska ramverket kan underlätta implementationen så att det får mindre inverkan på berörda register, men det är många tekniska och praktiska frågor som behöver besvaras ifråga om hur studien understöds av registret och det system som användarna möter.

2.2.3. Kostnad

Kostnaden för en R-RCT är beroende av många faktorer och behöver beräknas utifrån varje enskild studie. Vanligtvis är en R-RCT totalt sett billigare än en traditionell RCT, men en jämförelse är viktig eftersom en R-RCT-studie medför en hel del nya kostnader.

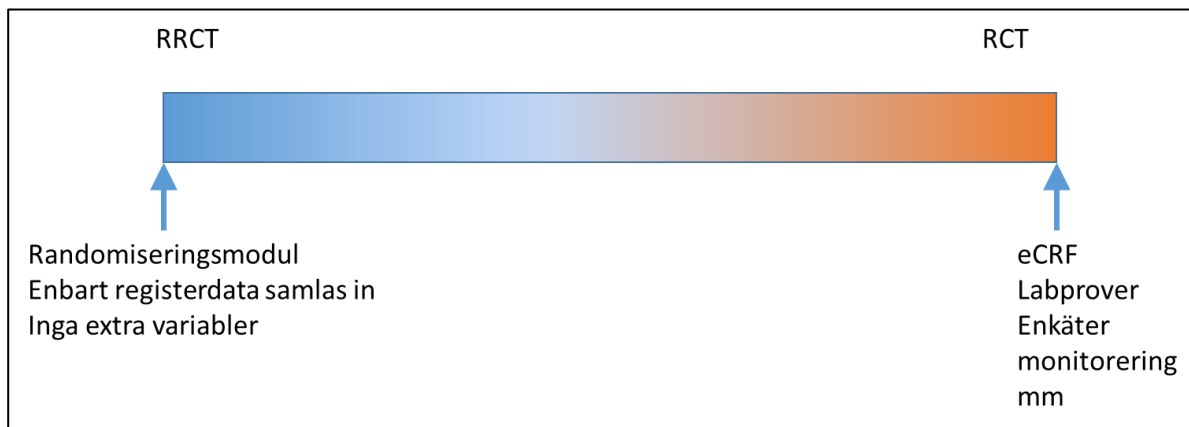
Kostnaderna för IT-stöd, support och validering för att bygga en fungerande R-RCT och förvalta den under studietiden måste ställas i relation till den tid och kostnad det tar för klinikerna att mata in studiedata i ett traditionellt eCRF. Det finns också andra fördelar med R-RCT, till exempel en hög andel inkluderade i förhållande till möjliga inkluderade patienter och att man inte tappar patienter vid uppföljning.

En kostnad som kan vara svår att kvantifiera men som ändå måste beaktas är den indirekta kostnad som uppstår i och med de konsekvenser som studien har på registret. Beroende på hur omfattande och komplicerade förändringarna på registret blir kommer det att uppstå en ökad kostnad för förvaltning av registret.

2.2.4. Kvalitet

Det är en löpande skala mellan strikt R-RCT (ingen mellanlagring) där endast en randomiseringsmodul och registerdata används för analysdatabas, och strikt RCT där endast eCRF används tillsammans med övriga datakällor som provsvar, enkätsvar, skattningsskalor och externa mätningar som DXA, PET, röntgen mm. En R-RCT kan användas i kombination med eCRF om studien så kräver.

Figur 2. Översikt R-RCT och RCT.



Kvaliteten på data som hämtas från ett register skiljer sig från kvaliteten på data som hämtas i en RCT där eCRF används. Det beror på att i ett EDC (systemet där eCRF designas, se Förkortningar) finns det möjlighet att skraddarsy logiska kontroller för den specifika studien. Data i register samlas in för ett annat ändamål och under annan lagstiftning, och det är därför möjligt att det finns en annan praxis för hur och vad man dokumenterar. En annan faktor som kan utgöra en skillnad är att det kan vara en större grupp personal som matar in data i ett register, vilket kan utgöra en svårighet om det krävs specifika instruktioner eller anvisningar för studien.

Ett sätt att undersöka kvaliteten på insamlad data är genom monitorering. Uppgifter i registret/studien jämförs då med uppgifter i journaler och avvikelser dokumenteras. Därigenom får man en uppfattning om i vilken omfattning avvikelser förekommer och kan beräkna vilka konsekvenser det får.

En särskild omständighet som påverkar kvalitetsbedömningen är om studiens prövningstillstånd anmodar tillämpning av GCP. I dessa fall krävs signering av uppgifter och spårning av alla ändringar av data. Spårning görs inte alltid i befintliga register varför det kan vara nödvändigt att komplettera studien genom att använda ett EDC som har ändringsspårning (audit trail).

2.2.5. Slutsats

Som tumregel kan man säga att en R-RCT är som mest effektiv när:

- Studien är integrerad i ett och endast ett register
- Samtliga säkerhets- och primära utfall finns i register
- Minimalt med ändringar behöver göras i klinikens normala arbetsflöde
- Ingen komplettering/uppföljning behöver göras i EDC
- Studien har en kort rekryteringstid
- Patientpopulationen är stor
- Patienter randomiseras för att jämföra två etablerade och godkända behandlingar
- Utbildningsbehovet för att följa protokollet är lågt
- Registret där inkluderingen görs används i samband med att man träffar patienten

När man väljer mellan att designa studien som en registerbaserad randomiserad klinisk studie (R-RCT) eller som en traditionell randomiserad klinisk studie (RCT) bör man väga fördelar mot nackdelar med koncepten, se Tabell 1-3.

Tabell 1. Fördelar och nackdelar med R-RCT.

Aktivitet	Fördelar	Nackdelar
Screening och randomisering integrerat i registret	fler patienter tillfrågas	registret måste användas till randomisering
	påminnelse om studien för alla patienter	prescreening kan vara svårare att göra beroende på hur registret är utformat
	mindre selekterad population	
Datainsamling via register	uppföljning av hela populationen	data saknas på patienter som inte är med i registret
	datainsamling som rutin	kostnad för att föra över data från register till studiedatabas
	<u>mindre</u> extra arbete/patient/klinik	kostnad för att lägga till variabler som inte finns i registret
		påverkar befintligt register/studievariabler kan förändras över tid
		hantering av patienter som vill lämna registret/studien
		ändringar av variabler utan audit trail
	minskar risken för felinmatning jämfört med direktinmatning i eCRF	kostnad för att validera mappningen
	överföring av registerdata sker kontinuerligt och automatiskt jämfört med eftersläpning av inmatning eller datauttag från registret	ökar kostnad för att förvalta överföringen/integrationen
	rapportering av utfall även från kliniker som inte är med i studien	
Data cleaning/monitorering - register	finns kontroller direkt vid inmatning i registret	vem rättar felaktig data och hur vet man vad som ska rättas?

Tabell 2. Fördelar och nackdelar med RCT.

Aktivitet	Fördelar	Nackdelar
Datainsamling endast via eCRF	prövningsställe utan register kan vara med i studien	manuell inmatning av data utanför ordinarie klinikarbete
	export till analysformat förenklas	utbildning i och inmatning i eCRF
	möjligt att skraddarsy frågorna efter studiens behov	kostnad att skapa eCRF
		kostnad för användarhantering
Data cleaning/monitorering - EDC	enklare att rena och bearbeta insamlad data	
	lättare att hantera queries på klinik	
	väldefinierad studiedatabas	
	naturlig hantering av queries då kliniken rättar mot journal	om automatisk överföring från register kan rättning skrivas över

Tabell 3. Komplexiteten för en studie drivs av ett antal faktorer. RCT och R-RCT har olika styrkor när det gäller faktorerna.

Faktor	RCT	R-RCT
Många kliniker		+
Många länder*	+	
Fler källdatasystem		+
Fler sätt att mata in data (register, eCRF, labbsystem...)	+	

* I de flesta länder utanför Sverige, och Norden, finns det en begränsad mängd register som håller den nivå som krävs för att göra en R-RCT vilket innebär att om många länder ska delta i en studie så går det inte att genomföra en ren R-RCT. Man behöver göra en RCT eller göra en kombination av RCT och R-RCT.

2.3. Regulatoriska krav

Precis som kliniska studier i allmänhet omfattas registerbaserade randomiserade kliniska studier av lagar och andra regulatoriska ramverk.

Baserat på Helsingforsdeklarationen finns lagar och författningar som reglerar forskning på människor och forskning som involverar läkemedel eller medicintekniska produkter. Läkemedelsverket är tillsynsmyndighet och utfärdar de prövningstillstånd som krävs för studier som inkluderar läkemedel och som utförs på människor (kliniska läkemedelsprövningar).

R-RCT:er involverar hantering av personuppgifter, inklusive uppgifter om människors hälsa. Detta innebär att det utöver de regelverk som gäller för klinisk forskning och för vården generellt även finns regelverk från Personuppgiftslagen och Patientdatalagen (vilka i maj 2018 ersätts av EU:s nya dataskyddsförordning) samt delar av offentlighets- och sekretesslagen att ta hänsyn till.

2.3.1. Övergripande innebörd för R-RCT-studier

Etikprövningslagen ger att all klinisk forskning skall föregås av prövning av Etikprövningsmyndigheten utan vars godkännande forskningen inte får bedrivas. Grundläggande för all klinisk forskning är att alla deltagande personer skall ge sitt informerade samtycke innan de får delta. Innan samtycket erhållits får ingen av studien motiverad (vård-)åtgärd utföras. Det är med andra ord centralt för studiens genomförande hur proceduren för inkluderande designas så att deltagarnas rättigheter beaktas. Normalt framgår huvuddragen från det studieprotokoll som granskats av etisk prövningsnämnd, men i designarbetet som utförs i registret uppstår ofta frågor som kan ha bäring på hur information ges och hur samtycket dokumenteras på prävarställe.

För den personuppgiftshantering som utförs under studien ska det finnas en personuppgiftsansvarig. Normalt är personuppgiftsansvaret förlagt till den forskningsmyndighet där ansvarig forskare, alternativt sponsor för studien, är verksam. Om personer utanför forskningsorganisationen behöver hantera personuppgifter för studiens räkning så ska ett personuppgiftsbiträdesavtal upprättas som reglerar vad som ska göras och hur uppgifterna får hanteras.

Vid en R-RCT deltar normalt flera prövningsställen som är delar av ordinarie vård och alltså inte särskilda prövningsenheter. Dessa ordnas organisatoriskt under egna huvudmän som kan vara landsting, företag eller andra organisationsformer. Den personuppgiftshantering som utförs för att kunna delta i studien inklusive eventuella egna datasamlingar innefattas inte i studiens personuppgiftsansvar utan förblir ett lokalt ansvar. Det är endast för den kopia av data som rapporteras till studien som ansvar överläts.

Deltagare har under hela studiens genomförande rätt att när som helst och utan motivering dra tillbaka sitt samtycke. I det fallet gäller att alla eventuella studierelaterade vårdåtgärder samt fortsatt datainsamling ska upphöra. Tillbakadragande av samtycket är inte retroaktivt varför redan insamlade uppgifter ska behållas som del av studiens dokumentation. Denna möjlighet är viktig för att i efterhand kunna spåra vad som hänt i studien och för att kunna förklara utfall i studien (man kan exempelvis ha en obalans i hur stor andel som avbryter studien mellan olika randomiseringsutfall, vilket förklarar skillnader). Ett återtaget samtycke innebär även att eventuella planerade samkörningar inte kan göras för den studiedeltagaren. Deltagaren kommer i praktiken att hanteras som en deltagare som "förlorats" och där inget kan sägas om utfall.

Om studien innefattar läkemedel krävs i allmänhet även ett prövningstillstånd från Läkemedelsverket. Myndigheten granskar studiens design och riskvärdering och ger specifika riktlinjer för studiens genomförande. Studien behöver då följa det övergripande ramverk som kallas "god klinisk sed" (eller GCP för Good Clinical Practice), samt att man kan ges särskilda instruktioner om hur studien ska genomföras eller övervakas. GCP höjer kraven på dokumentation av studiedesign och genomförande och ställer bland annat en högre grad av krav på uppföljning av avvikelser och incidenter.

Regelverken är inte fullt så detaljerade när studier involverar medicintekniska produkter, men det finns få skäl att avvika från GCP om användandet av produkten kan antas ha en påverkan på utfallet av utförda vårdåtgärder.

2.3.2. Krav på register

Det tekniska R-RCT-ramverket kan utvecklas så att registret så långt som möjligt hålls vid sidan av studien, men delar av regelverken får likväl spridningseffekter till registrets utformning och funktion. Det är viktigt att interaktionsdesignen i registret utformas så att det aldrig råder några tveksamheter för användaren om denne använder funktioner i registret eller i studien. Behörighetsstyrningen måste även fungera på ett sådant sätt att man inte tillåter andra än behörig personal att komma åt studiens funktioner i registret.

Något mer subtilt blir studiens effekter på registrets innehåll, där det är viktigt att inse att de variabler från registret som används i studien binds upp för den period som studien pågår. Eftersom studiens protokoll normerar variabelernas utformning och det är centralt att alla som rapporterar får samma instruktioner låser man i praktiken hela utformningen av de variabler som är aktuella för studien. Registret kan inte ändra variablerna utan att förändringen analyseras och accepteras av studien.

2.3.3. Validering

Den tekniska lösningen måste valideras innan studien startas, så att allting fungerar som det är tänkt: att data ut stämmer överens med data in, att randomiseringsmodulen fungerar, att inloggning i systemet fungerar etc.

Valideringen kan vara på olika nivåer beroende på studiens utformande och upplägg och beskrivs i en valideringsplan. En valideringsrapport beskriver utfallet av valideringen.

För studier som följer GCP krävs att utvecklade system valideras och verifieras enligt etablerade kvalitetsstandarder, till exempel GAMP5. ICH-GCP sektion 5.5.3 beskriver kraven och vilka processer SOP:ar ska omfatta.

3. Aktörer

För att genomföra en R-RCT behöver många olika aktörer vara inblandade.

3.1. Sponsor/PI

Sponsor

Sponsor (fysisk eller juridisk person/organisation) har det övergripande ansvaret för genomförandet av en prövning.

Prövare (Principal Investigator, PI)

Läkare med behörighet att genomföra prövningen och med vilken sponsor träffat överenskommelse om detta. Prövaren har huvudansvar för studien på sin klinik. Det är prövarens uppgift att säkerställa att all personal som deltar i arbete som berör studien är utbildad och införstådd med studiens krav.

Medprövare (Co-Investigator)

Läkare med behörighet att genomföra prövningen och som skriftligen har delegerats studiespecifika uppgifter av Prövaren.

3.2. ARO/CRO

En ARO (Academic Research Organisation) eller CRO (Clinical Research Organisation) eller motsvarande organisation/kompetens kan behövas för att praktiskt genomföra studien. Organisationen ansvarar för projektledning och fördelning av praktiska uppgifter. En R-RCT innefattar ofta flera organisationer eftersom den organisation som förvaltar och utvecklar registret kommer att spela en central roll för studien. På sponsors uppdrag kan en ARO/CRO ansvara för samordning med organisationen samt för att ta fram specifikationer och krav för användarinteraktion och utformning av de CRF som implementeras i registret. Eftersom inte alla registerorganisationer har erfarenhet av kliniska studier eller av systemintegrationer kan behovet av stöd vad gäller dessa områden i vissa fall bli omfattande. Sponsor har ansvar för att utforma en valideringsplan för studiens implementation och dokumentationen av dess genomförande. Sponsor kan delegera genomförandet av dessa och andra uppgifter till en ARO/CRO.

3.3. Registerstyrgrupp

Registerstyrgruppen för det register man ska använda för en R-RCT behöver godkänna studien och det anpassningsarbete (tekniskt) och förvaltningsarbete som krävs för att registret ska kunna användas i studien.

3.4. Teknisk registerförvaltare

Den leverantör som står för förvaltningen av registret behöver engageras för att anpassa registret samt för att sätta upp R-RCT-ramverket om det inte görs av annan teknisk kunnig leverantör. En R-RCT inbegriper i allmänhet flera organisationer varför förvaltningsuppgifterna måste fördelas mellan berörda organisationer på ett lämpligt sätt. Detta varierar från fall till fall.

Exempel på viktiga förvaltningsfunktioner är:

- Teknisk förvaltning
 - Systemövervakning
 - Underhåll och uppdateringar
 - Felhantering
 - Avveckling av studien ur registret vid studieslut
- Användarstödande funktioner
 - Användaradministration
 - Publicering av instruktioner och utbildningar
 - Supportfunktion
 - Ärendehantering
- Studierelaterade uppgifter
 - Framtagande och bearbetande av statistik till delanalyser
 - Extern kommunikation
 - Riskhantering
 - Underlag till säkerhetskommitté

4. Roller i en R-RCT

Roller som är vanliga i en R-RCT men inte förekommer i en vanlig RCT är systemutvecklare, systemarkitekt och projektledare från den part som är tekniskt ansvarig för förvaltningen av registret.

4.1. Systemutvecklare och systemarkitekt

En R-RCT genomförs genom att en eller flera moment av datainsamling integreras med ett eller flera befintliga register. För att detta ska kunna ske måste det genomföras utveckling i berörda register. Dessutom är R-RCT-ramverket endast ramverk för uppbyggnad av R-RCT-studier – den mottagande delen av systemet måste också implementeras och göras specifikt för studien.

För att framgångsrikt utföra nödvändig utveckling krävs en god förståelse för studiens uppbyggnad och kritiska egenskaper samt en god kommunikation mellan de som förvaltar och de som utvecklar berörda system. Arkitekter och systemutvecklare från respektive system ansvarar för att sätta sig in i studiens krav på systemen och för att planera och genomföra en för studien och för registret bra lösning. Det är särskilt viktigt att lägga omsorg på kontaktytorna och integrationen mellan samverkande system.

Även förvaltningen av systemen under studiens gång kräver teknisk kunskap och kompetens om ramverk och register. Felsökning och korrigeringar av studiens utformning förekommer även efter det att en studie startat. Detta hanteras vanligtvis av systemutvecklare men beroende på studiens storlek kan olika nivåer av användarstöd och/eller projektledning behövas.

4.2. Projektledare (för förvaltning av register)

Projektledaren hos den som är ansvarig för förvaltningen av registret är vanligtvis kontaktperson för de systemutvecklare och systemarkitekter som anpassar R-RCT-ramverket och registret. Projektledaren sköter vanligtvis dialogen med såväl registrets styrgrupp som med projektledaren som är ansvarig för den kliniska delen av studien och är central för planeringen av projektet.

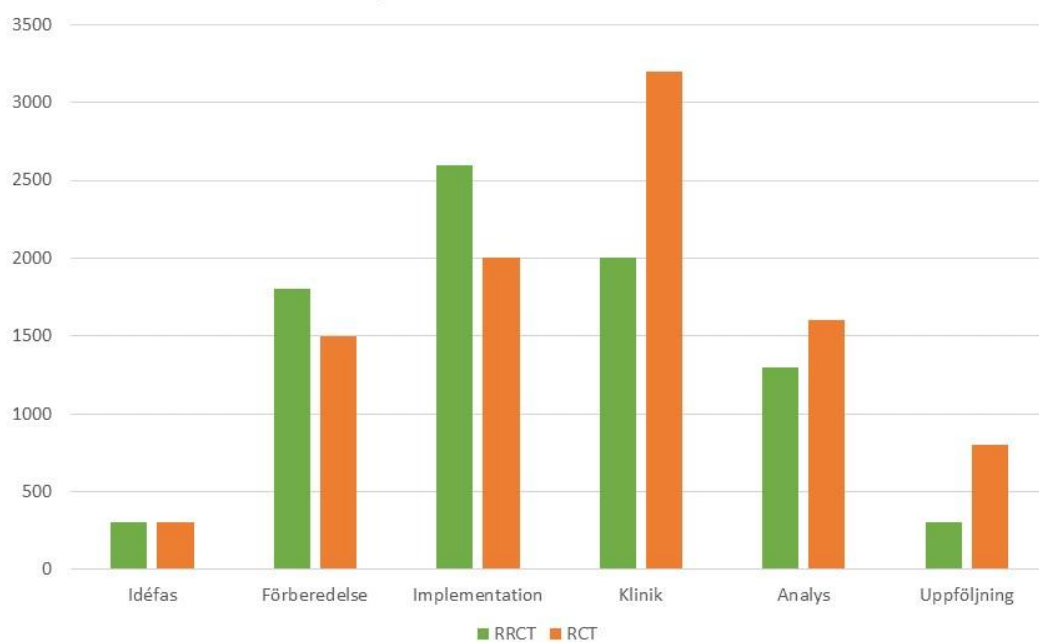
5. Steg i R-RCT-processen

I Figur 4 nedan beskrivs fiktiva R-RCT- och RCT-projekt där projekttiden är uppdelad i olika faser. Figuren visar den ungefärliga tidsåtgången för såväl den tekniska som den kliniska delen av studien, men inte den tid som läggs ner på klinikerna. Timmarna är ett snitt utifrån genomförda projekt och ger en bild av omfattningen, men kan inte anses vara en standard att hänvisa till. Figuren tar ingen hänsyn till längden på de olika faserna, men det är värt att notera att huvuddelen av arbetet i en R-RCT krävs innan första patienten kan tas in i studien, vilket skiljer sig från en RCT där uppstarten kräver mindre tid men där de senare faserna av studien tar desto mer tid. Det är också viktigt att poängtera att en R-RCT kräver mycket tid från många olika personer. En R-RCT kan vara ett billigare alternativ till en RCT, men en R-RCT är fortfarande inget billigt projekt.

En R-RCT innefattar:

- 1a Idé-fas
- 1b Förberedelsefas
- 1c Implementation
- 2 Klinikfas
- 3 Analysfas
- 4 Uppföljning

Figur 4. Uppskattad tidsåtgång per fas i fiktiva R-RCT- och RCT-studier.



5.1. 1a Idé-fas

5.1.1. Studiesynopsis, kontakt med ARO/CRO och registerstyrgrupp

- Möten med forskare som beskriver studien
- Förslag på design
- Riskanalys för studien
- Ansökan till registrets styrgrupp för att få tillstånd att gå vidare med att ta fram ett tekniskt lösningsförslag (diskutera eventuell påverkan på registret och bekräfta att inte flera likartade studier planeras på olika håll)
- Diskutera utfallsvariabler
- Justering av synopsis

5.1.2. Feasibility – powerberäkning, patientpopulation, datakvalitet

Skattning av befintlig kvalitet och täckning på registerdata som kommer att användas i studien.

5.1.3. Avtal, ekonomi

Det ska finnas skriftliga avtal mellan de berörda parterna. Exempel på avtal som måste beaktas är

- Uppdragsgivare
- EDC-system
- Konsulter

5.1.4. Definiera studiedatabas, statistisk analys och outputspecifikation

En fristående statistisk analysplan kan innefatta tre delar:

1. Specifikation av fördefinierade statistiska analyser
2. Härledning av variabler och hantering av saknade data
3. Specifikation av output (tabeller, listningar och grafer)

I studier med ett specifikt CRF är variabelhärledningar vanligtvis få och enkla, men i studier som använder registerdata kan de utgöra en väsentlig del av analysplanen. Både definitioner (som en datamodell) och program, för variabelhärledningar, kan hamna hos statistiker vilket måste specificeras i projektet. Om CRF inte kan anpassas efter önskade variabler är det viktigt att den finala studiedatabasen specificeras på protokollstadiet. En annan anledning att definiera studiedatabasen är att ge en klar avgränsning av det kontrakterade ansvarsområdet, eftersom samkörningar med olika register kan ge nästan obegränsade möjligheter för kunden att lägga till nya sekundära analyser under projektets gång.

Liksom i andra kliniska studier måste tidsplanen och omfattningen för övriga delar av en fristående statistisk analysplan bestämmas i projektet. Det är ofta relevant att utveckla en statistisk analysplan (SAP) samtidigt med resten av protokollet.

5.1.5. Protokollgranskning och stöd

Projektledare, data manager, statistiker och monitor tar gemensamt fram studieprotokoll i samarbete med uppdragsgivare. Teammedlemmar från förvaltaren av registret har ansvar

för delar av protokollet som rör datahantering och databas. Protokollet är ett dokument som alla teammedlemmar granskar, kommenterar och skriver sina delar i. Om möjligt ska en variabellista (datamodell) ingå som en bilaga till det finala protokollet.

5.1.6. Tekniskt lösningsförslag

När studieprotokollet är godkänt och överenskommet tar förvaltaren av registret fram ett tekniskt lösningsförslag i samarbete med berörda parter. Lösningsförslaget presenteras för beställaren/forskaren som antingen godkänner förslaget eller begär justeringar.

Förvaltaren av registret tar fram en tidsuppskattning för sin del av arbetet och denna ligger som en post i studiens budget.

5.1.7. Godkännande från registret

Lösningsförslaget presenteras för registrets styrgrupp som avgör om registret får modifieras och användas på det sätt som föreslås.

5.2. 1b Förberedelser

5.2.1. Ansökan till regulatoriska parter t.ex. EPM, LV

Det är provarens ansvar att ansöka till etikprövningsmyndigheten. Sponsorn ansvarar för ansökan till Läkemedelsverket, för de fall det är fråga om en klinisk läkemedelsprövning. Dessa uppgifter kan ofta delegeras till en tredje part, till exempel en ARO/CRO.

5.2.2. Design, implementation och test av eCRF

Detta steg görs om det är så att R-RCT:n ska kompletteras med ett eCRF, exempelvis för att få med data från ett land som inte har ett register och därmed kan använda R-RCT-ramverket.

- Design av eCRF utifrån datamodell
- Specifikation av regler/checkar i eCRF
- Granskning av eCRF av forskare, registerutvecklare och statistiker
- Ta fram lösning för eventuell import av labbdata
- Validering av eCRF av DM

En förutsättning för att kunna bygga eCRF är att uppdragsgivarna levererat en final variabellista.

5.3. 1c Implementation

5.3.1. Implementation av studien i register

- Kravställning av lösning
Utifrån tekniskt lösningsförslag och diskussioner med forskare tar förvaltaren av registret fram en kravställning för lösningen som sedan ligger till grund för implementation och validering.
- Projektledning vid implementation
Arbetet planeras in och resurssätts. Under implementationen fungerar projektledaren som länk mellan team och beställare.

- Ärenden till utvecklare utifrån kravställning
Kravställningen bryts ned till ärenden
- Implementation i registret
Teamet implementerar de studiespecifika funktioner som behövs i registret. Exempel på funktioner: Screening och randomiseringsfunktion, datafångst, studiespecifika variabler, ändringar på normalt arbetsflöde i registret, standardrapporter, klinikhantering
- Implementation av studiespecifika rapporter
Teamet implementerar studiespecifika rapporter som till exempel monitorrapport och rapporter för ersättning till klinik
- Dokumentation av lösning
Förvaltaren av registret dokumenterar den lösning som tagits fram. Dokumentationen innehåller åtminstone: beskrivning av lösningen, förvaltningsinstruktion under studiens klinikfas, instruktion för att avveckla studien.
- Support till utvecklare av externa integrationer
Om data kommer från t.ex. labbsystem kommer det att krävas att förvaltaren av registret ger support till de externa tekniker som gör dessa integrationer.

5.3.2. Acceptanstest och validering av lösning

- Acceptanstest av lösningen
Beställaren får här tillgång till en testmiljö där hen utifrån ett testprotokoll får möjlighet att se hur lösningen kommer att fungera i registret och i det dagliga arbetet. I detta läge kan beställaren antingen acceptera lösningen eller begära justering av lösningen.
- Intern test och validering
- Eventuell test av lösningen från DMs sida

5.3.3. DM och Monitoreringsplan

- DM skriver Data Monitoring Plan (DMP)
- DM skriver Data Handling Report (DHR). DHR är ett levande dokument som finaliseras vid databaslåsning
- DM skriver check-specifikationen
- PM/monitor/DM/statistiker skriver Monitoreringsplanen

5.3.4. Beslut studiestart och säkrad finansiering

Utifrån påskrivet avtal och säkrad finansiering tas beslut om att starta studien. Sponsor och eventuellt ARO/CRO som är underkontrakterat att driva den kliniska studien är överens om tidsplan och budget.

5.4. 2 Klinikfas – med förvaltning av tekniska lösningen

För att kliniker ska kunna startas behöver en rad aktiviteter vara på plats, beroende på studieupplägg. Studien startas inte förrän essentiella dokument är på plats, som till exempel avtal och myndighetsgodkännande, och att ett initieringsmöte har hållits med kliniken. Nedan ett axplock av aktiviteter.

5.4.1. Klinikstart

- Kontakt med kliniker och avtal med dessa

- Administration av kliniker och användare vid dessa: både prövare och de som matar in data.
- Initieringsmöten
- Eventuellt utbildning i eCRF
- Aktivering av kliniker

5.4.2. Förvaltning av teknisk lösning och support

- Driftövervakning av studieapplikation
Studietjänsten (studiens webbapp) och dess databas måste vara tillgänglig när en patient screenas och när data skickas till studien. Detta kräver att den tekniska förvaltningsorganisationen ser till att tjänsten är uppe och att de uppmärksammas på eventuella fel. Detta kräver också att databasen säkerhetskopieras och att åtkomst till databasen begränsas.
- Buggfixar/justeringar av lösningar
Oftast kommer något att behöva justeras när lösningen börjar användas. Det kan också finnas fel i implementationen som inte upptäcktes vid utveckling. På grund av detta behöver det finnas beredskap för att göra nya versioner av lösningen.
- Justering av eCRF
- Support till register och EDC-användare
Studien är inte primärt en del av registret och registrets support kan därför inte användas för frågor om studien om det inte avtalats om detta. Typiska frågor som måste kunna besvaras är:
 - Hur ska studiespecifika variabler fyllas i?
 - Vem ska få tillgång till studiedata?
 - Vad ska man göra om data inte kan överföras till studien?
 - Hur ska man hantera patienter som vill utträda ur studien?

5.4.3. Monitorering

Alla studier som klassas som kliniska prövningar ska monitoreras. Riskbaserad monitorering, dvs en kombination av central monitorering och monitorering på plats på kliniken, är en fördel när många kliniker och många patienter är med i studien. Central monitorering är dock ingen källdatakontroll utan ger istället en överblick över hur studien går mer generellt, dvs för studien viktiga variabler (till exempel primära resultatmått) jämförs mellan kliniker och avvikande trender kan identifieras.

- DM tar ut återkommande datauttag och/eller rapporter för monitorering
- DM skickar queries till kliniker och hanterar svar om eCRF används
- Riskbaserad monitorering och/eller monitoreringsbesök på klinik
- Listor för data cleaning
- Ändringar mellan datauttag
- Powerantagningar
- Sammanställningar av kvalitet

5.4.4. DSMB/interimsanalys (kan ingå i en klinisk studie beroende på studiedesign)

- Delta i kravställning till analysdatabas för interimsanalys
- Datauttag för DSMB (Data Safety Monitoring Board) eller interimsanalys. Eventuellt kan rening av data göras innan uttag av data.
- Formell interimsanalys till DSMB

- Förankra datauttagsproceduren hos DM

5.4.5. Händelserapportering/kodning

- Serious adverse event (SAE)-hantering

Hur allvarliga händelser, eller SAE, ska rapporteras ska beskrivas i studieprotokollet. Hur man väljer att göra det beror på studieupplägg, och riskbedömning för patienterna.

5.4.6. Beslut studieavslut

- Last Patient In då rekrytering ska avslutas.

5.4.7. Stängningsbesök

Behörighet till inloggning avslutas för klinikerna. Eventuellt stängningsbesök för att samla in övrigt studierelaterat material. Detta beror på studiens komplexitet och upplägg. Stängning utförs av studiemonitor.

5.4.8. Uppdatering av specifikation för analysdatabas, analys och output

- Sena ändringar och tillägg till analyser (bredare review, fler intressenter)
- Integrera analysen med publikationsplan

5.4.9. Clean file

Clean file betyder att studiedatabasen är ren och att den låses för analys. Fram till clean file kan rättningar göras men efter det att inga fel återstår hålls ett så kallat clean file-möte där alla avvikelser från protokollet noteras.

- Justering av felaktiga kopplingar mellan randomisering och fysiska personer
- Rättningar i källsystemen
- Slutexport av data från register
Det är viktigt att man innan studieslut jager på organisationen för att få in samtliga uppföljningar samt se till att slutföra registreringar i registret. Man kan även göra stickprovskontroller för att se att innehållet i registret överensstämmer med det i journalen.
- Arkivering av studiedata från register, screening log och subject log (ska även skrivas ut och arkiveras av respektive klinik)
Här exporteras databasen som innehåller screening log, subject log, randomiseringslistor, studiedata med mera från driftsmiljön till ett statiskt format. Detta arkiveras och kan även signeras av Notarie Publicus för att få en ovedersäglig kopia av hur databasen såg ut vid studieslut.
- Låsning av EDC-databas enligt SOP:ar
- Export av data inför samkörning

5.4.10. Avveckling av studien ur register

- Borttagande av studielösningen ur registret
För att inte få en ökad förvaltning, i både tid och komplexitet, av registret behöver man ta bort lösningen från registerimplementationen.
- Borttagande av studietjänst från produktionsmiljön
När studien är avslutad tas studietjänsten bort från produktionsmiljön. Detta inkluderar även möjligheten att komma åt tjänst, databas, säkerhetskopior och övervakning.

5.4.11. Samkörning med externa register

Samkörning mellan studiedatabas och hälsodataregister och/eller befolkningsregister vid uppföljning

- Tillägg av personidentifikatorer och studiegrupp
- Skapande av analysdatabas

5.5. Analysfas

5.5.1. Analys

- Överenskommelse om output inklusive final data cleaning
- Databas och outputprogrammering
- Tillägg post hoc
- Publikationsarbete
- Anpassning av output till publikationsbehov
- Review
- Nya analyser drivet av publikationsarbetet

5.5.2. Rapport

Studierapport för prövningar under GCP-krav skickas till Läkemedelsverket (mall enligt ICH E3) och resultaten rapporteras i EudraCT-databasen, varvid EPN anses informerade om utfallet av prövningen.

5.5.3. Arkivering

Arkiveringsplan ska skrivas in i studieprotokollet.

- Beskrivning av vem som ansvarar för/äger data

5.5.4. Avslutat studieprojekt

- Överlämning/arkivering av dokument och data

5.6. Uppföljning

5.6.1. Uppföljning substudier

- Datauttag ur registret och samkörning av studiedatabasen för uppföljning/utfall/resultatmått
- Substudier och bakgrundsvariabler, samsjuklighet
- Långtidsuppföljning