

Projektrapport - Utvecklingsatsning

Nationellt EDC-system, insamling och lagring av data och nationell randomiseringstjänst

Avsändare	Ulf Malmkvist
Mottagare	Enheten för kliniska studier
Diariennr	[Fylls i av enheten för kliniska studier]
Datum	2018-05-02
Version	Final
Bilagor	A - H

Medelsförvaltare

.....

Projektledare

.....

Sammanfattning

Projektet ”Nationellt EDC-system, insamling och lagring av data och nationell randomiseringstjänst ” är ett utvecklingsprojekt initierat av Kliniska Studier Sverige. Bakgrunden till satsningen är ett uttryckt intresse för nationellt, gemensamt Electronic Data Capture system (EDC-system) för akademiska studier. Många av de kommersiella lösningarna är dyra och innehåller ofta mer avancerade funktioner än vad som är nödvändigt i akademiska studier. I forskningsprojekt inom hälso- och sjukvård samt akademi, finns det behov att hitta lösningar som är anpassade efter deras krav och behov.

Utbudet av tjänster med avseende på datahantering/datainsamlingssystem i kliniska studier varierar idag mellan noderna. Kraven på forskning och forskarnas behov är dock densamma oberoende av region och därför bör det vara möjligt med en harmonisering av driftsform för vissa gemensamma stödfunktioner.

Syfte

Syftet med projektet har varit att undersöka möjligheter och förutsättningar för ett nationellt EDC-system och en central randomiseringsfunktion för akademiska kliniska studier. Projektets uppdrag har även varit att inventera förutsättningarna för tänkbara driftsformer.

Metod

Initialt genomfördes en intressent- och en omvärldsanalys samt en riskanalys. Det visade sig finnas många intressenter, varför ett beslut togs att kommande behovsanalys endast skulle vända sig till primärintressenter. Två behovsanalyser genomfördes, den första med fokus på målgruppen användare såsom forskare/prövare, forskningssjuksköterskor, BMA, statistiker och datamanagers etc. Den andra behovsanalysen vände sig till nodföreståndare för att få en bild av nuvarande och planerad organisation samt utbud kring Data management tjänster. Vidare undersöktes behov av utbildning och informationsspridning gällande datahantering.

En kravspecifikation, (URS - User Requirement Specification) skapades där en klassificering av krav inkluderades. Klassificering gjordes för att väga in behov både för EDC-system för studier som syftar till registrering av läkemedel respektive som inte syftar till registrering. Det senare utgör mer än 95% av de studier som hanteras av de regionala noderna.

Utifrån URS skapades en Request For Information (RFI). Denna skickades till ett antal leverantörer för att få en bild av vad marknaden erbjuder inklusive prisnivåer. Svaren från leverantörerna matchades sedan mot de klassificeringar som projektet tidigare beslutat. Vidare undersöktes myndighetskrav kring hantering av s.k. molntjänster vilket kan påverka val av EDC-system.

Projektet hade också i uppdrag att ta fram lagringsförslag, men fokus riktades istället på säker filöverföring. Anledningen till detta är att varje enskild huvudman

har ansvar för lagring och rutinerna kring lagring av känslig information kring lagring av personuppgifter.

Genomförd behovsanalys visade att överföring av filer ofta utförs via fast medium såsom USB eller CD-skivor, och även att överföring via mejl förekommer. Projektet vill därför belysa att överföring av känsliga personuppgifter bör ske med kryptering och autentisering.

Randomiseringstjänst 24 timmar per dag, alla dagar i veckan (24/7) var en annan parameter som projektet skulle undersöka förutsättningar för, vilket främst genomfördes via RFI.

Resultat

Tidigt identifierade projektet att en nationell upphandling med en central driftsfunktion inte är möjlig enligt lagen om offentlig upphandling (LOU; 2016:1145). En möjlighet är att genomföra en samordnad upphandling, innebär att två eller flera regioner eller landsting gör en gemensam upphandling. Här kan underlagen som tagits fram inom ramen för detta projekt användas – främst då: URS respektive RFI. Upphandlande myndighet kan sedan själv fatta tilldelningsbeslut och ingå avtal.

Projektet rekommenderar att målen för Kliniska studier Sverige bör vara:

- Alla noder inom Kliniska Studier Sverige ska ha en definierad miniminivå kring datahantering i kliniska studier.
- Alla noder ska kunna erbjuda sina forskare EDC-system inom 2 år.

Ett samarbete mellan samtliga noder bör etableras för att gemensamt definiera vad ”Datahantering i kliniska studier” innebär. Denna arbetsgrupp bör vidareutveckla en kravspecifikation med projektets URS som underlag. Syftet är att ge förutsättningar till en samordnad nationell upphandling. Arbetsgruppen bör även ta fram gemensamma grunddokument såsom standard operating procedures (SOP), Data Management Plan (DMP), ett nationellt utbildnings- och informationsmaterial. Utbildning bör ske på regional/lokal nivå. Tjänster för datahantering bör hanteras så nära forskaren som möjligt, dvs. organiserat lokalt/regionalt.

Vinsterna med en nationell arbetsgrupp som gemensamt skapar grundstommen till upphandling av EDC-system och processer för datahantering i kliniska studier är bl.a.:

- Kunskapsspridning till alla noder.
- Ökad samsyn och harmonisering av datahanteringsprocessen.
- Implementation och vidareutveckling av EDC-projektets leveranser.
- Möjlighet till nationell bearbetning av gemensamma utmaningar.
- Skapa en nationell plattform av datahantering för forskare.

Projektet har kommit fram till flera rekommendationer. Dessa beskrivs mer detaljerat i avsnitt 4, ”Lösningförslag och diskussion”.

En sammanfattning av rekommendationer är:

- En utvecklingsatsning för datahantering i kliniska studier bör initieras.
 - Ett första steg bör vara att nå konsensus för definitionen av datahantering i kliniska studier. Definitionen utgör därefter en plattform för vidare samarbete.
 - Gemensamma grunddokument t.ex. SOP och DMP tas fram såväl som nationellt utbildnings- och informationsmaterial.
- Ett nätverk för datahantering i kliniska studier etableras med:
 - Nationell samverkan kring processer och dokumentation.
 - Lokal utbildning och datahanteringsstöd.
- En nationellt samordnad upphandling av EDC-system där de av projektet framtagna URS och RFI används som underlag.
 - Vid val av leverantör bör det tas hänsyn till hur mycket EDC-system kommer användas och hur stora studier som vanligtvis brukar genomföras.
- Randomiseringsfunktion som ingår i EDC-system bör användas.
 - Saknas funktionen i EDC-systemet rekommenderas tillgängliga webb-lösningar.
- Filöverföring för känsliga uppgifter ska ske krypterat.
 - All kommunikation mellan EDC-systemet och användaren av systemet ska ske krypterat.
- Varje forskningshuvudman ansvarar för att man har processer kring lagring och arkivering av klinisk studiedata.

Innehåll

1.	Bakgrund och syfte	10
1.1	Bakgrund	10
1.2	Syfte	10
1.3	Varför använda EDC-system?	10
1.3.1	Vad används idag	11
1.4	Datahantering i kliniska studier	11
1.4.1	Olika roller i datahantering i kliniska studier	11
1.4.2	Datahanteringsprocess	13
1.4.3	Förklaring till processbild	13
2.	Metod	14
2.1	Utvärdering av EDC-system	14
2.2	Risikanalys	15
2.3	Omvärldsanalys	15
2.4	Intressentanalys	15
2.5	Behovsanalys	15
2.6	Kravspecifikation	16
2.7	Request for information – RFI	17
2.7.1	Analys	17
2.7.2	Prissättning	18
2.8	Randomiseringsfunktion	19
2.9	Referenspersoner	19
3.	Resultat	19
3.1	Risikanalys	19
3.1.1	Avsaknad av gemensam målbild kring tjänster för datahantering	19
3.1.2	Många EDC-system på marknaden	20
3.2	Omvärldsanalys	20
3.2.1	Nationellt EDC-System	20
3.2.2	Datamanagement process	20
3.2.3	Nya regelverk och riktlinjer	20
3.3	Intressentanalys	21
3.4	Behovsanalys primärintressenter	21
3.5	Upphandling av Nationellt EDC-system	22
3.6	Kravspecifikation – URS	22

3.7	Request for information – RFI	23
3.7.1	Prissättning	23
3.7.2	Myndighetskrav EDC-system	24
3.8	Behovsanalys organisation och drift	24
3.8.1	Organisatoriska skillnader mellan noderna idag	25
3.8.2	Önskemål kring organisation och förvaltning av datahanteringssystem	25
3.8.3	Nodernas synpunkter kring informationsinsatser runt datahantering	27
3.9	Säker överföring av data	27
3.9.1	Säker filöverföring	27
3.9.2	Säker kommunikation mellan IT-system	27
3.10	Randomiseringsfunktion	27
4.	Lösningsförslag/Diskussion	28
4.1	Upphandling	28
4.2	Datahantering inom Kliniska Studier Sverige	29
4.3	Etablering av nätverk	30
4.4	Organisation	30
4.4.1	Kompetens för datahantering inom Kliniska Studier Sverige	31
4.5	Förvaltningsorganisation	31
4.6	Randomiseringstjänst	33
4.7	Informationssäkerhet	33
4.8	Molntjänster	34
4.9	Fil- och Dataöverföring	34
4.10	Lagring och arkivering	35
5.	Referenser	36
6.	Bilagor	36

Ordlista/definitioner

Term	Definition
21 CFR Part 11	Electronic Record Electronic Signatures (Part 11) Omfattar alla Food and Drug Association (FDA) reglerade regelverk. Syftar till att elektroniska dokument (data) och signaturer ska vara tillförlitliga.
Annoterat CRF	Ett dokument som beskriver strukturen hos ett CRF med variabelnamn, logik och ordningsföljd av moduler och fält.
ATC kodning	Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC-systemet), system för klassificering av läkemedel. Källa https://lakemedelsverket.se
Audit trail	Loggning av aktiviteter i studiedatabasen; <ul style="list-style-type: none"> • Användaridentitet • Datum och tid • Typ av händelse • Vad som ändrats
Clean-file	Status när all data från en klinisk studie är kontrollerad, kompletterad och rättad. Databasen låses och statistisk analys kan påbörjas
CRO	Contract Research Organisation
Datahantering i kliniska studier (eng: "clinical data management")	Processen att samla in, validera och hantera patientdata i enlighet med regulatorisk standard, se Bilaga H - Tabell Regelverk och riktlinjer Inom många andra verksamhetsområden så används begreppet informationshantering istället för datahantering.
Dataskyddsförordningen General data protection regulation - GDPR	EUs dataskyddsförordning (2016/679), har till syfte att stärka och harmonisera skyddet för individer vid hantering av personuppgifter. Gäller från och med 25 maj inom EU.
DCF	Data Clarification Form, Formulär för att utreda frågeställningar i data innan Clean-File, t.ex. förtydligande av text, verifiering av ett värde etc.
DMP	Data Management Plan, dokument som beskriver datahanteringsaktiviteter, system, dataflöde och ansvar
E-CRF	Elektroniskt Case Report Form Ett elektroniskt dokument designat för insamling av information i enlighet med studieprotokoll (patientformulär).
EDC-system	Electronic Data Capture system, elektroniskt datahanteringssystem

FAIR	Internationella riktlinjer kring lagring och tillgängliggörande av forskningsdata F = Findable A = Accessible I = Interoperable R = Reusable
FSI, FPI	First Subject In, First Patient in
Hälsa- och sjukvård	Inklusive tandvården
ICD-10-SE	Den internationella sjukdomsklassifikationen ICD är en klassifikation med diagnoskoder för att gruppera sjukdomar och dödsorsaker för att kunna göra översiktliga statistiska sammanställningar och analyser. Den svenska versionen heter ICD-10-SE, källa Socialstyrelsen.
Konfigurera (studiedatabas)	Skapa, organisera och strukturera en studiedatabas enligt studieprotokoll, (eng. study-set up)
Kryptering	Kryptering är processen att koda information på ett sätt som hindrar obehöriga från att kunna läsa den
Miniriskanalys	Minirisk är en metod för att identifiera och prioritera risker i projekt. Sannolikhet och konsekvens poängbedöms (oftast 1-5) dessa multipliceras för att få fram riskvärdet. Nästa steg är att ta fram åtgärdsplan för riskerna
Molntjänst	IT-tjänst över internet. I detta sammanhang avses en tjänst där leverantören står för drift av systemet och lagring av informationen.
Patient Reported Outcome (PRO)	Hälsotillstånd rapporterat direkt av patienten
P-CRF	Paper Case Report Form Designat för insamling av information i enlighet med studieprotokoll (patientformulär).
Pseudonymisering	Behandling av personuppgifter på ett sätt som innebär att personuppgifterna inte längre kan tillskrivas en specifik registrerad utan att kompletterande uppgifter används, under förutsättning att dessa kompletterande uppgifter förvaras separat och är föremål för tekniska och organisatoriska åtgärder som säkerställer att personuppgifterna inte tillskrivs en identifierad eller identifierbar fysisk person.
Randomisering	Slumpmässig fördelning av deltagare mellan behandlingsgrupper i en klinisk prövning

Reg/Non-Reg	<p>Förkortningar som används i denna projektrapport och definieras enligt följande;</p> <p>Reg klassificering avser en kravnivå som ska motsvara system för studier som syftar till registrering av nya läkemedel. För "Non-Reg" klassificeringen är kravnivån lägre.</p>
RFI	Request For Information, dokument som skickas till olika leverantörer för att identifiera vilka EDC-system som har lämpliga funktioner för verksamheten
SAP	Statistisk analysplan, detaljerat beskrivning och motivering av de statistiska analyserna och övriga statistiska överväganden i en klinisk studie.
SDTM format	Studiedata Tabulations modell
SOP	<p>Standard Operating Procedure</p> <p>Dokumenterade processer som ett företag har på plats för att säkerställa att tjänster och/eller produkter levereras konsekvent varje gång</p>
Sponsor	Fysisk eller juridisk person som ansvarar för initiering och planläggning av en klinisk prövning och att den genomförs planenligt. Sponsor svarar för att överenskommelse träffas med huvudmannen för berörd vårdgivare om att genomföra prövningen. Om klinisk prövare och/eller dennes huvudman svarar för initiering och planläggning av prövningen intar dessa rollen som sponsor. <i>Def enligt läkemedelsverket.</i>
Stark autentisering (ofta används begreppet tvåfaktorsautentisering)	Identitetskontroll med hjälp av två skilda former av information, t.ex. ett e-tjänstekort eller ett SMS via mobiltelefonen samt ett lösenord/pinkod. Alltså något man har (kortet eller telefonen) och något man vet (lösenordet/pinkoden). Var för sig är kortet/telefonen och lösenordet/pinkoden oanvändbara.
URS	User Requirement Specifikation, specifikation över de krav verksamheten har på ett system, t.ex. EDC-system

1. Bakgrund och syfte

1.1 Bakgrund

Kliniska Studier Sverige är en infrastruktur som ska stödja och utveckla förutsättningarna för att bedriva kliniska studier med hög kvalitet. Projektet ”Nationellt EDC-system, insamling och lagring av data och nationell randomiseringstjänst” har bedrivits inom ramen för Kliniska Studier Sveriges utvecklingsåtgärder.

Kliniska studier Sverige ska inte bara ge stöd åt alla de yrkeskategorier som är involverade i klinisk forskning, utan även verka för att öka kvaliteten och omfattningen av kliniska studier.

Kliniska Studier Sverige har identifierat datahantering som ett område där det finns ett behov av kvalitetsförbättring. Genom att använda ett EDC-system för datainsamling tillsammans med väl utarbetade processer för strukturerad datahantering går det att både spara tid och väsentligen öka kvaliteten i kliniska studier.

Inom Kliniska Studier Sverige finns intresse av ett nationellt/gemensamt elektroniskt Case Report Form (eCRF).

Klinisk forskning bedrivs inom ramen för nationella lagar och förordningar samt internationella riktlinjer. Det innebär att en harmonisering av driftsform och vissa gemensamma funktioner är tänkbart.

Vidare finns det behov att kunna randomisera i interventionsstudier oberoende av tid på dygnet.

Myndigheterna ställer krav på datahantering via EDC-system i kliniska studier som ligger till grund för registrering. I akademiska studier behöver datahanteringen inte uppfylla alla de krav som krävs i registreringsstudier. Moderna inom Kliniska Studier Sverige behöver utforma tjänster med hänsyn till forskarnas behov och kraven i GDPR (General Data Protection Regulation), samt ha datahantering i kliniska studier som möjliggör öppen tillgång till vetenskaplig information.

1.2 Syfte

Syftet med projektet har varit att undersöka möjligheter och förutsättningar för ett nationellt datainsamlingssystem, EDC-system och en central randomiseringsfunktion för akademisk forskning. Projektets uppdrag har även varit att inventera förutsättningarna för tänkbar driftsform för ett nationellt EDC-system på ett kvalitetssäkert och kostnadseffektivt sätt.

1.3 Varför använda EDC-system?

Ett EDC-system är byggt för att samla in information/data på ett strukturerat sätt.

Fördelar med att använda EDC-system är;

- Standardiserad datainsamling

- Kan administreras oberoende av geografisk lokalisering
- Omedelbar tillgång till data
- Data endast tillgänglig för de med behörighet
- Monitorering kan ske off-site
- Möjlighet att tidigt identifiera om studieprotokoll behöver korrigeras och/eller ytterligare utbildning krävs
- Fördefinierade kontroller/listor (validering) ökar datakvalitén
- Alla ändringar i databasen kan spåras via s.k. audit trail
- Online checkar ökar kvalitet, inmataren av data får återkoppling direkt och har ett färskare minne kring det som skall matas in
- Eventuella uppdateringar av databasen görs samtidigt för alla center i en multicenterstudie
- Analys av data kan påbörjas direkt efter studieavslut.

Ovanstående fördelar skapar en kvalitetsökning och sparar resurser och tid.

En nackdel som ofta lyfts fram är kostnaden förknippat med EDC-system. Det är dyrt både att upphandla tjänsten via CRO (Contract Research Organisation), eller andra externa aktörer och att upphandla och ansvara för drift av eget EDC-system.

1.3.1 Vad används idag

Idag används ofta Excel eller andra enklare dataprogram som inte är kopplade till en databas. Det finns ett antal andra nackdelar med att använda sådana enkla lösningar, t ex:

- Avsaknad av spårbarhet/audit trail
- Försvårar uppdateringar av CRF vid multicenterstudier
- Risk att olika versioner används av olika användare
- Risk för sämre datakvalitet
- Svårare och mera resurskrävande att administrera frågehantering

Anledningen till att det används är att de är enkla och lättåtkomliga eftersom det ofta ingår i standarduppsättningen på den egna datorn. Den initiala kostnaden reduceras, men risken är dock att data inte håller tillräckligt god kvalitet för publikation eller reproducerbarhet.

1.4 Datahantering i kliniska studier

Datahantering i kliniska studier är en komplex och multidisciplinär aktivitet som består av flera olika aktiviteter kring hantering av data och information som beskrivs i protokollet, samlas in och analyseras.

1.4.1 Olika roller i datahantering i kliniska studier

Flera roller krävs för att planera och genomföra datahanteringen. Detta ställer krav på hur verksamheten organiseras och vilka verktyg som används.

Nedan är en övergripande ansvarsfördelning med fokus på datahanteringsaktiviteter, vilken kan se olika ut för olika noder, beroende på hur

noden väljer att bygga organisationen med olika funktioner. En person kan ha flera roller i den kliniska studien. De olika rollerna ansvarar även för andra aktiviteter i den kliniska studien vilka inte beskrivs här.

Data Manager ansvarar bl.a. för att:

- Planera, genomföra och avsluta datahantering i kliniska forsknings/prövningsuppdrag.
- Ge input till studieprotokoll.
- Konfigurera studiedatabas, ta fram DMP och annan relevant dokumentation.
- Säkerställa kraven för säker och validerad databas för inmatning av studiedata, att audit trail finns, är lösenordskyddad och krav för säkerhetskopiering uppfylls.
- Skapa kvalitetskontroller, vilket ibland utförs av programmerare.

Statistiker ansvarar bl.a. för att:

- Planera, genomföra och avsluta statistisk hantering i kliniska forsknings/prövningsuppdrag.
- Ge input till studieprotokoll och CRF.
- Skapa SAP, skapa randomiseringsfil om applicerbart, samt analysera data.

Klinisk Prövningsledare, ibland monitor, ansvarar bl.a. för:

- Övergripande planering och monitorering av studieuppdraget.
- Granskning av relevant data management-dokumentation, såsom CRF, DMP etc.

Sponsor, Prövare som ibland är samma person, ansvarar bl.a. för att:

- All information som krävs för att skapa studie databasen finns tillgänglig.
- Att den information som samlas in i databasen är beskriven i studieprotokollet.
- Godkännande av CRF.
- Godkännande av inmatad klinisk data.

Datainmatare, oftast forskningssjuksköterska ansvarar bl.a. för:

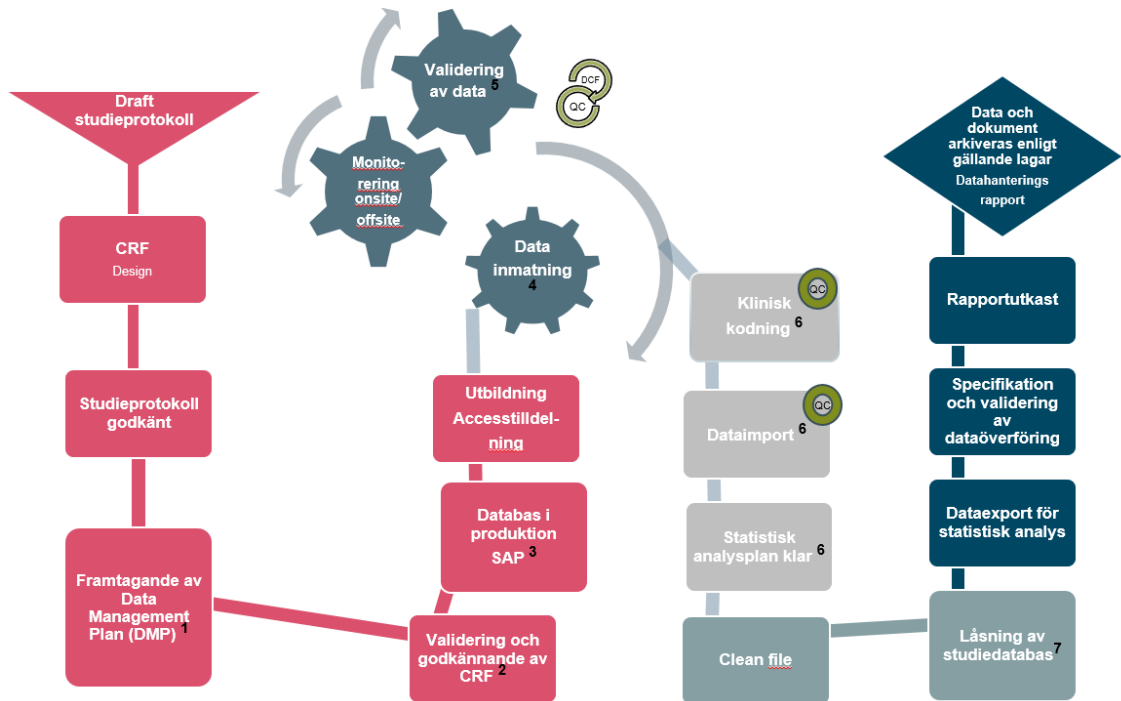
- Inmatning av data.
- Säkerställa att oklarheter vid inmatning utreds via DCFer.
- Utföra de kvalitetskontroller som beskrivs i DMP.

Systemadministratör ansvarar att:

- Upprätthålla licens(er) för EDC-system.
- Installationer av EDC-system.
- Hantering av användarkonton.
- Felsökning och åtgärder samt uppföljning av rapporterade fel.

1.4.2 Datahanteringsprocess

Bilden nedan är en schematisk överblick av de aktiviteter kring datahantering i kliniska studier som krävs för att säkerställa data med hög kvalitet, Figur 1. Bilden beskriver en generisk process som uppfyller kraven som kan ställas på kliniska studier som inte syftar till registrering av ett läkemedel.



1.4.3 Förklaring till processbild

Figur 1 Generisk datahanteringsprocess

1) Data Management Plan (DMP) är ett dokument som beskriver aktiviteter kring datahantering, system, dataflöde och ansvar i en klinisk studie samt hur data ska lagras och arkiveras efter att den kliniska studien avslutats. DMP uppdateras vid behov under studiens genomförande. En DMP innebär ett visst merarbete men det lönar sig om man skulle behöva gå tillbaka för att verifiera analys och resultat.

Andra dokument förutom DMP som bör skapas är;

- Annoterat CRF
- Inmatningsinstruktion
- Utbildningslogg
- Accesslogg
- Changelog/ändringslogg
- Clean file formulär
- Formulär för kritiska/icke-kritiska fel efter Clean file.

2) Validering och godkännande av ett e-CRF inkluderar även rapporter/listor.

3) Utkast till statistisk analysplan (SAP) bör vara påbörjad innan databasen sätts i produktionsläge.

4) Under inmatning i studiedatabasen:

- Om applicerbart tilldelas randomiseringskod.
- Fördefinierade logiska och automatiska kontroller exekveras, s.k. online datachecks.
- Fördefinierade min/max värden finns tillgängliga.
- Data clarification form (DCF) – frågor kan genereras/besvaras i EDC-systemet som ett led i monitorering och validering av studiedatabasen.
- En audit trail skapas kontinuerligt för att ge spårbarhet över ändringshantering i studiedatabasen.

5) Validering av data ska utföras som en kvalitetskontroll efter inmatning genom användning av rapporter eller listor skapade i EDC-systemet. DCF kan genereras vid behov för att klargöra/redo ut frågetecken. Kvalitetskontroller (QC) är en viktig del för att skydda forskningspersoners integritet, rättigheter och för att försäkra sig om att tillförlitliga data samlas in.

6) Eventuell import av data, samt eventuell kodning av sjukdomar, kirurgiska ingrepp och mediciner så som ICD-9-SE och ATC-koder ska genomföras innan Clean-File. Alla EDC-system har inte funktionen ”kodning” tillgänglig, vilket måste beaktas vid val av EDC-system om behov av detta finns. Även SAP ska vara final innan Clean-file.

7) Vid låsning av studiedatabasen ska en rapport av datahanteringen i studien skapas som i korthet summerar studieinformation. t.ex. datum för First Subject In (FSI), antal inkluderade/avhoppade patienter, eventuella protokollavvikelser etc. Är studiedesignen dubbelblind, bryts behandlingskodningen i samband med att studien låses för vidare editering.

2. Metod

2.1 Utvärdering av EDC-system

Utvecklingen inom EDC-system är snabb, det sker ständiga förändringar/förbättringar styrda av teknisk utveckling, myndigheters och användares krav på EDC-systemens funktionalitet.

Att välja leverantörer för EDC-system är en komplex process som är tidskrävande och kräver att flera kompetenser involveras.

För noderna inom Kliniska Studier Sverige är en viktig distinktion att de kliniska studier som EDC-system ska stödja inte syftar till registrering av nytt läkemedel. Således krävs inte att regelverk som – Food and Drug Administration (FDA) CRF 21 Part 11 uppfylls.

För att kunna ta fram en kravspecifikation och kunna ge ett förslag på drift och organisation genomfördes först en intressentanalys. Därefter genomfördes en behovsanalys med identifierade användare. En kravspecifikation – URS togs fram inom projektet med klassificerade krav. Därefter skapades en RFI, vilken skickades till ett slumpmässigt urval av leverantörer. En intern utvärdering av det inkomna materialet genomfördes. En upphandling av ett EDC-system bör även

innehålla en demonstration och/eller test av systemen. Detta genomfördes inte i projektet eftersom undersökningen endast syftade till att få en bild av vad marknaden kan erbjuda och inte utgjorde en regelrätt upphandling, se Tabell 1 nedan.

	Intressentanalys	Behovsanalys	URS	RFI/Pricing
Styrgrupp	■	■	■	■
Projektgrupp	■	■	■	■
Primärintressenter	■	■	■	■
Nodföreståndare	■	■	■	■
EDC-leverantörer	■	■	■	■

Tabell 1, EDC-projektets arbetsprocesser och aktörer

Behovsanalysen genomfördes via en webbenkät där primärintressenterna tillfrågades (se Bilaga A/B).

Behovsanalysen till nodföreståndaren bestod i frågor runt drift och organisation (se Bilaga D).

Blått innebär att man arbetat med framtagande och grönt innebär att man varit mottagare/respondenter.

URS – User Requirement Specification; RFI – Request For Information.

2.2 Riskanalys

Projektets styrgrupp samt projektgruppen gjorde en riskanalys med hjälp av miniriskanalysmetoden.

2.3 Omvärldsanalys

En omvärldsanalys genomfördes genom diskussioner i projektgrupp/styrgrupp. Frågeställningen var ”Vilka andra initiativ känner vi till?” – specifikt gällande nationellt EDC-system. Vidare har information från Kliniska Studier Sveriges utvecklingsatsning – ”Samverkan kring kvalitetssystem och arbetsprocesser” beaktats. Behovsanalysen beskriven nedan, se 2.5, är också en del av omvärldsanalysen då frågorna i denna bland annat gällde användning av EDC-system och erbjudande av tjänster runt datahantering.

Vidare har projektet kontinuerligt inhämtat ytterligare faktorer som påverkar val av EDC-system och hur Kliniska Studier Sverige påverkas av förändrad lagstiftning och internationella initiativ av relevans för området, t.ex. GDPR och FAIR principerna.

2.4 Intressentanalys

Under intressentanalysen – som utgjorde underlag till utskick i behovsanalysen kategoriserades intressenter i tre grupper:

- Kärntressenter – beslutande eller drivande roller.
- Primärintressenter – påverkas i hög grad och vill påverka projektet.
- Sekundärintressenter – lågt intresse, påverkar förmodligen inte.

Eftersom många intressenter identifierades beslöt styrgruppen att endast primärintressenter, se Bilaga A skulle inkluderas i enkätundersökning.

2.5 Behovsanalys

För att få en överblick över primärintressenternas respektive nodernas nuvarande situation och deras uppfattning om eventuella framtida behov runt datahantering i kliniska studier genomfördes två nationella enkätundersökningar.

En enkät gick till primärintressenter där syftet var att:

- Samla in primärintressenternas erfarenheter kring datainsamling i kliniska studier.
- Få en uppfattning om hur datahanteringen fungerar generellt i studierna idag.
- Få primärintressenternas perspektiv på vad som kan förbättras.

Den andra enkäten skickades till nodföreståndare för att undersöka deras syn på drift och organisation. Syftet var att fånga nodernas:

- Behov av att erbjuda tjänster kring datainsamling i kliniska studier.
- Syn på hur organisation och drift skulle kunna utformas.
- Tjänsteutbud runt datahantering.
- Uppfattning om behovet av utbildning och information.

Enkätsvaren låg sedan till grund för en behovsanalys, vilken användes för relevanta delar i kravspecifikationen (URS).

2.6 Kravspecifikation

Kravspecifikation (URS) genererades med utgångspunkten att det finns två huvudgrupper av studier:

- De som syftar till registrering av läkemedel.
- De som inte syftar till registrering av läkemedel.

Den senare gruppen kan vara studier som omfattar t.ex. nya behandlingsmetoder, epidemiologiska studier, interventionsstudier, medicintekniska produkter m.m. Dessa två kategorier av studier ställer olika krav på EDC-system. Kravspecifikationen skapades på engelska för att ge förutsättningar för ett internationellt utskick. I kravspecifikationen infördes två nivåer, dessa benämndes ”Reg.” respektive ”Non-Reg.”. Med Reg-nivån avses system som ska kunna stödja studier med syfte att registrera läkemedel, medan Non-Reg inte behöver kunna göra det.

Kraven för de två kategorierna av system klassificerades som “Critical”, “Important” eller “Nice to have” enligt:

“1 = Critical Requirement. These requirements describe features that are essential for the acceptance of the system.

2 = Important Requirement. These requirements describe features that are important but not critical for the acceptance of the system.

3 = Nice to have. These requirements describe features that would be nice to have but that are not important for the acceptance of the system.”

Kraven kategoriserades som tekniska respektive funktionella krav.

Tekniska krav:

- Security Requirements

- Audit Trail Requirements
- Regulatory Requirements
- Software Development
- Backup and Restore Requirements
- Vendor Evaluation Requirements

Funktionella krav:

- General Features
- Database set-up
- Data Validation
- Edit check programming
- Data Entry
- Data Monitoring
- Data Export
- Database lock/Unlock
- Archiving
- Interface Requirements

Vidare samlades information in kring företagen och deras respektive prismodell.

2.7 Request for information – RFI

RFI består av kraven från URS, men utan kravklassificering. RFI skickades ut till ett antal leverantörer av EDC-system. Syftet var att få en representativ bild av vad marknaden kan erbjuda från enklare till mer komplexa system. Här inkluderades både system som man kan förvalta inom organisationen samt system som är rena molntjänster. I detta sammanhang betyder molntjänst att leverantören står för drift av systemet och lagring av informationen.

RFI skickades ut via en webbenkät till leverantörernas kontaktpersoner. Svar på RFI kunde enbart lämnas via enkäten.

Huvuddelen av kraven besvarades med något av följande svarsalternativ:

- “Standard feature within the current product.
- Planned feature within the next 12 months.
- Not planned feature within 12 months”.

Det mellersta svarsalternativet användes för att ge företagen möjlighet att beskriva eventuell funktionalitet som är under utveckling, se Figur 2.

Resterande del av kraven var formulerade för att endast besvaras med ”Yes” eller ”No”, se Figur 2. Utöver detta kunde företagen även lämna fritextkommentarer.

2.7.1 Analys

Sammanställning av resultaten delades upp på de två studiekategorierna Reg respektive Non-Reg.


För varje kravnivå (Critical, Important och Nice to have) beräknades hur stor andel av kraven som leverantören uppfyller, dvs. svarsalternativen Standard, Planned within 12 months eller Yes. Planned within 12 months togs med då tidsperspektivet för införande av EDC-system antagligen är längre än 12 månader. Andelen för Critical har använts som ett primärt mått för detta projekt, se Figur 2.


User Requirement Specification			
ID	Reg	Non-reg	Description
2.2.1	1	3	The system has an audit trail compliant with the line items in 21 CFR Part 11
2.2.2	1	1	The system has a per-user selective audit trail
2.2.3	1	3	The system has an audit log to record when a user has been granted access to the system

1= Critical. Primär mått i analysen inom projektet, 2 = Important, 3 = Nice to have

Request For Information - three alternative to respond		
ID	Description	Answer from provider
2.2.1	The system has an audit trail compliant with the line items in 21 CFR Part 11.	Standard feature within the current product
3.X.X	<u>Graphic analysis available</u>	Planned feature within the next 12 months
3.X.X.X.X	Ability to export report in Word format.	Not planned feature within 12 months

Request For Information, alternative to respond - Yes, No		
ID	Description	Answer from provider
2.3.4	The vendor has a detailed documented compliance with the line items in 21 CFR Part 11.	Yes
2.3.5	Data storage is located within the EU.	No

 = inkluderade i analys över hur stor andel av kraven Critical, Important, Nice to have som leverantören uppfyller

 = kraven som leverantören inte uppfyller

Figur 2 beskriver principen som användes för analys av RFI.

Utöver detta genomfördes även en kvalitativ analys av leverantörernas fritextkommentarer. Det bedömdes om kommentarerna motsade de svar leverantörerna gett på kraven samt om det fanns information i kommentarerna som svaren på kraven inte fångade upp. Analysen gjordes även för att verifiera kraven i RFI.

2.7.2 Prissättning

En separat enkät gällande prissättning skickades ut till de leverantörer som besvarat RFI. Enkäten bestod av tio frågor där leverantörerna gavs möjlighet att beskriva sina priser för:

- Licens
- Underhåll
- Teknisk support
- Utbildning
- Installation

Leverantörerna gavs även möjlighet att för en hypotetisk studie ge en beräknad kostnad för två olika scenarion;

- att leverantören bygger och ansvarar för drift
- att noderna inom Kliniska Studier Sverige bygger och ansvarar för drift.

För varje fråga kategoriserades leverantörens prisestimat till en av tre prisnivåer, ”Low” = billigast, ”Medium” respektive ”High” = dyrast. Prisnivån för en enskild leverantör sattes i relation till övriga leverantörers prisestimat.

För att få ett sammanfattande resultat kodades ”Low” som 1, Medium som 2 och ”High” som 3. Därefter summerades dessa koder för alla frågor. Summan kan ses som en grov indikation på prissättningsnivån hos den aktuella leverantören.

2.8 Randomiseringsfunktion

I detta projekt har randomiseringsfunktion definierats som en funktion för tilldelning av studiebehandling. Undersökning gällande randomiseringsfunktion har varit med som en del i behovsanalysen för användare, URS och RFI.

I behovsanalysen för användare ställdes specifika frågor kring hur användarna vill att randomiserad behandling tilldelas och i URS och RFI ställdes kravet att EDC-verktyget ska ha en randomiseringsfunktion.

2.9 Referenspersoner

För de delar av rapporten som projektgruppen bedömt lämpliga har referenspersoner ombetts lämna kommentarer på texten i rapporten. De kompetensområden som funnits representerade är: juridik, informationssäkerhet, datamanagement, statistik och klinisk prövningsledning.

3. Resultat

3.1 Riskanalys

De två huvudsakliga riskerna som identifierades rörande EDC-system och datahantering i kliniska studier var:

- Avsaknad av gemensam målbild kring tjänster för datahantering.
- Många EDC-system finns på marknaden, vilket gör att det är svårt att ta beslut vid val.

3.1.1 Avsaknad av gemensam målbild kring tjänster för datahantering

En identifierad risk är att det inte finns en gemensam målbild för datahantering och EDC-system hos användare och noder (stödfunktioner). En tolkning som gjordes under arbetet med behovsanalysen var att svaren på enkäterna skiljde sig åt beroende på vilken erfarenhet respondenten hade av att arbeta med EDC-system och datahantering. Detta kan leda till att det verkliga behovet inte beskrivits korrekt.

3.1.2 Många EDC-system på marknaden

En överhängande risk vid identifiering av EDC-system att rekommendera, ansågs vara att det finns många system på marknaden. Vid en upphandling måste man ta hänsyn till den snabba tekniska utvecklingen. För att få den bästa möjliga lösningen måste kravspecifikationen då bekräftas.

Urvalet av leverantörer i detta projekt gjordes, som tidigare beskrivits för att få en representativ bild av vad marknaden kan erbjuda från enklare till mer komplexa system. Urvalet anses kunna utgöra en grund för en representativ bild i detta projekt, men bör omprövas vid eventuell upphandling för att täcka in nya leverantörer på marknaden.

För att minimera risken att få en otydlig bild utformades också kravspecifikationen (URS) med tydliga krav, inkl. tekniska och icke-tekniska krav. Tidsaspekten kring planerade åtgärder lades till som en parameter i RFI, vilket stärkte bilden av ständigt pågående utveckling av EDC-system. Leverantörernas prioriteringar av utveckling styrs av myndighetskrav och kundernas krav, vilket gör att större kunder har en större påverkan än mindre kunder.

En nationell samordning av upphandling rekommenderas, för att noderna inom Kliniska Studier Sverige som kund kan få en större möjlighet att påverka utvecklingen vilket leder till bättre förutsättningar att kunna stödja forskare på ett brett och effektivt sätt.

3.2 Omvärldsanalys

3.2.1 Nationellt EDC-System

När omvärldsanalysen genomfördes identifierades inga andra kända liknande initiativ avseende nationellt EDC-system.

Det finns dock regionala/lokala initiativ för att etablera tjänster för datahantering samt upphandling av EDC-system vid noderna.

3.2.2 Datamanagement process

Data management processer finns tillgängliga inom t.ex. läkemedelsindustrin, medan inom hälso- och sjukvård samt akademi är det inte lika vanligt att tydliga processer för Data management finns tillgängliga. NorCRIN är en nationell forskningsinfrastruktur med mål att stärka och förenkla samarbete inom alla kategorier av klinisk forskning i Norge. NorCRIN tillhandahåller SOP och mallar för Data management och Case Report Form (CRF) and Patient Reported Outcome Form Management på sin webbplats.

3.2.3 Nya regelverk och riktlinjer

Flera nya regler och ramverk påverkar hur data hanteras, vilket måste beaktas i val av EDC-system och hur datamanagement processen utförs inom forskning. Det är viktigt att ständigt bevaka nya regler för att uppfylla alla krav, där en gemensam plattform inom Kliniska Studier Sverige skulle kunna säkerställa en gemensam

tolkning av dessa. Det finns nya internationella riktlinjer kring lagring och tillgängliggörande av forskningsdata, de s.k. FAIR principerna.

Dessa principer innebär att forskningsdata ska vara möjliga att finna, de ska vara tillgängliga och åtkomliga samt möjliga att återanvända påverkar hur all forskningsdata hanteras. Det ställer krav på att data är insamlat på ett standardiserat sätt, och måste vara lagrade på säkra ställen, sk repositiorier.

Stor betydelse för datahanteringen har även den nya europeiska dataskyddsförordningen (GDPR) som träder i kraft tillsammans med ny nationell lagstiftning från 25 maj 2018. Syftet med GDPR är att stärka och harmonisera skyddet för individer vid hantering av personuppgifter.

3.3 Intressentanalys

Ett 30-tal intressentgrupper identifierades. Dessa delades upp i kategorierna kärntressenter, primärintressenter, och sekundärintressenter. Fördelningen var 4 kärntressenter, 18 primärintressenter och 7 sekundärintressenter.

Med anledningen av det stora antalet intressenter beslutades att endast primärintressenter skulle inkluderas i planerad behovsanalys. Denna grupp påverkas av utfallet i projektet kring användarvänlighet, kvalitet, säkerhet och drift i sitt dagliga arbete. Projektet påverkas av dessa intressenter genom att de är kravställare, experter eller ska besluta om implementering, se Bilaga A.

3.4 Behovsanalys primärintressenter

Som ett led i en rekommendation av nationellt datainsamlingssystem genomfördes en behovsanalys riktad till primärintressenter under perioden 8 – 25 juni 2017.

Enkäten besvarades av 309 personer. Forskare/prövare och forskningssköterskor/BMA utgjorde majoriteten av de svarande. Ungefär 90 % är delaktiga i minst en klinisk studie per år.

Resultatet visar att det finns en relativt stor vana av att använda EDC-system men det är också vanligt att använda sig av Access, Excel eller motsvarande. Det finns behov av smidiga system för överföring och arkivering av data efter avslutad studie.

Många av de svarande ser en nytta av att ha en randomiseringsfunktion inbyggd i EDC-system. Andra funktioner som de svarande anser är viktiga är:

- audit trail
- enkel användarhantering
- lagring av data
- möjlighet att skriva ut eCRF
- stöd vid monitorering
- frågehantering
- logiska kontroller
- möjlighet att bygga specifika rapporter

Funktioner som inte anses lika viktiga är patientbokningssystem, automatiska funktioner för besöksplanering och time out funktion (utloggad efter en viss tid). Time out funktion är dock viktig i ett informationssäkerhetsperspektiv.

En slutsats som går att dra baserat på behovsanalysen är att det finns en relativt stor vana att använda EDC-system, men att det finns stor potential att utöka detta användande. För att uppnå detta rekommenderar vi utbildning och information kring hur data bör hanteras och lagras, både för att uppfylla regulatoriska krav samt öka säkerheten och validiteten på data från kliniska studier.

För detaljerade svarsfrekvenser, se Bilaga B.

3.5 Upphandling av Nationellt EDC-system

En driftslösning för ett nationellt EDC skulle kunna vara att en organisation, t ex Vetenskapsrådet genom Enheten för kliniska studier tar huvudansvaret. Vid konsultation med juridiska experter klargjordes att en nationell upphandling med en central driftsfunktion inte är möjlig enligt Lag om offentlig upphandling (LOU; 2016:1145). Dock kan en gemensamt samordnad upphandling göras. Den upphandlande myndigheten, landsting eller kommun kan då själva fatta tilldelningsbeslut och ingå avtal.

Noderna är inte egna juridiska personer utan agerar inom respektive upphandlande myndighets/huvudmans verksamhet. Den URS/RFI som arbetats fram inom ramen för detta projekt och testats mot potentiella leverantörer, kan användas som utgångspunkt vid en samordnad upphandling. Utvecklingen på området är dock snabb. För att kunna dra full fördel av det här projektets underlag (URS/RFI) bör beslut om en eventuell samordnad upphandling ges hög prioritet och initieras omgående.

Fördelarna med en samordnad upphandling är flera och kan genomföras utan att man åsidosätter intentionen med LOU. Vinsterna med ett begränsat antal system som används nationellt är:

- Resurseffektiv upphandling – gemensam URS och RFI som underlag.
- Möjlighet att etablera ett eller flera centra med expertkunskap som kan agera stödfunktion nationellt.
- Uppbyggnad av gemensamma modulbibliotek, etc.

3.6 Kravspecifikation – URS

Vid sammanställning av resultaten från RFI utvärderade projektet kraven i URS. Följande överväganden gjordes:

- Om ändring av klassificering behövde göras.
- Om några av kraven missuppfattats och därmed behövde omformuleras.
- Om några av kraven var felaktiga och därför kunde tas bort.

Detta arbete ledde till att tio ”Critical”-krav för Reg, varav ett även för Non-Reg, sänktes till ”Important” eller ”Nice to have”, tio krav omformulerades samt att nio krav togs bort i bifogad URS, se Bilaga E.

3.7 Request for information – RFI

RFI skickades ut till 16 leverantörer varav 14 svarade. Som det beskrivs i avsnitt 3.6 uppdaterades URS och RFI efter sammanställning. De krav som formulerades om bedömdes inte ha en avgörande betydelse för utkomsten av denna analys. I övrigt baseras analysen på de uppdaterade kraven.

Eftersom syftet inte varit att rekommendera ett givet system så har leverantörerna pseudonymiserats. Svaren ger en ögonblicksbild av vad marknaden erbjuder. Tabeller som visar hur svarsresultaten fördelade sig finns i Bilaga F.

Andelen som presenteras nedan är Critical Requirements där leverantören angett svarsalternativen Standard, Planned eller Yes.

Bland de 14 svarande leverantörerna varierade andelen för Reg. från 74 till 100 %, medan spridningen för Non-Reg var 78 till 100 %. Två respektive sex av leverantörerna uppfyllde 100 % av Critical Requirements för Reg respektive Non-Reg. Det fanns tre tydliga kluster för både Reg. och Non-Reg:

- 95 % och uppåt
- 80 till 95 %
- Under 80 %

Som förväntat har leverantörer med en hög andel på Reg också en hög andel på Non-Reg.

Att enbart två respektive sex av leverantörerna uppfyllde alla kriterier kan vara ett tecken på att projektets URS ställer för höga krav.

3.7.1 Prissättning

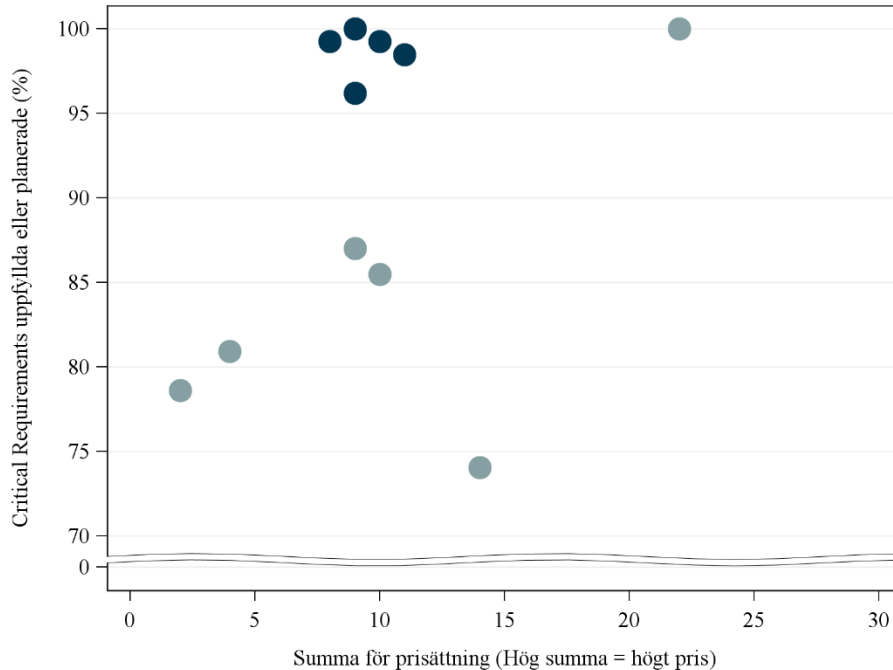
Enkäten gällande prissättning sändes ut till de 14 leverantörer som besvarat RFI varav 11 besvarade enkäten. Bland dessa leverantörer finns det generellt två olika typer av prismodeller, men prisnivåerna inom de två typerna varierar.

För den ena typen betalas en avgift per månad eller år för att få tillgång till systemet och därefter kan systemet användas obegränsat under tidsperioden. Den andra typen är att det betalas en avgift per studie och/eller användare. Vissa system har en kombination av dessa två.

Några av systemen har lägre priser för akademiska studier, dock kan det finnas vissa begränsningar sett till antalet användare, kliniker etc.

Vid val av leverantör bör man överväga rörliga och fasta kostnader.

I Figur 3 illustreras sambandet mellan uppfyllda krav och kostnad. På den horisontella axeln visas summan för prissättning. På den vertikala axeln visas andelen uppfyllda eller planerade Critical-krav för Reg. Varje enskild punkt representerar ett företag.



Figur 3 illustrerar sambandet mellan uppfyllda krav och kostnad.

Det generella intrycket är att högre pris inte behöver betyda en högre kvalitet. Ett kluster om fem företag har relativt lågt pris och samtidigt uppfyller, eller kommer att uppfylla, en stor andel av måste-kraven (95 % eller högre). Viss försiktighet måste dock iaktas när man tolkar resultaten då prismodellerna kan vara komplexa.

3.7.2 Myndighetskrav EDC-system

Nya dataskyddsförordningen (GDPR) kommer att ha betydelse för hanteringen av personuppgifter i klinisk forskning. Vad det gäller val av EDC-system medför GDPR att det krävs tekniska funktioner, till exempel säker autentisering. Projektet har tagit hänsyn till detta i URS/RFI.

3.8 Behovsanalys organisation och drift

Projektet har definierat begreppet Data management som - *Processen att samla in, validera och hantera patientdata i enlighet med regulatorisk standard.*

Behovsanalysen visar att tolkningen av Data management varierar mellan individer, forskargrupper och noder. En orsak kan vara att erfarenheter och kunskap kring datahantering i kliniska studier skiljer sig. Ett första steg för att möjliggöra ett nationellt samarbete är att etablera gemensam definition och målsättning för tjänster relaterat till Data management inom Kliniska Studier Sverige.

Resultatet av behovsanalysen ställd till de regionala nodföreståndarna samt projektgruppens erfarenheter visar på att organisationen kring EDC-system ser olika ut idag. En del noder har en väletablerad och uppbyggd organisation, andra har vissa delar klara, med mål att utveckla organisationen vidare, och några noder inväntar rekommendation från projektet.

Olika typer av studier ställer olika krav på datahanteringsprocessen. Vissa studier har behov av att kunna randomisera studiedeltagaren direkt i EDC-systemet, andra studier vill kunna importera data från olika kvalitetssystem, laboratoriesystem, skattningsskalor, data från exempelvis elektroniska dagböcker mm. Utöver det är även kostnadsbilden kritisk. Samtliga dessa faktorer måste vägas samman vid utvärdering och val av EDC-system.

Vissa grundläggande krav, specificerade som kritiska i URS, behöver ställas på samtliga EDC-system. De ska t.ex. anpassas till EUs nya dataskyddsförordning GDPR, innehålla säker inloggning samt loggnings- och spårbarhetsfunktion/audit trail.

3.8.1 Organisatoriska skillnader mellan noderna idag

Det är idag stor skillnad mellan de sex regionala noderna i Sverige. Skillnaderna finns bl.a. i hur organisationen ser ut, hur många landsting/regioner som finns inom den regionala noden samt var man organisatorisk är placerad.

Nod	Antal regioner inom noden	Antal landsting inom noden
Forum Norr	3	1
Forum Uppsala Örebro (FUÖ)	4	3
Karolinska Trial Alliance (KTA)	1 ^a	1
Forum Sydost	2	1
Forum Gothia	2 ^b	
Forum Söder	3 ^c	1

a) Gotland är kommun med landstingsuppgifter och regionalt utvecklingsansvar och har också rätt att kalla sig region

b) Norra delen av Region Halland ingår

c) Region Halland (södra delen) ingår

Se vidare information kring organisationer i de regionala noderna i rapport från utvecklingsprojekt "Samverkan kring kvalitetssystem och arbetsprocesser", samt på kliniskastudier.se.

3.8.2 Önskemål kring organisation och förvaltning av datahanteringssystem

Forum Norr önskar att drift, organisation samt stöd kring datahantering ska finnas nationellt. Visst stöd/support kring organisation, drift och enklare frågor kan hanteras inom den regionala noden samt de lokala landstingen/regionerna. Den

regionala noden anser sig inte ha resurser i dagsläget för att skapa en egen fullskalig support för datahantering.

Forum Uppsala Örebro (FUÖ) önskar att en full organisation, drift och stöd kring datahantering ska finnas inom regionerna Uppsala och Örebro. Idag finns det en utbyggd verksamhet inom region Uppsala. Region Örebro erbjuder till viss del support kring datahantering och utveckling av befintlig verksamhet pågår.

Regionerna Uppsala och Örebro erbjuder övriga landsting och regioner inom FUÖ stöd och support. FUÖ anser att varje landsting/region bör ha stöd/support kring enklare frågor rörande organisation och drift.

Önskemål finns om nationellt nätverk kring datahantering för framtagande av gemensamma dokument och riktlinjer.

Karolinska Trial Alliance (KTA) anser att en nationell organisation är allt för stor, men samsyn och samarbete mellan noderna är önskvärt. KTA lyfter vikten av att kunskapen finns nära forskaren. Egen verksamhet är under uppbyggnad. Under tiden tar verksamheten stöd av andra organisationer.

Forum Sydost önskar en regional organisation kring datahantering. Lokalt ska råd och stöd kunna ges. I dagsläget finns ingen organisation kring datahantering. Forskare kan få stöd av statistiker. Beslut kring eventuell uppbyggnad av tjänster runt datahantering inväntar EDC-projektets utfall.

Forum Söder önskar en kombination av nationell och regional organisation kring datahantering. Idag finns en egen verksamhet runt datahantering. Vidareutveckling av organisationen planeras genom att utöka med Data manager.

Forum Gothia, svar saknas.

Utifrån ovan beskrivna önskemål ser projektgruppen som ett första steg att noderna bör ensas om en gemensam tydlig definition av vad datamanagement innebär. Vidare rekommenderas att ett nätverk skyndsamt etableras där alla noder ingår för att hantera dessa aktiviteter och därmed sprida kunskap.

Vi rekommenderar vidare att gemensamma SOPar tas fram för t.ex.

- Installation, validering av installation och förvaltning EDC-system.
- Datahantering i kliniska studier.
- CRF- och Patient Reported Outcome (PRO) hantering.
- Randomisering i kliniska studier.
- Statistisk analys i kliniska studier.

Dessa SOPar bör tas fram nationellt i arbetsgrupp med befintliga SOPar som underlag. Även en mall för DMP bör tas fram gemensamt. Det finns även andra dokument som kan tas fram gemensamt. Lokala anpassningar görs vid behov.

Gemensamma SOPar och mallar rekommenderas att publiceras på Kliniska Studier Sveriges webbplats.

3.8.3 **Nodernas synpunkter kring informationsinsatser runt datahantering**

Det finns ett uttalat behov av utbildning och information kring datahantering. Det är viktigt att informera om varför ökad kvalitet och säkerhet i hantering av klinisk data krävs. Noderna önskar hjälp med detta på nationell nivå, genom exempelvis utbildningspaket kring lagar och regler respektive erfarenhetsutbyte. Detta kan utgöra underlag för kunskapsspridning på regional/lokal nivå.

Informationsspridning kring datahanteringsprocessen bör ske genom att använda etablerade informationskanaler såsom, Kliniska Studier Sveriges webbplats, regionala hemsidor, regionala nätverk, informationsbrev etc.

3.9 **Säker överföring av data**

Informationsutbyte, ofta med personuppgifter, från och till EDC-system eller mellan olika huvudmän, ställer höga krav på säkra och tillförlitliga kommunikationskanaler. Det finns etablerade standarder och väl etablerad teknik på marknaden som kan användas för att åstadkomma säker överföring av forskningsdata. En förutsättning för säker hantering är att all inloggning i EDC-system ska ske med tvåfaktorsautentisering och att de IT-miljöer på regional nivå där EDC-system används också uppfyller kraven på IT- och informations säkerhet.

3.9.1 **Säker filöverföring**

Av krav i personuppgiftslagen (PuL, från och med 25 maj gäller GDPR) och patientdatalagen (PDL) följer att t.ex. okrypterad e-post inte får användas för känsliga uppgifter. Överföring av personuppgifter och sekretessbelagd information ska alltid ske insynsskyddat med kryptering som uppfyller grundläggande krav. Även själva datafilen ska skyddas med kryptering och lösenord innan filen skickas. Lösenordet för dekryptering av filen måste skickas på annat sätt än med det system som använts för överföring av datafilen för att inte riskera att både lösenord för dekryptering och datafilen hamnar hos en obehörig mottagare. Det kan till exempel skickas med SMS eller delges muntligt direkt eller via telefon. Lösenordet för dekryptering av datafilen ska inte skickas med e-post.

3.9.2 **Säker kommunikation mellan IT-system**

Det är också av stor vikt att all kommunikation mellan EDC-systemet och användaren av systemet sker krypterat, särskilt om systemet levereras som en molntjänst. Tanken med att kryptera data som sänds till och från två enheter är att ingen annan på ett nätverk eller internet ska kunna avlyssna eller manipulera informationen. Det finns olika standarder för kryptering av kommunikation mellan webbserver och webbläsare som till exempel Secure Sockets Layer (SSL) som numer oftast ersatts av Transport Layer Security (TLS).

3.10 **Randomiseringsfunktion**

Behovsanalysen för användare visade att en majoritet vill att randomiserad behandling tilldelas elektroniskt. I kravspecifikationen och därmed även RFI fanns det fem krav gällande randomiseringsfunktion. 12 av de 14 leverantörerna angav att de har en randomiseringsfunktion i sitt EDC-system.

Det finns även fristående randomiseringsverktyg. Dessa är allt från enklare lösningar till dyrare och mer avancerade system. 10 av 14 tillfrågade leverantörer erbjuder även möjligheten att koppla ett fristående verktyg till sitt EDC-system.

Då de flesta av EDC-leverantörerna kan erbjuda en integrerad randomiseringsfunktion anser vi att den smidigaste lösningen är att använda sig av denna funktion.

Det man kan vinna på att ingå avtal med en fristående randomiseringsfunktion är att studier som inte använder sig av EDC-system kan genomföra randomiseringen i denna funktion. Men då vi bör eftersträva att all datainsamling sker med hjälp av EDC-verktyg kommer detta behov på sikt att försvinna.

4. Lösningförslag/Diskussion

Kliniska studier blir mer och mer komplexa, forskarna inom hälso- och sjukvård har ofta begränsad tid för forskning, budgeten i kliniska studier är ofta begränsad och det finns ofta inte medel avsatt för datahantering. De ökande kraven på datakvalitet från myndigheter och forskningsfinansiärer kommer att öka och måste uppfyllas. Många ser därför möjligheten av att använda EDC-system som ett verktyg att klara detta.

Att välja rätt EDC-system kan spara pengar, öka effektivitet och höja kvalitet på forskningsdata. Det finns idag många EDC-system på marknaden, de flesta har samma grundfunktioner, och det pågår en ständig utveckling av nya funktioner. Många leverantörer erbjuder idag molnbaserade tjänster.

Några av de viktigaste grundfunktioner som EDC-system ska innehålla är en s.k. audit trail, där spårning av datahantering i databasen dokumenteras, vilket är ett grundläggande krav för att säkerställa kvalitet på data.

Audit trail innebär att systemet sparar loggar med uppgifter över:

- Användaridentitet på den som utfört aktiviteten
- Datum och tid vid aktiviteten
- Typ av aktivitet
- Konsekvens/vad som ändrats

Vidare behövs säker inloggningsfunktion med möjlighet att styra över de olika roller som behövs i studien, t.ex. läkare, forskningssjuksköterskor, monitorer etc.

Projektet anser att Kliniska Studier Sverige bör ha som mål att alla noder har en grundnivå av kunskap kring datahantering i kliniska studier. Alla noder bör också ha möjlighet att erbjuda EDC-system till forskare. Dessa två komponenter är viktiga för att öka kvaliteten på akademiska studier där noderna är involverade.

4.1 Upphandling

Projektet rekommenderar en nationellt samordnad upphandling. En nod och dess huvudman bör få i uppdrag att efterfråga intresset från övriga huvudmän inom

nodsystemet om deras intresse att vara med i en upphandling av ett EDC system och noderna kan vara med som stöd. Kliniska Studier Sverige som kund kan då bl.a. få en större påverkan i utveckling av EDC-system. En samordnad upphandling innebär att de upphandlande myndigheterna, dvs. varje huvudman såsom t.ex. Region Skåne, Blekinge läns Landsting etc., själva fattar tilldelningsbeslut. URS och RFI, framtaget av EDC-projektet kan användas som underlag vid upphandling. Dessa dokument ska ses som en grund och kan anpassas efter specifika behov.

Vid avrop bör varje enskild huvudman väga in antal studier per år samt hur den aktuella eller planerade organisationen ser ut för att skapa en kostnadseffektiv lösning.

En annan viktig aspekt är att se hur priset per enhet (studie) ändras vid uppskalning av användning. Hur mkt kostar 10 studier, respektive 20 studier osv.?

Rekommendationer

- En nationellt samordnad upphandling.
- Den av projektet framtagna URS och RFI används som underlag för kommande upphandlingar av EDC-system.
- Vid val av leverantör bör det övervägas hur mycket EDC-systemet kommer användas och hur stora studier som vanligtvis brukar genomföras.

4.2 Datahantering inom Kliniska Studier Sverige

En utvecklingsatsning bör initieras med representanter från alla noder för att gemensamt:

- definiera vad datahantering i kliniska studier innebär
- ta fram SOP för datahantering
- ta fram DMP mall, och eventuellt andra relevanta generiska mallar
- ta fram ett nationellt utbildnings- och informationsmaterial vilket ska finnas tillgängligt via länk på Kliniska Studier Sverige-portalen tillsammans med ovan nämnda dokument.

Viktigt att förstå är att inmatningsinstruktion inte går att skapa som ett generiskt dokument, eftersom det varierar beroende på funktioner i valt EDC-system.

Utbildnings- och informationsmaterialet bör innehålla information kring regulatoriska krav, informationssäkerhet för data från kliniska studier. Materialet ska vara ett underlag för kunskapsspridning på regional och lokal nivå.

Information kring datahanteringsprocessen bör ske genom att använda etablerade

informationskanaler såsom, Kliniska Studier Sveriges webbplats, regionala hemsidor regionala nätverk, informationsbrev etc.

Rekommendationer

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

4.3 Etablering av nätverk

För att öka användande av EDC-system rekommenderar vi att ett nätverk etableras med representanter från alla noder. Syftet primärt är att implementera och vidareutveckla utvecklingsstrategins leveranser.

Rekommendation

- Ett nätverk för datahantering i kliniska studier etableras.

4.4 Organisation

För att kunna förvalta ett system och för att möta de krav som ställs bl.a. från gällande regelverk, säkerhet, tillgänglighet m.m. behövs det idag en bred och omfattande kunskap inom organisationen. Bolag som tar fram nya läkemedel samt utvärderar redan befintliga läkemedel och medicinsk tekniska produkter har stora resurser för detta. Hälso- och sjukvården samt akademien har inte möjlighet att verka på samma sätt som industrin. Industrin är endimensionell med fokus på att ta fram produkter att marknadsföra, medan hälso- och sjukvården är multidimensionell med olika uppdrag såsom vård, utbildning och forskning, där ekonomin aldrig är en ensam faktor vid beslut om prioriteringar. Hälso- och sjukvård samt akademi får därför hitta enklare processer, utan att ge avkall på gällande regelverk.

Ett tydligt uttalat behov av att datahantering i kliniska studier ska ske så nära prövaren som möjligt talar för en regional/lokal organisation. Ett EDC-system som konfigureras lokalt är oftast betydligt billigare, mera flexibelt och tiden att skapa studiedatabasen är oftast kortare än när CRO utför detta. Det bör dock övervägas om tjänsten att konfigureras studiedatabasen ska erbjudas lokalt, via en central funktion eller vid några utvalda noder. I övervägandet bör då ingå antal studier som respektive nod/region kommer att köra varje år.

Under förutsättning att samma grunddokument såsom SOP, mallar, utbildningsmaterial används finns det förutsättning för att noderna kan stötta varandra oavsett om man väljer samma EDC-system eller inte.

Utvecklingssatsningen och nätverket kommer här att ha en stor betydelse för att nå konsensus runt dokument och hantering, och att kunna vara en kanal för diskussioner kring hantering i de enskilda studierna.

En gemensam datastandard, t.ex. SDTM kan vara önskvärd, men är knappast kostnadseffektivt eftersom det skulle kräva en stor insats. I den typ av studier som utförs i de regioner som representeras av noderna kan en enklare standard vara tillräcklig eftersom studierna inte syftar till en registrering av läkemedel. Om möjligt bör Kliniska Studier Sverige verka för att gemensamt skapa denna enklare standard även om det är tidskrävande. Det skulle kräva samarbete mellan noderna för att säkerställa att användares behov tillgodoses i den utsträckning det är möjligt. Syftet är att data samlas in på ett sådant sätt att det går att analysera på ett standardiserat sätt.

4.4.1 **Kompetens för datahantering inom Kliniska Studier Sverige**

Utbudet av datahanteringstjänster varierar mellan sjukvårdsregionerna. Eftersom datamanagement rollen är en sammansättning av flera kompetenser kan det vara svårt att finna kompetensen hos en och samma individ. Tidigare rekryteringar har visat det svårt att hitta individer med rätt erfarenhet, vilket kan bero på att det inte finns en tydlig definition på vad som innefattas i rollen datamanager.

Rekommendationer

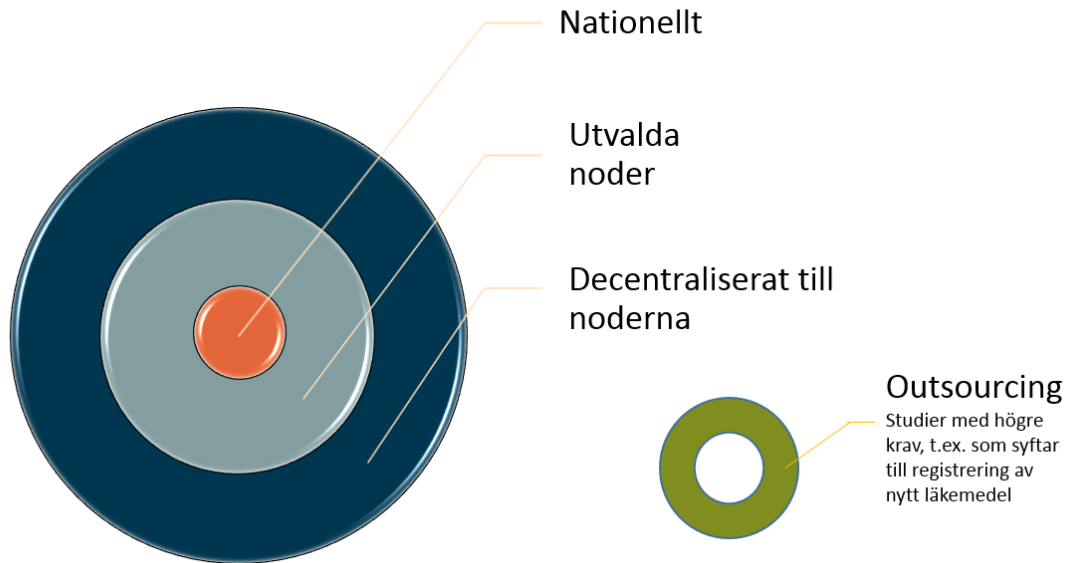
- Samtliga noder strävar mot att etablera en ”grundnivå” för att kunna erbjuda datahanteringstjänsten.
- Under uppbyggnadsfasen kan noder med mer erfarenhet stödja övriga noder.

4.5 **Förvaltningsorganisation**

Alternativ för förvaltningsorganisation för nationellt EDC-system kan vara:

- Decentraliserad drift vid alla noder
- Utvalda noder är ansvariga för drift
- Nationell drift
- Outsourcing

Förvaltningsorganisation



Figur 4 Alternativ förvaltningsorganisation

Det är flera aspekter som ska vägas in vid beslut hur datamanagement inom Kliniska Studier Sverige organiseras. Det är bl.a:

- Juridiska aspekter
- Kostnads- och tidseffektivitet
- Tillgång till kompetens
- Efterfrågan för datamanagement tjänster
- Målgrupper
- Möjlighet till gemensamma stödfunktioner etc.

Använder man sig av EDC-system som kan konfigureras lokalt är detta oftast betydligt billigare, mera flexibelt och tiden att skapa studiedatabas är oftast kortare än när CRO utför detta. Detta kräver dock att noderna bygger en organisation som möjliggör nationell, regional eller lokal hantering. Vi rekommenderar att resurser avsätts inom Kliniska Studier Sverige för detta ändamål.

Vid samtliga EDC system krävs viss administration gällande uppsättning av projekt, accesser, installation av nya versioner etc. som kräver att någon utses till administratör(er) för systemet. Beroende på antal projekt som startas/pågår kan rollens omfattning variera.

Det finns idag kostnadsfria EDC-system som väl uppfyller de krav som klassificeras Non-Reg i projektets URS. EDC-systemen lämpar sig bra till kliniska studier där forskningsbudgeten är begränsad.

Rekommendationer

- En struktur med:
 - nationell samverkan kring processer och dokumentation
 - lokal utbildning och datahanteringsstöd

4.6 Randomiseringstjänst

Randomiseringstjänst ingår i de flesta EDC-system och bör användas. Det är inte kostnadseffektivt att bygga upp en nationell funktion för randomisering, med tanke på att tjänsten finns i de flesta EDC-system, och dessutom skulle kräva en supportfunktion. För de studier där EDC-system inte används rekommenderas att tillgängliga webb-lösningar används.

Rekommendationer

- Randomiseringsfunktion som ingår i EDC-system bör användas.
- Saknas funktionen i EDC-systemet rekommenderas tillgängliga webb-lösningar.

4.7 Informationssäkerhet

Förutsättningarna skiljer sig åt beroende på vilken information som ska hanteras, vilka system som avses användas och var informationen lagras.

Rekommendationen är att analys görs av vilka krav som studien ställer på informationen som avses användas. Om personuppgifter behandlas eller uppgifterna omfattas av sekretess så har detta stor betydelse för hur informationen får hanteras. Verksamhetens krav och de lagkrav som gäller ska sedan användas vid genomförandet av en riskanalys där risker ska identifieras som kan innebära att de krav som identifierats inte kan nås. Åtgärder för att minska riskerna till acceptabla nivåer ska genomföras. Lagkrav behöver dock alltid vara uppfyllda. Konsekvenserna av att krav inte uppfylls kan få stora konsekvenser för den enskilde, för de personer som genomför studien eller för andra. Hjälp vid genomförande av ovan kan finnas hos jurister, informationssäkerhetsexperter eller IT-säkerhetsexperter.

Eftersom mycket av den information som samlas in via EDC-system med största sannolikhet kommer att innehålla känsliga personuppgifter och värdefull forskningsdata ställs mycket höga krav på IT- och informationssäkerhet. Det innefattar högt ställda krav på IT-miljöer, riktlinjer och rutiner på regional nivå men även på de IT-system som används för insamling av forskningsdata. Principen är att personuppgifter i EDC-system ska registreras i pseudonymiserad form. Det bör noteras att även om personuppgifter pseudonymiseras räknas de som personuppgifter.

Den 25 maj 2018 ska EU:s nya dataskyddsförordning (GDPR) börja tillämpas. I samband med att GDPR börjar gälla kommer det äldre EU-direktivet och Personuppgiftslagen (PuL) (1998:204) att upphöra. Ett flertal statliga utredningar (Dir. 2016:52, S 2016:05 och SOU 2017:50 m.fl.) har presenterats under våren och hösten 2017. Utredningarna lämnar förslag på svensk lagstiftning samt den nya förordningens påverkan på patientdatalagen, PDL, (2008:355). Detta har inte påverkat analysen i denna rapport. Dock måste man vara medveten om att de lagar som kommer att bli en följd av dessa utredningar kan påverka krav vid införande av EDC-system.

4.8 Molntjänster

Det är väsentligt att man separerar informationsmängderna från olika huvudmän, så att en företrädare för en huvudman inte kan komma åt information som förvaltas för någon annan huvudman. När det gäller molntjänster finns många risker som framförallt beror obehörigas åtkomst till sekretessbelagd information. Det är viktigt att det görs en informationsklassning och riskbedömning före införande av EDC-system och att personuppgiftsbiträdesavtal upprättas med eventuell extern leverantör. Alla juridiska aspekter för att uppfylla gällande lagstiftning måste beaktas och säkerhetskraven som identifieras måste uppfyllas av eventuell molntjänst.

Även om det formellt inte finns några juridiska hinder för att förlägga servrar som hanterar känslig personinformation utanför EU så är det projektgruppens uppfattning att de risker (och det merarbete) som det medför inte vägs upp av eventuella vinster och bör därför undvikas.

4.9 Fil- och Dataöverföring

GDPR ställer krav på riskanalyser om känsliga personuppgifter ska behandlas. Denna analys kan medföra att man väljer att prioritera olika. Men med utgångspunkt att det är känslig information så bör all filöverföring ske krypterat och om datafilen innehåller skyddsvärd information som till exempel personuppgifter behöver även själva datafilen skyddas med kryptering och lösenord innan filen skickas. Lösenordet för dekryptering av filen måste skickas på annat sätt än med det system som använts för överföring av datafilen.

Det är också av stor vikt att all kommunikation mellan EDC-systemet och användaren av systemet sker krypterat, särskilt om systemet levereras som en så kallad molntjänst från en webbserver med användargränssnittet via en webbläsare.

Det finns även andra nivåer att ta hänsyn till som komplexiteten hos lösenord och att säkerställa att mottagaren är den rätta. Men dessa delar bör adresseras inom ramen för riskanalysen.

Rekommendationer

- Ta fram en generisk riskanalysprocess för informationshantering i kliniska studier.
- Filöverföring för känsliga uppgifter bör ske krypterat.
- All kommunikation mellan EDC-systemet och användaren av systemet sker krypterat.

4.10 Lagring och arkivering

Projektet har även enligt projektförslaget i uppdrag att ge förslag på lagring och arkivering av data insamlade via EDC-system. Lagring och arkivering är viktigt men det identifierades tidigt att detta är en komplex fråga som bör utgöra ett eget initiativ/projekt och har därför inte hanterats inom ramen för det här projektet. Projektet har identifierat och fokuserat på säker filöverföring som ett behov att se över.

En viktig fråga är hur långtidslagringen ska göras. Enligt Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor (LVFS 2011:19) ska de handlingar som prövaren och sponsorn är skyldiga att upprätta arkiveras i tio år efter det att prövningen avslutats och slutrapport upprättats. Handlingarna ska arkiveras längre tid än tio år om detta följer av annan författning. Arkivering bör även ske enligt respektive regions/landstings riktlinjer för gallring.

Rekommendation

- Varje forskningshuvudman säkerställer att man har tydliga processer kring lagring och arkivering av klinisk studiedata.

5. Referenser

Namn	Titel
Johan Reuterh�ll	Informationss�kerhetschef SUS
Per Haglund	Head of Clinical Research Data Management, Cardiovascular, Renal and Metabolism AstraZeneca
Anette Fält	Enhetschef, Kliniskt pr�vningsst�d, Kliniska Studier Sverige – Forum Söder
Jonas Björk	Enhetschef, Medicinsk statistik och epidemiologi, Kliniska Studier Sverige – Forum Söder
Susann Ullén	Seniorstatistiker, Kliniska Studier Sverige – Forum Söder

6. Bilagor

- A. Lista med intressenter av EDC-projektet
- B. Enkätfrågor till primärintressenter f r EDC-projektet
- C. Detaljerade svarsfrekvenser från behovsanalysen f r användare
- D. Enkätfrågor till nodföreståndare
- E. Kravspecifikationen f r EDC (URS)
- F. Pseudonymiserade svarsresultat från RFI
- G. Enkätfrågorna f r prissättning
- H. Tabell Regelverk och riktlinjer