

Cyfryzacja procesu gromadzenia danych w badaniach klinicznych

Dr Marian Płaszczycza

BioStat Sp. z o.o.



BIOSTAT[®]
MORE THAN STATISTICS



Myśl przewodnia

"There is arguably no more important document than the instrument that is used to acquire the data from the clinical trial, with the exception of the protocol, which specifies the conduct of that trial. The quality of the data collected relies first and foremost on the quality of that instrument. No matter how much time and effort go into conducting the trial, if the correct data points were not collected, a meaningful analysis may not be possible. It follows, therefore, that the design, development and quality assurance of such an instrument must be given the utmost attention."

— Good Clinical Data Management Practices, Version 4, October 2005, Society for Clinical Data Management



Cyfryzacja gromadzenia

danych w badaniach klinicznych

- ✓ Randomizowane badanie porównujące czas wprowadzania danych do elektronicznego CRF (eCRF) w porównaniu z papierowym CRF (pCRF) – Fleischmann et al. 2017 – wykorzystanie tabletów do wprowadzenia danych przez pielęgniarki (dane kliniczne) oraz pacjentów (*patient reported outcomes*) wskazuje na **istotne skrócenie czasu w porównaniu ze zbieraniem danych na papierze** i ich transkrypcją
- ✓ Metaanaliza Le Jeannic et al. 2014 – porównanie 16 badań prowadzonych za pomocą pCRF i 11 eCRF – szacowane koszty eCRF-ów są niższe
- ✓ Oczywisty trend do przeprowadzania danych za pomocą rozwiązań elektronicznych
- ✓ Dłuższy czas opracowania eCRF, ale **większa kontrola nad przeniesieniem założeń protokołu** na zmienne mogące być poddanymi analizie
- ✓ Możliwość **ponownego wykorzystania formularzy** w badaniach kolejnych faz bądź innych badaniach
- ✓ Zastosowanie otwartych **standardów** zbierania i przechowywania danych – **CDASH, SDTM, ADAM**

Jak się przekłada **cyfrowa transformacja**

na wydajność zespołów badaniowych?

- ✓ Lepszy nadzór nad przebiegiem badania
- ✓ Szybkie reagowanie na potencjalne problemy
- ✓ Łatwiejsze wprowadzanie zmian wynikających ze zmian w protokole i pozyskiwanie brakujących danych za pomocą zapytań do badaczy
- ✓ Automatyzacja i standaryzacja zadań związanych z Data Managementem
- ✓ Ulepszanie objaśnień i komentarzy eCRF-u do pojawiających się od badaczy pytań
- ✓ Szybsze przygotowanie bazy danych do analiz (interim i końcowa)
- ✓ Łączenie narzędzi związanych z eCRF-em z narzędziami umożliwiającymi gromadzenie dokumentacji i raportowanie (CTMS, eTMF)





Cyfryzacja jest strategią

- ✓ Ryzykowne badania (1 i 2 fazy) z niewielką ilością pacjentów, szczególnie prowadzone w ramach jednego ośrodka – przewaga pCRF-ów
- ✓ Zadowolenie badaczy, monitorów i data managerów z obu rodzajów narzędzi jest zbliżone, ale przy wyborze pomiędzy pCRF i eCRF większość zdecydowała się na eCRF
- ✓ Idealny eCRF to taki, który można uzupełniać przy pacjencie – przewaga eCRFów wypełnianych na tabletach i telefonach
- ✓ Większe badania – lepsze eCRFy

Źródło: *Le Jeannic 2014*

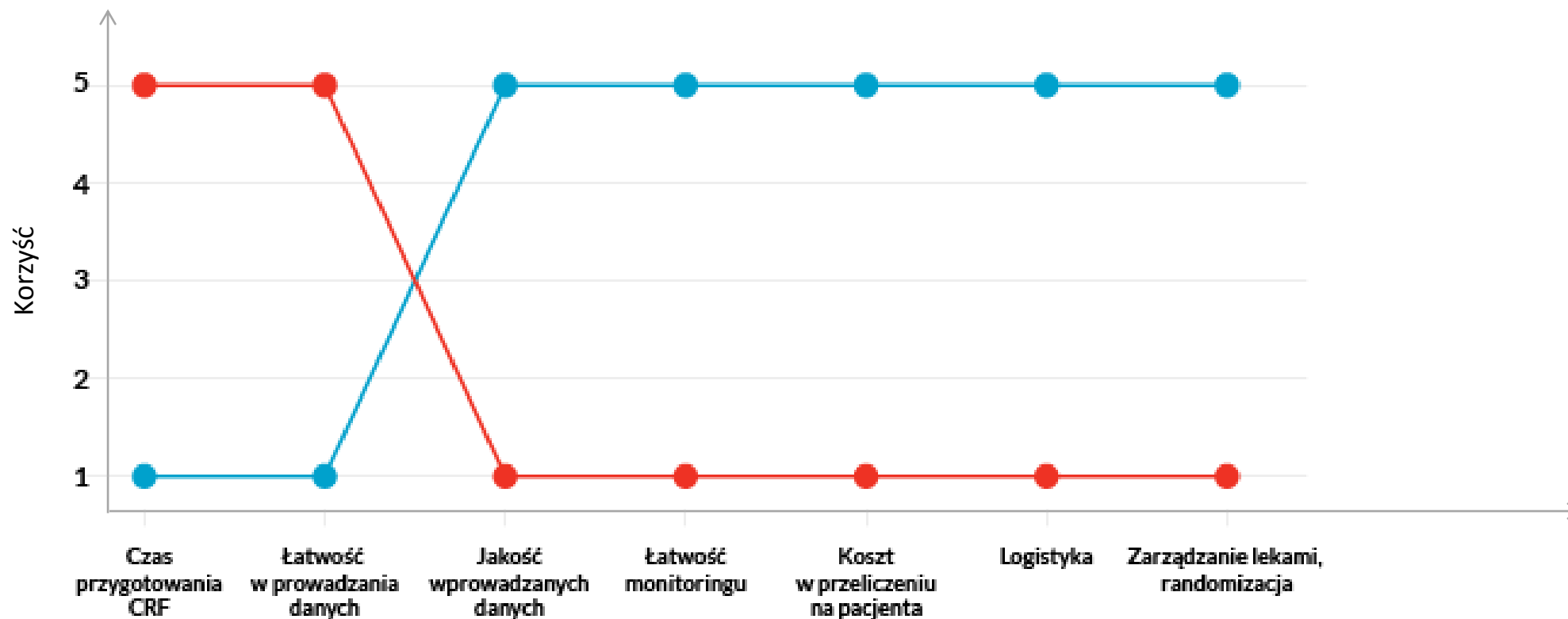
Powody niechęci do eCRF-ów

- ✓ Łatwiejsze wprowadzanie danych do pCRF
- ✓ Brak odpowiedniego oprogramowania (w rękach badaczy)
- ✓ Zaburzenie rytmu pracy (opartego ciągle na papierowej dokumentacji) koniecznością wprowadzania danych do systemu komputerowego
- ✓ Wysokie koszty wdrożenia i utrzymania
- ✓ Ciężar wprowadzania danych przenoszony na lekarza

Źródło: Welker JA 2007

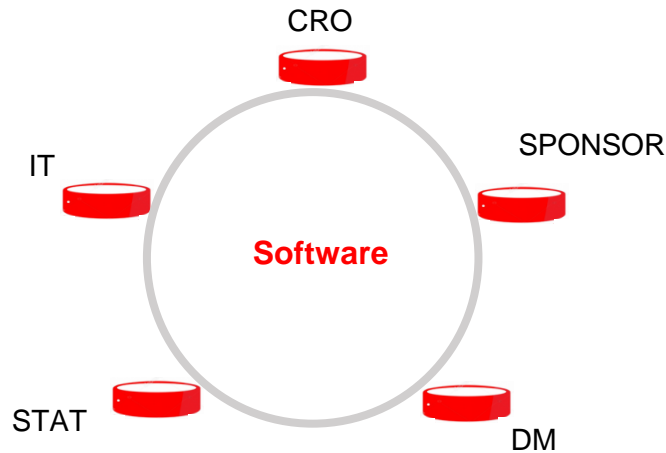


Cyfrowy dylemat



- elektroniczny CRF
- papierowy CRF

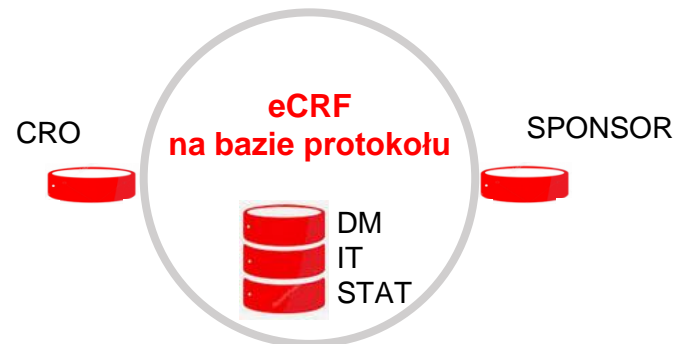
I PODEJŚCIE



II PODEJŚCIE




III PODEJŚCIE



Wdrożyć ale i maksymalnie wykorzystać

3 możliwości pracy nad eCRF-ami

- ✓ **Udostępnienie środowiska systemu eCRF bez asysty technicznej - konfiguracja badania po stronie IT Sponsora**
- ✓ **System eCRF skonfigurowany pod konkretne badanie na bazie gotowego CRF dostarczonego przez Sponsora lub CRO, zewnętrzny data management**
- ✓ **System eCRF z zapleczem ludzkim z doświadczeniem w projektowaniu eCRF-ów - kompleksowe skonfigurowanie systemu w oparciu o protokół badania i pełny data management w jednym miejscu**



**PEŁNY ZESPÓŁ IN-HOUSE
NAJLEPSZYM DORADCĄ
STRATEGICZNYM SPONSORA**

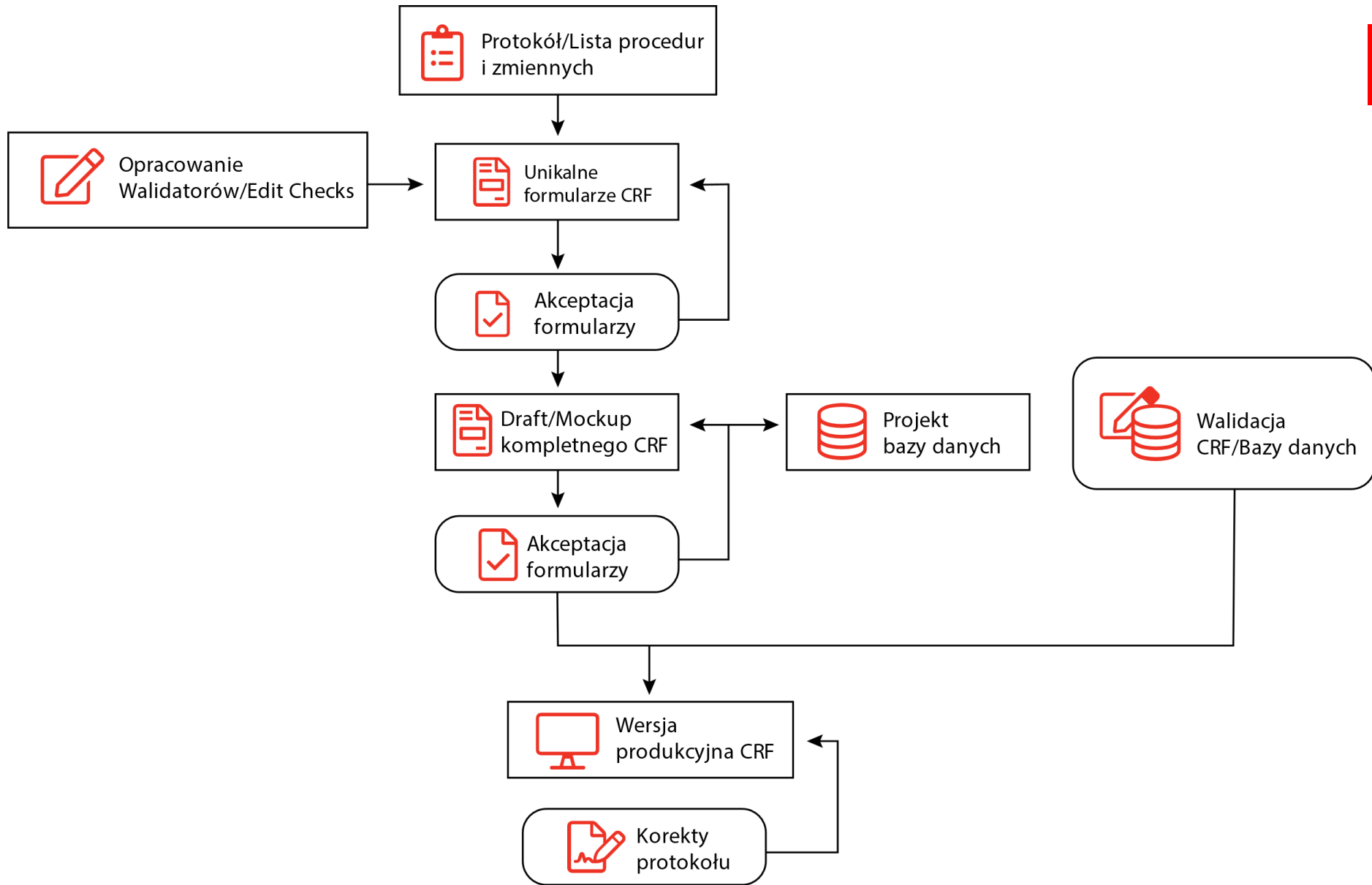


Interdyscyplinarny zespół zaangażowany w rozwój eCRF

Harmonogram procedur (*Schedule of Assessment, Visit's overview*) - wyjściowy szablon pozwalający rozpocząć pracę nad eCRF.

Uwaga!

Szczególnie istotna komunikacja na linii: autor protokołu – data manager – statystyk – doprecyzowanie relacji pomiędzy procedurami opisanymi w harmonogramie, a zmiennymi, które będą gromadzone i poddawane analizie.



W centrum działań zawsze powinien stać lekarz

- ✓ Celem każdego badania jest zebranie danych, które w analizie końcowej potwierdzą stawiane hipotezy
- ✓ Sukces badania w największym stopniu zależy od badacza
- ✓ Proces gromadzenia danych jest niezwykle złożony i łatwo w gąszczu danych popełnić błędy podczas wprowadzania danych. **Im mniejsza ilość pracy po stronie Badaczy, tym większa szansa na zaangażowanie.** Im mniejsze zaangażowanie lekarza tym gorsza jakość badania i danych, dlatego nadrzędnym celem w rozwoju eCRF powinny być udogodnienia dla Badaczy - minimalizacja ich pracy.

Uwaga!

Należy zachęcać, a nie zniechęcać Badaczy do systematycznego uzupełniania eCRF. System eCRF powinien być przyjazny Badaczowi.



Jak zminimalizować nakład pracy

po stronie Badacza?

- ✓ Wykorzystanie możliwości systemów elektronicznych – alerty, przypomnienia, objaśnienia
- ✓ Krótkie objaśnienia i ostrzeżenia odnoszące się do odchyłeń od protokołu
- ✓ Ostrzeżenia odnoszące się do danych wskazujących na wystąpienie zdarzeń niepożądanych
- ✓ Stosowanie pytań kontrolnych
- ✓ Minimalizacja liczby zmiennych na etapie planowania badania
- ✓ Integracja z centralnym laboratorium lub lokalnymi laboratoriami
- ✓ Zastosowanie systemów auto-uzupełniania (sugestii) – Naziyok et al. 2017 demonstracja znacznego przyspieszenia i zmniejszenia ilości błędów w przypadku uzupełniania danych dotyczących leków. System ten może być również stosowany w przypadku zdarzeń niepożądanych (słownik MedDRA)
- ✓ Unikanie konieczności podwójnego wprowadzania danych – import danych wprowadzonych wcześniej do eCRF-u



eCRF

Powinien prowadzić badacza „za rękę”.

- ✓ Często badacze zapoznają się z protokołem i broszurą badacza jednorazowo - CRF działa jak „przypominajka”
- ✓ CRF powinien odzwierciedlać kolejność planowanych procedur i ułatwiać postępowanie zgodnie z protokołem - unikanie odchyłeń od protokołu
- ✓ Część pytań w CRF umieszczana w celu kontroli kompletności i poprawności wprowadzanych danych:
 - ✓ Czy wszystkie kryteria włączenia/wyłączenia zostały spełnione?
 - ✓ Czy badanie zostało przeprowadzone?
 - ✓ Czy u pacjenta, od czasu poprzedniej wizyty, wystąpiły zdarzenia niepożądane?

Skuteczne metody monitorowania

postępów badania



- ✓ Wbudowane raporty pozwalające śledzić rekrutację, poziom uzupełnienia wizyt
- ✓ Monitorowanie statusu zapytań
- ✓ Monitorowanie bezpieczeństwa w czasie rzeczywistym – śledzenie potencjalnych *Panic Values*
- ✓ System powiadomień - zdarzenia niepożądane, randomizacja, odśledzenia, status leków w ośrodku
- ✓ Postęp weryfikacji SDV

Potencjalna trudność

eCRF-y są uzupełniane zazwyczaj po wizycie pacjenta, dlatego jeśli okres pomiędzy wizytą, a wpisaniem danych jest długi, raporty mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej rekrutacji.



Fakty

Od 20 do nawet 40 proc. kwoty realizacji badania klinicznego stanowi **koszt prowadzenia i monitoringu** - zatrudnienie specjalistów prowadzących monitorowanie, którzy dokonują weryfikacji ośrodków i prowadzą nad nimi nadzór.

Ponad 80 proc. badań klinicznych jest znacznie opóźnionych - wynika to z faktu, iż lekarze nie uzupełniają dokumentacji dla sponsora badania na czas, więc sponsor wysyła do ośrodków monitorów, by wspierali proces.



Jak zoptymalizować koszty monitorowania oraz ograniczyć czas spędzony w ośrodku?

- ✓ Powiadomienia wysyłane do Badaczy z systemu eCRF.
- ✓ Powiadomienia wysyłane do Monitorów.
- ✓ Jak najwięcej raportów/listingów możliwych do wygenerowania z systemu, które przyspieszą proces weryfikacji, ale też raportowania po zakończonych czynnościach.



**IMPLEMENTACJA ELEKTRONICZNEJ
DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ –
PRZYSZŁOŚĆ BADAŃ KLINICZNYCH**



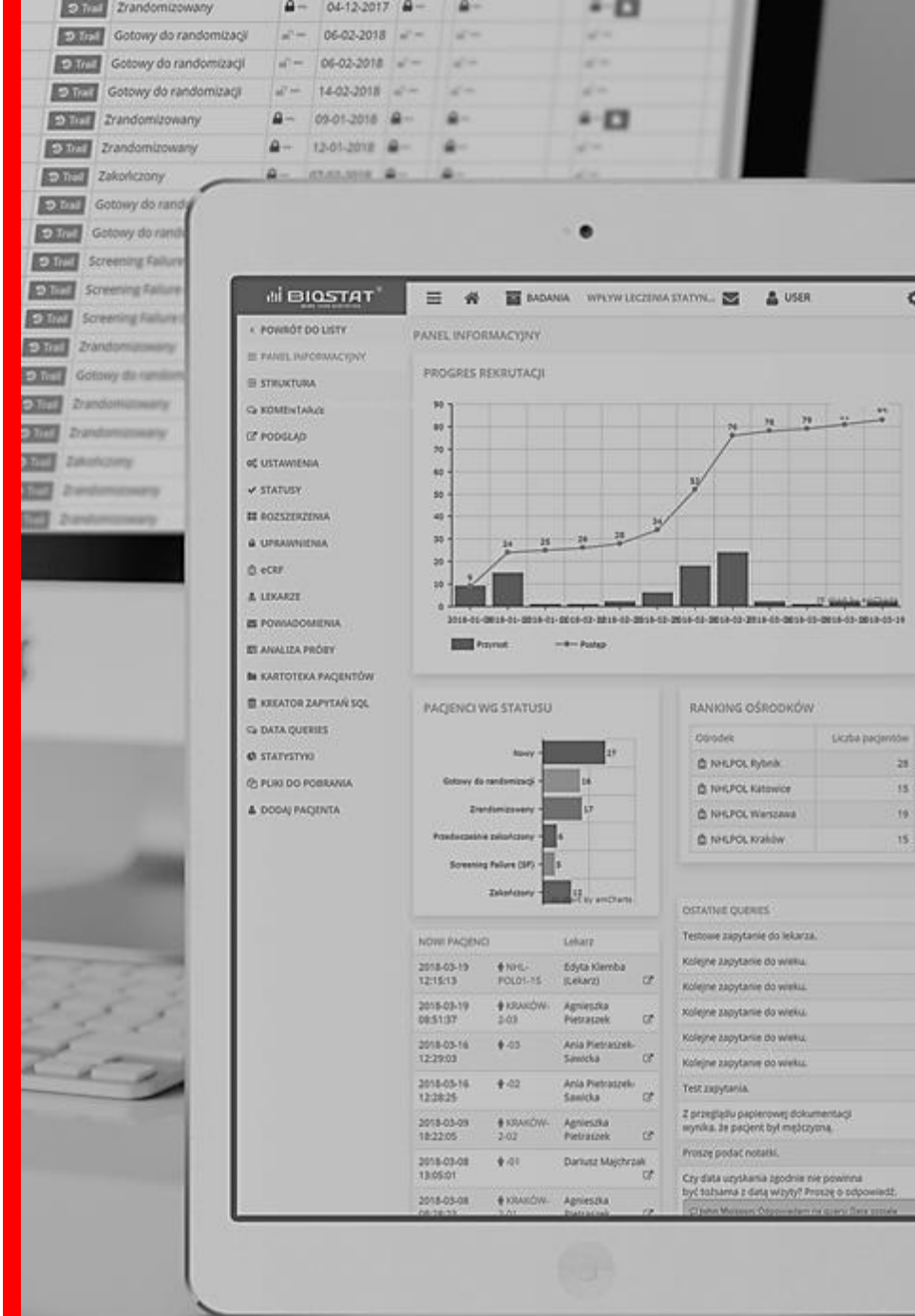
Wprowadzenie elektronicznej źródłowej dokumentacji medycznej w badaniu ograniczy konieczność wizyt w ośrodku

- ✓ EŻDM (bądź *electronic health records* – EHR) – badania naukowe wskazują, że pomimo początkowego większego nakładu pracy, EŻDM prowadzi do zwiększenia kompletności i czytelności dokumentacji medycznej oraz obniżenia kosztów
- ✓ EŻDM ułatwia pre-screening pacjentów
- ✓ Opracowywane są systemy umożliwiające transfer danych zbieranych przez EŻDM do eCRF-ów oraz zdalny monitoring danych

Programy do EŻDM a eCRF – możliwość automatycznego pobierania danych na podstawie wcześniej zdefiniowanych parametrów w oparciu o elektroniczną kartę obserwacji pacjenta (API/protokoły HL7).

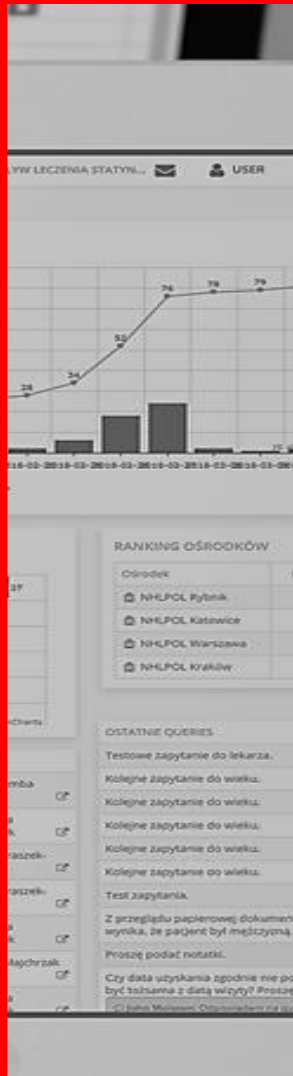
Jak efektywnie przeprowadzić (r)ewolucję w eCRF na etapie realizacji badania?

- ✓ W trakcie badania może okazać się, że konieczna jest modyfikacja protokołu, zbieranie dodatkowych danych, zmiana sposobu zbierania dodatkowych danych
- ✓ Wybierając system EDC należy mieć na uwadze:
 - Czy zmiana jest możliwa?
 - Jak można ją sprawnie przeprowadzić?
 - Czy nie spowoduje zakłóceń w zbieraniu danych?



Case Study





W oryginalnym protokole znajduje się zamknięta lista zbieranych zdarzeń niepożądanych. Po rozpoczęciu zbierania danych rozszerzono ich listę. BioStat przedstawił plan zmiany w ciągu jednego dnia, przetestował nowe rozwiązanie w treningowym eCRF-ie i zaimplementował zmianę bez zamykania badaczom dostępu do badania.

- ✓ Wprowadzane zmiany mogą być spore – np. dodanie dodatkowego formularza do eCRF, nowej wizyty
- ✓ Należy zastanowić się nad strategią implementacji – w przypadku większych zmian ich wprowadzenie i walidacja może wymagać dłuższego czasu (kilku dni) i być może konieczne będzie zamknięcie dostępu do bazy danych
- ✓ Zespół DM ma możliwość powiadamiania lekarzy o zmianie tradycyjnymi metodami (tj. email, aktualizacja instrukcji). Może też umieszczać komunikaty i objaśnienia bezpośrednio w eCRF-ie
- ✓ Konieczność współpracy z monitorami celem sprawnego pozyskania dodatkowych danych (poprzez zapytania)



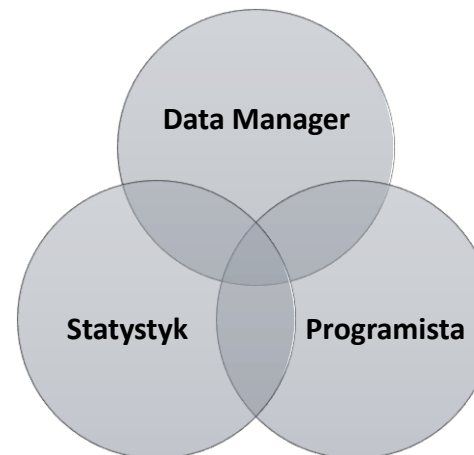
3 w 1

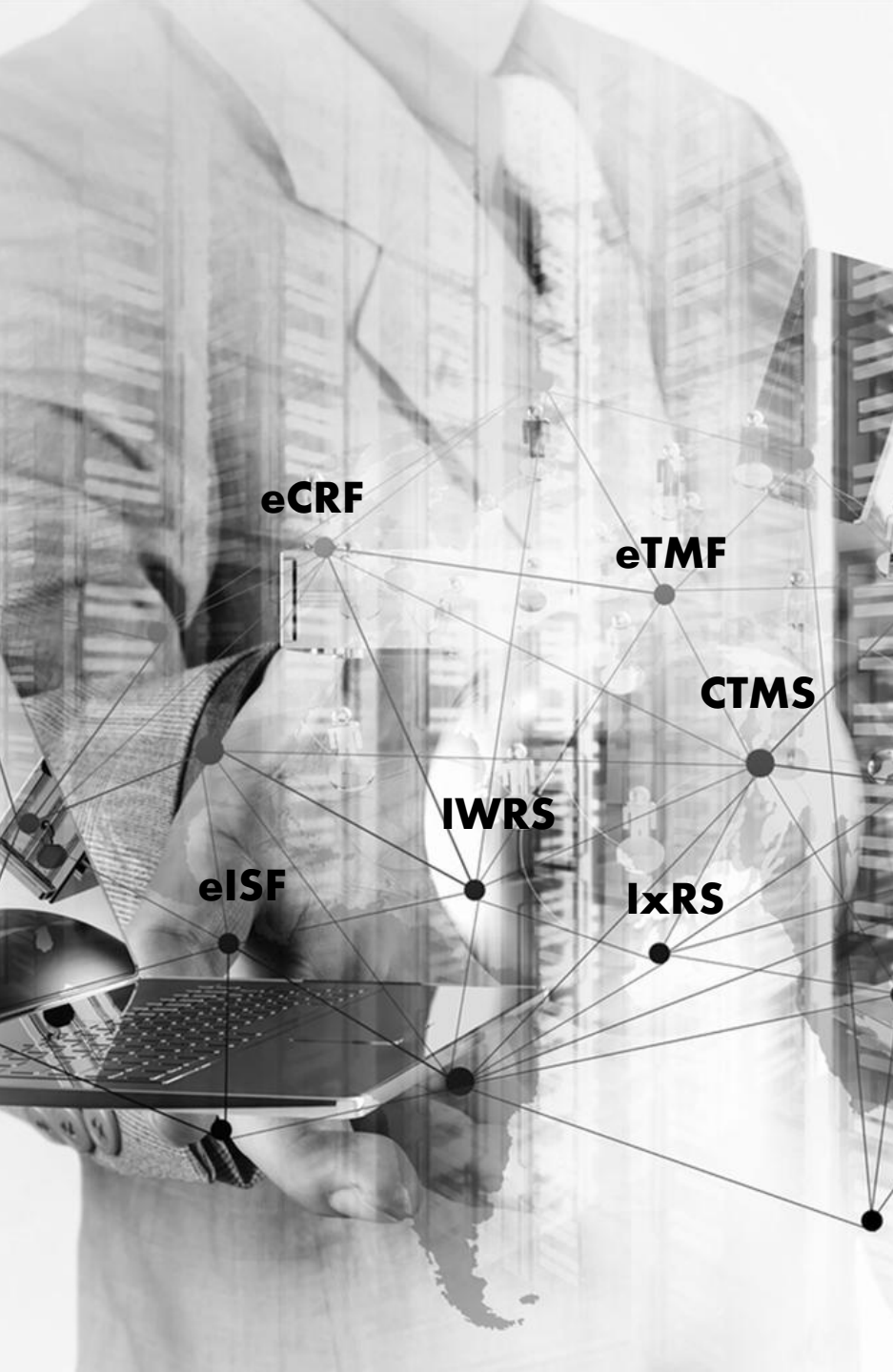
Kolejny krok w cyfryzacji

Zaawansowane technologie w połączeniu z inteligentnymi i dobrze dobranymi zasobami zawsze przynoszą fantastyczne rezultaty i owocują sukcesem.

Ludzie

TRIO IDEALNE





3 w 1

Kolejny krok w cyfryzacji

Systemy

Przyszłością jest pełna integracja tych systemów, łącząca te wszystkie oprogramowania w jedną, łatwą w obsłudze platformę maksymalizującą produktywność przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka.




Zalety

platformy 3 w 1

- ✓ Jedno logowanie zapewni dostęp do opartego na rolach interfejsu użytkownika dla wszystkich komponentów Platformy
- ✓ Eliminacja zbędnych zadań, redukcja błędów i uproszczenie szkoleń poprzez centralne zarządzanie bezpieczeństwem systemu
- ✓ Widoczność kluczowych wskaźników wydajności w celu proaktywnej identyfikacji problemów na wczesnym etapie
- ✓ Ocena wydajności badacza za pomocą obiektywnych i subiektywnych danych z modułów CTMS i EDC
- ✓ Licencjonowanie modułów razem lub osobno dla każdego projektu

Ciekawostki z naszego „podwórka”

- ✓ Implementacja standardu Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH)
- ✓ Standaryzacja eCRF-ów i system umożliwiający szybkie prototypowanie formularzy obniżający koszty – do poziomu w którym nawet przy niewielkich środkach, którymi dysponują ośrodki akademickie jesteśmy w stanie zaproponować rozwiązania konkurencyjne z pCRF
- ✓ Rozbudowany system generowania raportów oparty o język statystyczny R
- ✓ System podpowiedzi (*as you type suggestions*)
- ✓ Dynamicznie generowane komunikaty, przypomnienia
- ✓ Kodowanie zdarzeń niepożądanych
- ✓ Elastyczność wprowadzania nowych rozwiązań – zewnętrzne formularze AE, zarządzanie kohortami
- ✓ Ścisła współpraca na linii DM – Statystyk
- ✓ Automatyzacja zadań data managementu z wykorzystaniem R – wprowadzi do naturalnego wykorzystania i walidacji kodu pomiędzy wytworzeniem bazy danych, weryfikacją przez DM i wytworzeniem szkieletów tabel (shelli) przez statystyka



**Z JAKIMI WYZWANIAM I SPOTYKACIE
SIĘ PAŃSTWO W PROCESIE
TWORZENIA eCRF-ów?**

Literatura

- Cowie, Martin R., Juuso I. Blomster, Lesley H. Curtis, Sylvie Duclaux, Ian Ford, Fleur Fritz, Samantha Goldman, et al. 2017. “Electronic Health Records to Facilitate Clinical Research.” *Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society* 106 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1025-6>.
- Fleischmann, Robert, Anne-Marie Decker, Antje Kraft, Knut Mai, and Sein Schmidt. 2017. “Mobile Electronic versus Paper Case Report Forms in Clinical Trials: A Randomized Controlled Trial.” *BMC Medical Research Methodology* 17 (1): 153. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0429-y>.
- Holroyd-Leduc, Jayna M, Diane Lorenzetti, Sharon E Straus, Lindsay Sykes, and Hude Quan. 2011. “The Impact of the Electronic Medical Record on Structure, Process, and Outcomes within Primary Care: A Systematic Review of the Evidence.” *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA* 18 (6): 732–37. <https://doi.org/10.1136/amiainl-2010-000019>.
- Le Jeannic, Anaïs, Céline Quelen, Corinne Alberti, and Isabelle Durand-Zaleski. 2014. “Comparison of Two Data Collection Processes in Clinical Studies: Electronic and Paper Case Report Forms.” *BMC Medical Research Methodology* 14 (1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-7>.
- Prokscha, Susanne. 2012. *Practical Guide to Clinical Data Management*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press.

