



Positiedocument 'Remote Source Data Verificatie (rSDV)'

Dutch Clinical Research Foundation (DCRF)

Werkgroep Digitalisering Klinisch-Wetenschappelijk Onderzoek (DKWO)

Versie 1.0

Contact:

secretariaat@dcrfonline.nl

1. Achtergrondinformatie

Source Data Verificatie (SDV) is een monitoringsproces waarbij een monitor of clinical research associate (CRA), verbonden aan een farmaceutisch bedrijf of contract research organisatie (CRO), de data gerapporteerd in de (elektronische) Case Report Form (CRF) vergelijkt met de data opgenomen in de primaire brongegevens ('source data'), zoals het elektronisch patiëntendossier (EPD). SDV verzekert op deze wijze dat de data die verzameld wordt binnen een klinisch onderzoek accuraat, compleet en geverifieerd is. SDV wordt in het algemeen 'on-site' uitgevoerd, namelijk binnen het onderzoekscentrum waar vanuit de hoofdonderzoeker een klinische studie uitvoert.

Bij remote SDV (rSDV), dat slechts in uitzonderingsgevallen wordt toegestaan, kan de monitor van op afstand of 'off-site' de data vergelijken en verifiëren door remote toegang te kunnen krijgen tot de source data. Een methode om dit te bewerkstelligen is de CRA directe toegang te verlenen tot het EPD. Remote SDV heeft vele voordelen voor de vooruitgang van klinische onderzoeken als het op een correcte en gereguleerde manier wordt uitgevoerd. Daarnaast kunnen de patiëntveiligheid en de betrouwbaarheid van de onderzoeksdata gewaarborgd blijven in tijden wanneer on-site SDV niet mogelijk is. Tijdens de huidige COVID-19 pandemie hebben de EMA en de IGJ een versoepeling in richtlijnen uitgebracht omtrent rSDV, zij het onder strikte voorwaarden. De huidige situatie heeft de al langer bestaande discussie over de mogelijkheden voor rSDV voor de DKWO-werkgroep gekatalyseerd.

In dit positedocument pleit de DCRF-werkgroep DKWO, na het raadplegen van alle stakeholders van de DCRF, voor het algemeen toestaan van rSDV. De werkgroep geeft in dit positedocument een overzicht van minimale voorwaarden waaraan moet worden voldaan om rSDV te implementeren.

2. Waarom remote SDV/Standpunt DKWO-werkgroep DCRF

Standpunt DKWO werkgroep:

De DKWO-werkgroep is van mening dat het algemeen toestaan van rSDV verschillende voordelen kent, waaronder, maar niet beperkt tot:

- Het frequenter en makkelijker mogelijk maken van SDV door het remote toe te staan zorgt voor het waarborgen van de kwaliteit van de data en komt ten goede aan de veiligheid van de deelnemer op een meer continue basis.
- Het kunnen uitvoeren van remote source data review voorafgaand aan een on-site visite, geeft meer inzicht in eventuele discrepanties. De on-site visite kan dan efficiënter worden ingericht.
- Tijdens een on-site visite kan de tijd aan andere aspecten van het monitoren besteed worden, hierdoor vermindert de tijdsbelasting van de locaties en CRA/monitor.

Verder benadrukt de DKWO-werkgroep dat rSDV niet gaat om het vervangen van on-site monitorvisites. Het gaat hier enkel om rSDV, on-site visite zullen nooit geheel vervangen kunnen worden, omdat:

- Een deel van de studiedata nog op papier verzameld wordt; zoals bijvoorbeeld de procedures gerelateerd aan het klinische onderzoek.
- On-site bezoeken zijn van belang voor een goede communicatie en werkrelatie tussen onderzoekspersoneel en CRA/monitor.
- Het verlenen van toegang tot het EPD kan in principe alleen wanneer een CRA/monitor zich ter plaatse heeft geïdentificeerd en vereist dus eerst een bezoek aan het onderzoekscentrum.

- Het controleren op het volgen van een aantal studieprocedures is vaak alleen on-site mogelijk en bevinden zich op andere afdelingen (bijv. bewaren van bloedmonsters, opslag, bereiding en uitgifte van studiemedicatie).

Enquête standpunt werkveld:

Om ons standpunt kracht bij te zetten heeft de DKWO-werkgroep een enquête om de standpunten omtrent rSDV te polsen uitgestuurd naar het werkveld, de DKWO-werkgroep heeft zelf niet actief deelgenomen aan de enquête en heeft zijn achterban aangesproken om te trachten zoveel mogelijk responsen uit het werkveld aan te spreken. De enquête werd door 204 respondenten ingevuld. 137 respondenten waren verbonden of werkzaam in een ziekenhuis (67%), 53 respondenten waren werkzaam of verbonden aan een farmaceutisch bedrijf, veelal CRA's (26%), en 14 respondenten werden geklasseerd als overige (7%).

64 respondenten (31%) waren bekend met remote SDV, waarvan 33 respondenten hun ervaring hiermee beschrijven als goed (52%). Dertig (30) respondenten zijn neutraal (47%) en één respons had een slechte ervaring met remote SDV (2%).

Verder geven 122 respondenten (60%) aan in de toekomst gebruik te willen maken van rSDV bij het uitvoeren van hun werk. Als we hierbij de antwoorden vergelijken tussen respondenten verbonden aan een ziekenhuis en de respondenten verbonden aan een farmaceutisch bedrijf zien we dat bij de ziekenhuizen 57% ervan overtuigd is rSDV te gebruiken voor zijn of haar werk en bij de farmaceutische bedrijven een 70%. Uit de open vragen in onze enquête konden we afleiden dat de nadelen vooral verbonden zijn aan te veel werk druk en tijd kost door omslachtige werkwijze. Deze nadelen kunnen verholpen worden wanneer er gestructureerde werkwijze en richtlijnen zijn opgesteld die voor beide partijen gunstig zijn. Er moet aandacht worden gegeven aan het verlagen van de werkdruk en de voordelen van rSDV.

Met inachtneming van het waarborgen van de privacy van de proefpersonen, o.a. door middel van vertrouwelijkheidscontracten zoals nu ook gebeurt bij on-site monitorvisites, en de technische mogelijkheden om rSDV goed en correct te laten verlopen, stelt de DKWO-werkgroep de volgende minimale voorwaarden op om rSDV toe te staan.

3. Voorwaarden voor remote SDV

Remote toegang tot het EPD door CRA's/monitors geeft directe toegang tot de brongegevens. Deze toegang moet strikt voldoen aan verschillende voorwaarden en moet op zichzelf gemonitord kunnen worden. De algemene voorwaarden voor het uitvoeren van on-site SDV blijven gelden, **onderstaande voorwaarden zijn bijkomend voor rSDV doormiddel van remote toegang tot het EPD.**

A) Voorwaarden m.b.t. implementatie en uitvoer van het remote SDV-proces:

- Remote toegang tot het EPD voor SDV van EU/EEA-proefpersonen mag alleen plaatsvinden vanaf een (remote) monitoring locatie binnen de EU/EEA, zonder enige link met derde landen (ook niet via bijvoorbeeld een belplatform indien gebruikt).
- Remote toegang tot het EPD ten behoeve van SDV wordt beschreven in het onderzoeksprotocol, het proefpersoneninformatieformulier en de afspraken met de deelnemende centra.
- De data protection officer (DPO) van de instelling/locatie geeft een advies of remote toegang voor monitors voor SDV toegestaan, haalbaar en te managen is op de onderzoekslocatie en wat de praktische implicaties zouden zijn. De hoofdonderzoeker (principal investigator (PI)) en raad van

bestuur (RvB) beoordeelt dit advies per protocol. Instellingsbrede besluiten, procedures of richtlijnen dienen uiteraard gevolgd te worden.

- Remote toegang tot het EPD voor SDV moet worden opgenomen in het Informed Consent Form.
- De identiteit van de monitor moet door de site worden bevestigd middels controle van het identiteitsbewijs. Aangezien dit alleen on-site kan gebeuren zal remote monitoring pas plaats kunnen vinden na on-site monitoring. Dit geldt ook voor nieuwe CRA's op een al lopende studie.
- Onderzoekspersoneel en CRA's/monitors moeten worden getraind op het rSDV-proces.

B) Technische voorwaarden aan remote toegang tot het elektronisch patiëntendossier:

- Uitvoeren van rSDV door de CRA/monitor mag alleen op een locatie die meekijken door een niet-geautoriseerd persoon voorkomt. De locatie kan vóór het opstarten gecontroleerd worden door het studiepersoneel via videobellen. Dit kan eventueel tijdens het monitoren herhaald worden op verzoek van het onderzoekspersoneel. Deze controle valt onder de verantwoordelijkheid van de monitor namens de sponsor.
- Er moet gebruik gemaakt worden van een beveiligde internetverbinding.
- De computer die gebruikt wordt om remote toegang te krijgen tot het EPD moet voldoende beschermd zijn tegen het verkrijgen van niet-geautoriseerde toegang tot data.
- Er wordt toegang verleend voor een bepaalde duur (bijv. van 8:00 tot 18:00 u op de afgesproken dag van rSDV).
- Er moet een gedocumenteerd proces zijn, hoe de CRA/monitor inloggegevens ontvangt en wanneer, en hoe er gelogd wordt, en welke CRA/monitor op welk moment gebruik maakt van het account.
- Gebruikers moeten zich ervan bewust zijn dat er automatische tijdelijke bestanden op hun computer kunnen worden gecreëerd wanneer ze data van onderzoeksdeelnemers bekijken en moeten deze bestanden onmiddellijk na het beëindigen van het SDV-proces van hun computer verwijderen.
- Inlog mag alleen op een zakelijke computer van het werk, op de locatie van de werkgever of een goedgekeurde locatie door de werkgever.
- Remote toegang tot het EPD moet alleen verkregen kunnen worden d.m.v. 2-factor authenticatie.

4) Conclusie

Met dit positiedocument pleit de DKWO-werkgroep voor het goedkeuren van rSDV en het opstellen van algemene en daarbijkomende richtlijnen omtrent rSDV door de bevoegde instanties, buiten de pandemie om. De DKWO-werkgroep heeft in dit document de minimale eisen waaraan rSDV moet voldoen geschetst. Doormiddel van rSDV wordt er meer in real-time data verkregen en geverifieerd, waardoor de kwaliteit van de data verbetert. Hierdoor wordt ook de veiligheid van de deelnemer beter geborgd en worden eventuele achterstanden eerder opgemerkt.

Tot slot pleit de DKWO niet voor het laten vervallen van de on-site monitor visite. Dit is uiteraard nog steeds noodzakelijk omdat er ook afdelingen (apotheek, lab) betrokken zijn die geen remote toegang mogelijkheden hebben. De afweging en de onderbouwing waarom er voor een bepaalde monitorstrategie is gekozen dient zorgvuldig te zijn onderbouwd in het studie specifieke monitor plan, wat eventueel mee ingediend kan worden bij de centrale ethische commissie indien gewenst.