

שימוש ברשומות אלקטרוניות במערכת הרפואית ובניסויים קליניים

טלי עמיר-אזולאי (054-6798889)
העמותה הישראלית לניסויים קליניים
נובמבר 2012



The Israeli Association for the Advancement
of the Biomedical Research Community

מטרה

- כיום קיימת מגמה עולמית ברורה למעבר לשימוש ברשומות רפואיות אלקטרוניות - Electronic Health Records (EHR) במערכות הבריאות השונות .
- יתרונה הגדול ביותר של רשומה רפואית אלקטרונית הוא שיפור הטיפול הרפואי. הנגישות והזמינות של המידע לכל גורם מטפל, בכל מקום ובכל זמן מאפשרים ראייה רחבה ומקיפה יותר של המטופל וכתוצאה מכך שיפור בתהליכי קבלת החלטות, צמצום הקף הבדיקות החוזרות ושמירה על רצף טיפולי.
- במקביל, נעשה שימוש הולך וגובר במערכות אלקטרוניות – Electronic data Capture (EDC) לשם איסוף נתונים במהלך ניסויים קליניים.
- עבודה באמצעות רשומות אלקטרוניות במחקרים קליניים מותנית בעמידה בדרישות הרשויות הרגולטוריות הבינלאומיות המחייבות הצגה של מערכת איכות המגדירה תפיסת איכות כוללת ביחס למערכות ממוחשבות, להבטחת עקביות (consistency), עקיבות (traceability), תהליכי תיקוף מוגדרים (validation) ותאימות (compliance) מלאה לדרישות הרגולטוריות.
- המסמך הנוכחי נועד להציג את הדרישות השונות והתנאים בהם ניתן יהיה להשתמש ברשומות רפואיות אלקטרוניות בניסויים קליניים המבוצעים במערכת הבריאות בישראל ואת השלבים הדרושים להטמעת מערכת כזו במוסד הרפואי.

האתגרים בשימוש ברשומות רפואיות אלקטרוניות

- קיימים אתגרים רבים בעת השימוש במערכות ממוחשבות במסגרת טיפול רפואי ובמהלך ניסוי קליני: אתגרים אתיים, משפטיים, רגולטורים וכאלו הקשורים לשמירת סודיות רפואית ופרטיות המטופל.
- כדי להשתמש בהן, המערכות האלקטרוניות צריכות לקבל לגיטימציה של ציבור המטופלים, אנשי הקהילייה הרפואית והרשויות הרגולטוריות השונות.
- שימוש ברשומות רפואיות אלקטרוניות במסגרת ניסויים קליניים הינו חלק ממערך שלם של כלים ומערכות אלקטרוניות אשר באמצעותן נאספים נתונים קליניים. כדי להיות אפקטיביות במסגרת איסוף נתונים בניסויים קליניים, המערכות צריכות להתממשק למערכות אחרות בהן נעשה שימוש בניסויים קליניים. דוגמאות למערכות כאלה מופיעות בשקף הבא.

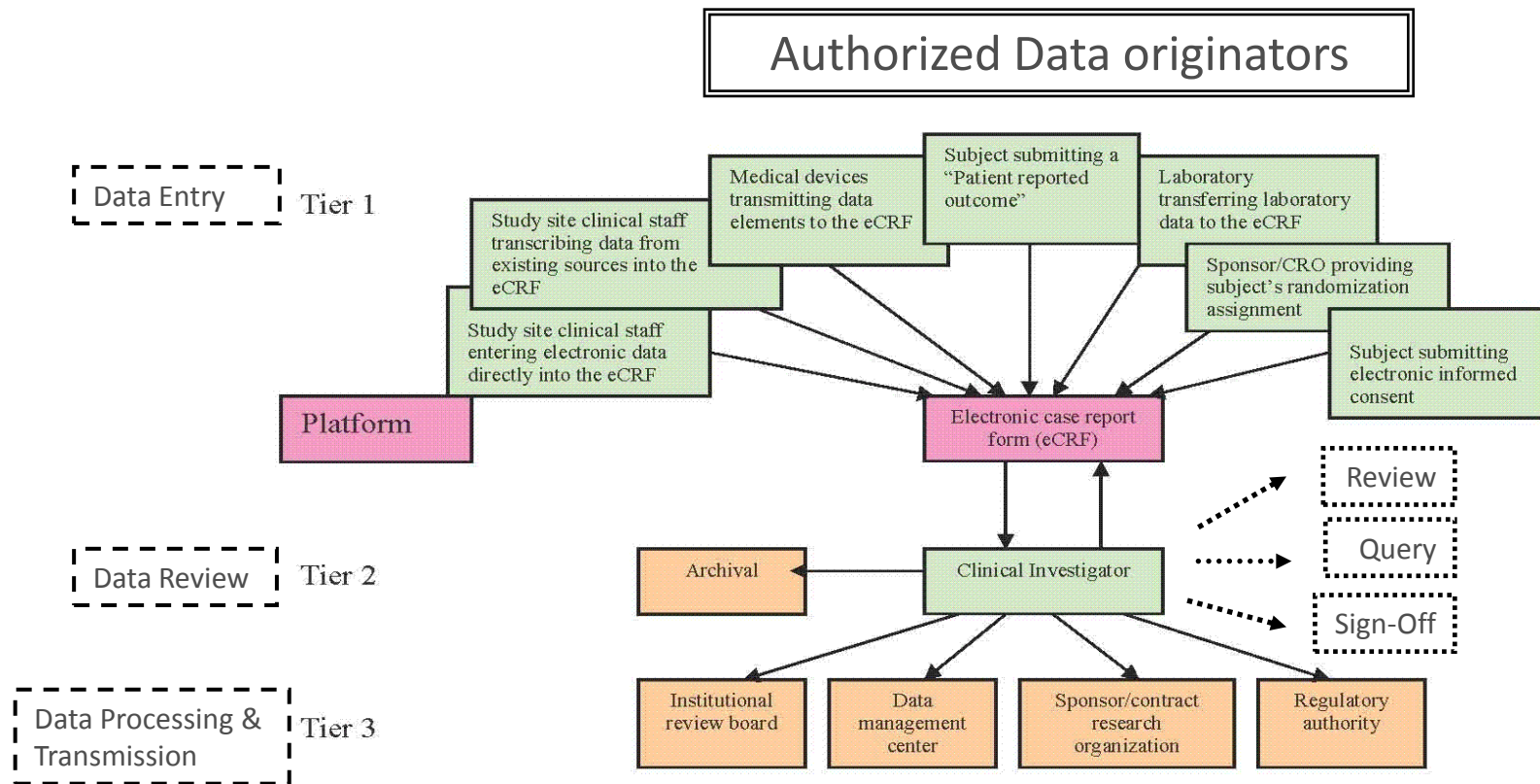
העולם הקליני בעידן האלקטרוני (eClinical)

● דוגמאות לכלים ומערכות אלקטרוניות אשר בהן נעשה שימוש כיום בניסויים קליניים, כוללות:

- Electronic Data Collection (EDC)
- Electronic Patient Reported Outcomes (ePRO)
- Interactive Response Technology (IRT)
- Electronic Trial Master File (eTMF)
- Electronic Signatures (eSignature)
- Use of Internet for information, communication, knowledge exchange

● השקפים הבאים מציגים את מהלך איסוף וניהול הנתונים במסגרת ניסוי קליני אשר נעשה בו שימוש בכלים אלקטרוניים (eClinical Trial) ודוגמאות לנהלים ותקנים רגולטורים בנושא.

ניהול נתונים אלקטרוניים במהלך ניסוי קליני



Source: *Electronic source Documentation in Clinical Investigations, Draft Guide, December 2010*

שימוש בכלים אלקטרוניים בניסוי קליני- דוגמאות לתקנים ומדריכים רגולטוריים

- 21 CFR Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application (**FDA**, 08/2003)
- Computerized Systems Used in Clinical Investigations (CSUCI), (**FDA**, 05/2007)
- Electronic Source Documentation in Clinical Investigations (**FDA**, 12/2010)
- General Principles of Software Validation: Final Guidance for Industry and FDA Staff (**FDA**, 01/2002)
- CDISC (CDASH, ODM, STDM, ADAMs)
- Expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials (European Medicines Agency, 2010)
- ANNEX III to procedure for conducting GCP inspections requested by the EMEA: Computer Systems (2007)

דרישות בסיסיות מנתונים קליניים

- **Attributable:** for whom, by whom
 - Data is Audit-trailed and supports Electronic Signatures
- **Legible:** human-readable (data, metadata)
- **Contemporaneous:** data entered when collected
- **Original:** data backed by source documentation
 - Backups
- **Accurate:** analyzed data must be same as CRF data, which must be traceable to source data)
 - Data should be available for audits/inspections

○ בנוסף לתנאים הבסיסיים הנ"ל, קיימות דרישות נוספות, ברמת היזם (כגון, אינטגרציה של נתוני הניסוי עם נתונים אחרים ודרישות של בקרת איכות, התאמה לסטנדרטים רגולטוריים בינלאומיים (CDISC)

מחזור החיים (Lifecycle) של מערכות ממוחשבות

● מחזור החיים של כל מערכת מורכב מ- 4 פאזות עיקריות:

1. Concept

2. Project

- Planning
- Specifications
- Configuration (or coding)
- Verification
- Acceptance, Reporting & Release for operation
- Supporting Processes

3. Operation

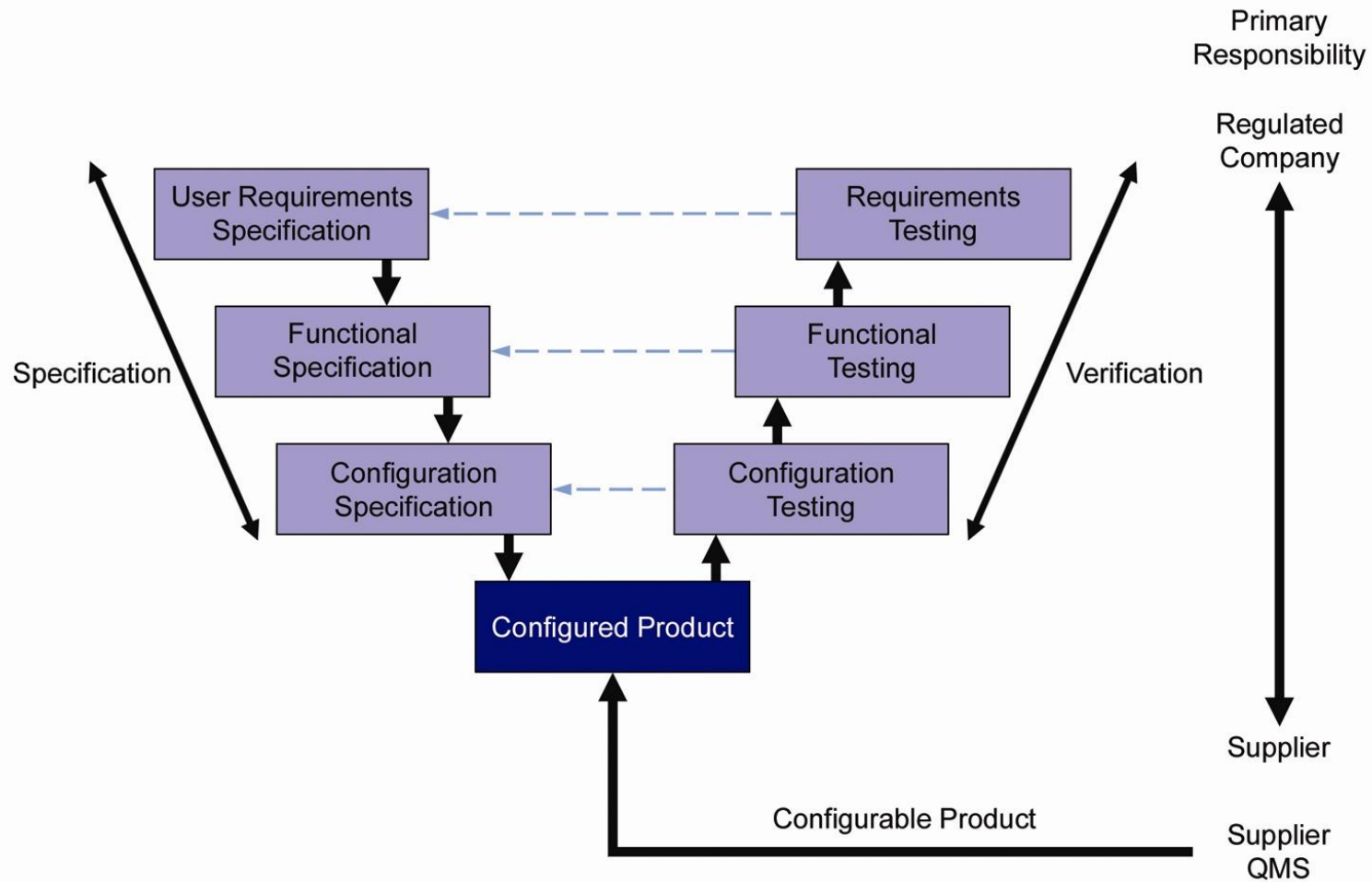
4. Retirement

תהליך הטמעת המערכת הממוחשבת

- עבודה עם מערכת ממוחשבת בניסויים קליניים מחייבת:
 - אפיון המערכת
 - הגדרת נוהלי מדיניות ועבודה
 - יישום תהליכי פיתוח תוכנה שמבוססים על מחזור חיים
 - יישום דרישות part 11*
 - בקרת שינויים של המערכת הממוחשבת
 - תהליך ואלידציה מובנה המבוסס על הערכת סיכונים מנומקת ומתועדת
- השקפים הבאים ממחישים את תהליך ההטמעה של מערכת ואת ההיבטים העיקריים של תהליך הואלידציה.

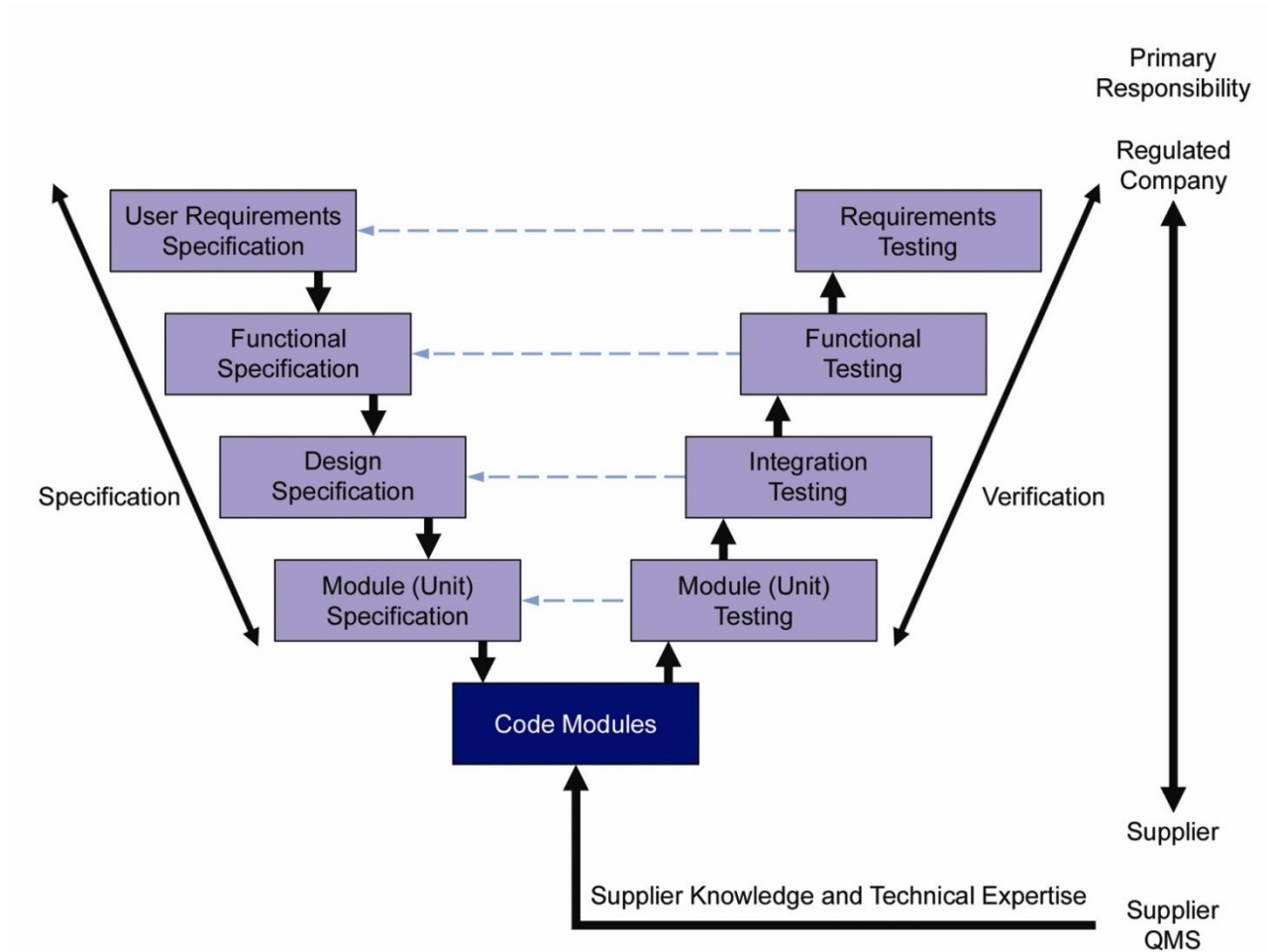
★ מצ"ב שאלון לבדיקת רמת ההלימות של מערכת ממוחשבת עם Part 11

Configured Product











Source: Figure 4.3, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

Custom Application



Source: Figure 4.4, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

Computerized System: Validation Activities

- | | | | |
|----|---------------------|--|--------------|
| 1. | User Requirements |  | URS |
| 2. | Supplier Assessment |  | Audit Report |
| 3. | Validation Planning |  | VP / VMP |
| 4. | System Development |  | FS/DS |
| 5. | Verification |  | IQ/OQ/PQ/AT |
| 6. | System Training |  | PT |
| 7. | Validation Report |  | VR |
| 8. | System Maintenance |  | CC |

סיכום

- לאור המגמות בעולם וכדי להפוך את מדינת ישראל ליעד אטרקטיבי לביצוע ניסויים קליניים, קיים הכרח למעבר לשימוש ברשומות אלקטרוניות.
- כדי לאפשר שימוש בנתונים האלקטרוניים במסגרת ניסויים קליניים יש להבטיח עמידה בדרישות הרגולטוריות השונות. על כן המערכות הממוחשבות צריכות לעבור תהליך תיקוף (ולידציה) ולהתאפיין, בין השאר בדברים הבאים:
 - יצירת עותקים מדויקים ושלמים בפורמט קריא של הרשומות.
 - רשומות מוגנות וניתנות לאחזור במשך התקופה הנדרשת על פי חוק (נכון להיום, 15 שנים לפי סעיף 19.2 בנוהל משרד הבריאות לביצוע ניסויים רפואיים בבני אדם, 2006).
 - מנגנון מעקב (audit-trail) המאפשר מעקב אחר שינויים ברשומות.
 - גישה מאובטחת למשתמשים מורשים בלבד, באמצעות מנגנון לניהול רמות הרשאה.
 - חתימות אלקטרוניות (ע"י זיהוי יחידני של משתמשים, סיסמאות או אמצעים ביומטריים).
- בנוסף, המוסד הרפואי צריך לעבוד בהתאם לנוהלי מדיניות ועבודה מוגדרים מראש (כגון נוהל הדרכה ואבטחת מידע).

(I) הגדרות

- **Audit Trail:** A process that captures details such as additions, deletions, or alterations of information in an electronic record without obliterating the original record. An audit trail facilitates the reconstruction of the course of such details relating to the electronic record.
- **Certified Copy:** A copy of original information that has been verified, as indicated by a dated signature, as an exact copy having all of the same attributes and information as the original.
- **Computerized System:** Computer hardware, software, and associated documents (e.g., user manual) that create, modify, maintain, archive, retrieve, or transmit in digital form information related to the conduct of a clinical study.
- **Data Element:** A single observation associated with a subject in a clinical study. Examples include birth date, white blood cell count, pain severity measure, and other clinical observations made and documented during a study.

(II) הגדרות

- **Data Element Identifier:** A write-protected information tag attached to a data element that includes the origin of the data element, the date and time of entry, and the identification number of the study subject to whom the data element applies.
- **Data Originator:** A person, device, or instrument authorized to enter the data element into the eCRF.
- **Direct Entry:** Initial recording of data into an electronic record. Examples are the keying by an individual of original observations into a system, or automatic recording by a system of the output of a balance that measures a subject's body weight.
- **eCRF:** a vehicle used to assemble all the data from different electronic- and paper-based systems and makes it possible to capture and organize these diverse data in a manner that satisfies the study protocol and that enables the data to be systematically reviewed and analyzed by investigators, other authorized parties, and FDA (e.g., during FDA inspections).

(III) הגדרות

- **Electronic Record:** Any combination of text, graphics, data, audio, pictorial, or other information representation in digital form that is created, modified, maintained, archived, retrieved, or distributed by a computer system (21 CFR 11.3(b)(6)).
- **eSource:** Source data captured initially into a permanent electronic record.
- **Electronic Signature:** An *electronic signature* is computer data compilation of any symbol or series of symbols executed, adopted, or authorized by an individual to be the legally binding equivalent of the individual's handwritten signature (21 CFR 11.3(b)(7)).
- **Read Only:** Electronic material that can be viewed but cannot be altered or deleted.
- **Source Data:** Also known as *original data*, those values that represent the first recording of clinical trial data elements.

(IV) הגדרות

- **Source Documents:** Original documents and records including, but not limited to, hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate and complete, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories, and at medico-technical departments involved in the clinical trial. A case report form may serve as a source document if data elements are newly created and not transcribed from other sources.
- **Transmit:** To transfer data within or among clinical study sites, CROs, data management centers, or sponsors.
- **Write-Protected:** Information protected by a mechanism that prevents alteration or deletion of data.