

Notitie richtlijnen vastleggen van klinische data

Inleiding

De Radboud Biobank heeft als doel om binnen het Radboudumc een infrastructuur te realiseren voor het verzamelen, opslaan en beheren van lichaamsmateriaal en bijbehorende klinische data. In de huidige praktijk is de primaire focus van biobanking vooral gericht op opslag, kwaliteit en logistieke kwesties met betrekking tot biomateriaal en op het samenvoegen van metadata. Minstens zo belangrijk echter is aandacht voor het verzamelen van klinische gegevens over de individuele donoren van de verzamelde biomaterialen.

Iedere deelbiobank wordt geacht de relevante klinische data op te slaan in het meest geschikte systeem. In principe gaan we uit van registratie van de klinische data in Epic. Indien een deelbiobank gegevens verzamelt die niet in Epic vastgelegd kunnen worden (als het bijvoorbeeld gaat om gezonde vrijwilligers of niet-zorg relevante vragenlijsten), dan gaat de voorkeur uit naar registratie in het systeem Castor EDC (<https://portal.umcn.nl/organisatie/im/Pages/Castor.aspx>). Indien de gegevens in een ander systeem worden vastgelegd, dan dient dit systeem gevalideerd te zijn (zie Bijlage I).

Nieuwe deelbiobanken

Tijdens het aansluitingsproces vindt er een gesprek plaats tussen de deelbiobank en de ICT-coördinator en functioneel beheerder van de Radboud Biobank, waarin het volgende wordt besproken:

1. Vaststellen van het systeem waarin klinische data worden verzameld: Epic, Castor of anders.
2. Vaststellen van het informatiemodel, hiervan wordt ter validatie een kopie verstrekt aan de functioneel beheerder en de ICT-coördinator. De Radboud Biobank heeft minimaal de volgende zaken nodig: status van toestemmingsverklaring, inclusiedatum, geslacht, geboortejaar, soort biomateriaal, primaire en secundaire diagnoses.
3. Vaststellen van acties die benodigd zijn voor de inrichting van het systeem:
 - a. Indien Epic: De ICT coördinator meldt de deelbiobank aan bij het Evameg-project van Informatie Management en koppelt zaken met betrekking tot planning terug aan de deelbiobank.
 - b. Indien Castor: De functioneel beheerder voert de daadwerkelijke inrichting uit of superviseert de inrichting door de onderzoeker. Echter als de deelbiobank eigenaar de data van Epic naar Castor wil exporteren, dient contact opgenomen te worden met de functioneel beheerder over het opbouwen van de database om meta-data te extraheren.
4. Afspraken worden gemaakt ten aanzien van het verstrekken van de gegevens ten behoeve van de BBMRI-NL, de centrale catalogus gebruikt door de Radboud Biobank.

5. Afspraken worden gemaakt ten aanzien van de uitgifte van data:
 - a. Indien Epic: de klinische data zullen beschikbaar komen voor uitgifte in de Digital Research Environment (DRE) via het programma CliniQuest. Afhankelijk van de overeenkomst tussen de Radboud Biobank en de deelbiobankeigenaar worden de data naar de Radboud Biobank DRE werkruimte of zijn eigen werkruimte gestuurd. Daarna kunnen de data via de exportfunctionaliteiten van het systeem uitgegeven worden. Deelbiobankeigenaren kunnen een DRE werkruimte aanvragen via intranet: <https://portal.umcn.nl/organisatie/im/Pages/DRE.aspx>
 - b. Indien Castor: de data kunnen via de exportfunctionaliteiten van het systeem uitgegeven worden. Indien de Radboud Biobank de data namens de deelbiobank eigenaar exporteert, moet de eigenaar de selectiecriteria en de gewenste velden opgeven.
 - c. Indien anders: als de databron anders is dan Epic of Castor, zal de deelbiobankeigenaar de data verschaffen aan de aanvrager.

In alle gevallen superviseert de functioneel beheerder elke uitgifte van data aan derden op technisch en inhoudelijk vlak.

Bestaande biobanken

Tijdens het aansluitingsproces vindt er een gesprek plaats tussen de deelbiobank en de ICT-coördinator en functioneel beheerder van de Radboud Biobank, waarin de situatie rondom de data in kaart wordt gebracht aan de hand van de volgende vragen:

1. Wat is het datamodel, de kwaliteit en beschikbaarheid van de bestaande data?
2. Is het systeem waarin de data zijn vastgelegd gevalideerd volgens de eisen in Bijlage 1? Voor Epic en Castor is dit per definitie het geval, andere systemen moeten individueel bekeken worden.
3. Worden er nog nieuwe data verzameld ter aanvulling op de bestaande set?

Indien vraag 1 onvoldoende is en/of vraag 2 nee is en/of vraag 3 ja is, dan zal worden bekeken of het loont om de data over te brengen naar Castor. In het geval van aanvullende data zal tevens bekeken worden of deze via Epic verzameld kunnen worden.

Verder gelden stappen 4 en 5 onder de kop Nieuwe deelbiobanken hierboven.

Handleiding

Om op doelmatige wijze een klinische dataset te creëren heeft de Radboud biobank een handleiding ontwikkeld en gevalideerd in de vorm van een stappenplan. Hierbij worden drie stappen onderscheiden:

1. Identificatie van onderzoeksgebieden die kunnen profiteren van biomateriaal van goed gedefinieerde donoren
2. Identificatie van informatiecategorieën plus bijbehorende subcategorieën en items die nodig zijn om relevante onderzoeksvragen uit dit onderzoeksgebied te beantwoorden
3. Reductie tot een minimale dataset (geïmplementeerd in Epic) waarmee het beoogde blijvend optimaal kan worden ondersteund

Het stappenplan is inmiddels gepubliceerd: Manders P, Peters TMA, Siezen AE, van Rooij IALM, Snijder R, Swinkels DW, Zielhuis GA. A stepwise procedure to define a data collection framework for a clinical biobank. *Biopreserv Biobank*, 2018; DOI: <https://doi.org/10.1089/bio.2017.0084>. In Bijlage II is een praktische checklist te vinden.

Bijlage I – Good Clinical Practice (GCP) eisen aan datamanagement systemen (van GCP E6 R2)

*Supplied (8/2018) by M. Onnink, Data Management Consultant, Radboud Technology Centre Clinical Studies.
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf*

4.9.0 The investigator/institution should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail).

4.9.1 The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.

4.9.2 Data reported on the CRF, that are derived from source documents, should be consistent with the source documents or the discrepancies should be explained.

4.9.3 Any change or correction to a CRF should be dated, initialed, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e., an audit trail should be maintained); this applies to both written and electronic changes or corrections (see 5.18.4 (n)). Sponsors should provide guidance to investigators and/or the investigators' designated representatives on making such corrections. Sponsors should have written procedures to assure that changes or corrections in CRFs made by sponsor's designated representatives are documented, are necessary, and are endorsed by the investigator. The investigator should retain records of the changes and corrections.

4.9.5 Essential documents should be retained until at least 2-years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2-years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with the sponsor. It is the responsibility of the sponsor to inform the investigator/institution as to when these documents no longer need to be retained (see 5.5.12).

4.9.7 Upon request of the monitor, auditor, IRB/IEC, or regulatory authority, the investigator/institution should make available for direct access all requested trial-related records.

5.1.1 The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:

(a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e., validation).

(b) Maintains SOPs for using these systems.

(c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e., maintain an audit trail, data trail, edit trail).

(d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data.

(e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes (see 4.1.5 and 4.9.3).

(f) Maintain adequate backup of the data.

(g) Safeguard the blinding, if any (e.g., maintain the blinding during data entry and processing).

(h) Ensure the integrity of the data including any data that describe the context, content, and structure. This is particularly important when making changes to the computerized systems, such as software upgrades or migration of data.

Bijlage II – Checklist for defining a data collection framework for a clinical biobank

1. Based on relevant research questions in the field of interest, define the scientific objective(s) upon initiation of the clinical biobank using the following research domains:

- Treatment (therapy)
- Prevention
- Diagnosis
- Prognosis (natural history)
- Etiology or harm (causation)

2. Based on Item 1, define the associated information categories:

- Donor identification (Required for all research domains listed under Item 1)
- Disease characteristics (Required for all research domains listed under Item 1)
- Risk and prognostic factors (Required for treatment, prognosis, etiology or harm)
- Treatment (Required for treatment, prognosis)
- Course and outcome of disease (Required for prevention, prognosis, etiology or harm)

3. Based on Item 2, define the relevant subcategories belonging to the relevant information categories:

Donor identification

- Identification number
- Demographics

Disease characteristics

- Diagnosis plus details of the disease
- Patient medical history
- Diagnostic measurements
- Co-morbidity

Risk and prognostic factors

- Lifestyle and environmental exposures which are known to affect the onset or course of the disease
- Details on family history

Treatment

- Details regarding treatment
- Co-medication

Course and outcome of disease

- Course of the disease
- Health outcomes

4. Define the individual items considered to be relevant for each subcategory.

5. Review **all** individual items by answering the following questions:

Is item X essential:

- For the identification of donors with Y? yes no
- For the inclusion of donors with Y in scientific research? yes no
- For the classification of donors with Y? yes no
- For the family history of Y necessary for this research study? yes no
- As a factor with sufficient evidence that it contributes to the onset or the prognosis of Y? yes no
- For the description of the treatment of Y? yes no
- For the description of the course of disease Y? yes no
- For the registration of health outcomes by donors with Y? yes no

6. If at least one of the questions under Item 5 is answered “Yes”, both of the following questions must be answered “Yes”:

- Is there an internationally agreed definition and standard operationalization? yes no
- Is there a parameter with which the value of X can be measured that is valid, reproducible and can be carried-out with reasonable effort? yes no

7. The remaining items (ordered according to the accompanying information and subcategory) will form the data collection framework for the clinical biobank.