

# Vurdering av datafangstverktøy til forskning

Løsning: Ledidi Core  
Leverandør Ledidi  
Vurdert av: Cecilie Moe, Leder seksjon for data management; e-mail: cecmoe@ous-hf.no  
Version: **1.0**  
Dato: 4 april 2024

## Innholdsfortegnelse

Bakgrunn og avgrensing.....	2
Oppsummering .....	2
Vurdering av regulatoriske krav.....	4
Vurdering av funksjonalitet.....	21
Kvalitetssystem for datahåndtering ved bruk av Ledidi .....	27
Appendix 1 regulation and guidance documents .....	27

## Bakgrunn og avgrensning

Denne vurderingen er utarbeidet av seksjon for datahåndtering/CTU ved OUS HF. Det vurderes i hvilken grad løsningens oppfylling av regulatoriske krav til legemiddelstudier. I tillegg vurderes funksjonalitet tilgjengelig i løsningen, hva det betyr for gjennomføring av prosjekter og for hvilke typer prosjekter løsningen egner seg for.

Prosjekter i kliniske forskning kan ha lav/høy kompleksitet, det kan bero på design, antall variable, pasientflyt, antall sentra, antall land involvert mm, dette uavhengig om det er legemiddelstudie, intervensjonsstudie eller annen forskning. Det viktigste er å velge verktøy for datafangst slik at det passer til protokollen og forskningsspørsmålene, ikke tilpasse forskningen til de verktøyene man ønsker å bruke.

Ledidi Core (Ledidi) er utviklet som forskningsplattform med en modul for enkel datafangst og en enkel rapport/analyse modul. Hovedfokus er en selvbetjeningsløsning med mulighetene for å kunne registrere data, rapporterer og utføre enkel analyse under gjennomføringen og avslutning av prosjektet i en og samme løsning. Dette vil kunne gi begrensninger på hva som kan gjøres av utvikling i modulen for datafangst og også i analysemodulen i fremtiden, men denne vurderingen skal se på hva som er mulig i løsninger per i dag. Den tar ikke hensyn til mulig ny funksjonalitet eller mulige begrensninger i fremtidig utvikling.

CTU/Enhet for forskningsstøtte ønsker å gi god rådgivning til forskere. Når det gjelder datahåndtering og datafangstverktøy er det viktig å kjenne systemene godt for å kunne presentere fordeler og ulemper med de enkelte system og for å kunne hjelpe forskerne til å treffe de riktige beslutningene om hvilket verktøy de skal bruke.

## Oppsummering

Når de regulatoriske kravene blir vurdert, ser man hele systemet under ett. Systemet i denne konteksten er selve datafangstsystemet, leverandørens kvalitetssystem og life-cycle management, samt kvalitetssystemet rundt oppsettet og bruk av datafangstsystemet i et enkelt prosjekt. Hvis kravet ikke eller bare delvis er oppfylt i den elektroniske løsninger, gjøres en vurdering om det er mulig å få til en manuell tilpasning og en vurdering av eventuell risiko ved denne tilpasningen. Resultatet av denne vurderingen er listet opp under [Vurdering av regulatoriske krav](#).

I tillegg er det gjort en vurdering av løsningen med hensyn på funksjonalitet, hva som er tilgjengelig og hvordan det som er tilgjengelig påvirker gjennomføring av datafangst i prosjektene.

I kliniske studier er det et prinsipp at man ikke skal utføre analyser på definerte endepunkt før tidspunkt som er spesifisert i protokoll og statistisk analyseplan (SAP). I Ledidi ligger funksjonaliteten for utføring av analyser i samme modul som verktøy for rapportering underveis. Det er ikke sporing på hvilke analyser som utføres underveis i prosjektet. Det finnes mulighet for å slette hele pasienter og hele data entries/records uten sporing og dette kan åpne for mistanke om manipulering av data ved bruk av statistikk underveis i prosjektet.

Forsker med rollen som Prosjektleder(PL) i Ledidi er innehaver av en fullverdig brukerlisens med alle tilganger. Logg med audit trail over tilgangsstyring er ikke tilgjengelig og det er dermed ikke sporbart hvilke tilganger PL gir seg selv, eller andre, i løpet av studien. Sporbarhet i alle ledd er et grunnleggende GCP prinsipp.

Datakvalitet er viktig i forskning og sentalt i flere ICH dokumenter. Ledidi har ikke funksjonaliteten man forventer av en eCRF med hensyn til kvalitetssikring av data underveis i prosjektet. Muligheter for datavalidering under data registrering er minimal og fortløpende query management mangler, se punkt [Vurdering av funksjonalitet F3](#).

Monitorering er lovpålagt i legemiddelstudier. Ledidi mangler funksjonalitet for registrering og oppfølging av monitorering. Se punkt [Vurdering av funksjonalitet F4](#).

For å kunne gjennomføre randomiserte, kliniske studier må man ha implementert funksjonalitet for randomisering og allokering. Dette gjelder både for legemiddel og intervensjonsstudier.

Randomisering styrer også pasientflyt og logistikk i eCRFen. Både randomisering og mulighet for styring av studieflyt/rekkefølge av hendelser mangler i Ledidi se punkt [Vurdering av funksjonalitet F2](#).

Det er ikke mulig å samle inn data direkte fra pasienten uten å ta i bruk andre datafangstløsninger. Dette tilfører ekstra kostnader, testing, dokumentasjon og administrering. Pasient rapporterte utfallsmål er viktige data i mange protokoller og et element i desentraliserte studier.

Ved bruk av andre datafangstløsninger må data importeres til Ledidi. Dette krever at filene er vasket og tilpasset struktur og formater for studien i Ledidi for at importen ikke skal feile.

Ledidi er anskaffet som en selvbetjeningsløsning uten support og forvaltning. Det vil si at PL/forsker må finne nok opplæring/manualer på evt. forskningsportal og Ledidi selv til å kunne sette opp og forvalte løsningen for sitt prosjekt. Det bør gjøres en risikovurdering om kompleksiteten av prosjektet og forskers ressurser og erfaring med oppsett og gjennomføring av datafangst/datahåndtering i forskning før man ser på aktuelle løsninger.

Det er ikke vurdert hvordan Ledidi kan settes opp ved bruk av eksterne programmerings ressurser. Antagelig vil det kunne være mer funksjonalitet i løsningen om man kunne sette det opp «utenfor» det som er tilgjengelig som bruker i den standard rollen som Prosjektleder. Dette tilfører ekstra kostnader, testing, dokumentasjon og administrering og utenfor hensikten med anskaffelsen som selvbetjeningsløsning.

Etter en samlet vurdering av Ledidi, med hensyn til regulatoriske krav og tilgjengelig funksjonalitet, vil Ledidi ikke anbefales brukt i legemiddelstudier. Når det gjelder andre prosjekter, både intervensjon og andre studier, må man gjøre en risikovurdering i forhold til hver enkelt prosjekt/protokoll og den samlede kompleksiteten. Ledidi vil være en god løsning for enkle, ikke komplekse prosjekter og vil kunne høyne kvaliteten på prosjekter som til nå har vært utført ved hjelp av datafangst i Excel, SPSS, Epidata og lignende programmer og datafangstløsninger. Fordelen er at det er en selvbetjeningsløsning hvor forsker selv kan sette opp og gjennomføre prosjektet.

## Vurdering av regulatoriske krav

Sjekklisten under er basert på *eCF Requirements for Electronic Data for Regulated Clinical Trials PR2023* utarbeidet av [eClinical Forum](#).

Når man refererer til «system» i kravene under omfatter dette både selve datafangstsystemet, leverandørens kvalitetssystem og life-cycle management, samt kvalitetssystemet rundt oppsettet og bruk av datafangstsystemet i et enkelt prosjekt. Det betyr at om det ikke finnes digitale løsningen implementert i selve datafangstsystemet, så kan det være mulig ved hjelp av prosedyrer og sjekklister mm utarbeide en manuell løsning. I tilfeller der man ønsker å ta i bruk manuelle løsninger bør det gjøres en risikovurdering om dette lar seg gjennomføre med hensyn til omfang, kompleksitet, data kvalitet og om det er mulig å svare ut kravet.

Regulatoriske krav	Vurdering / utdrag fra dokumenter legges inn om det kan klargjøre hva man ser etter)	Møter krav (Ja/Nei/delvis)
C01 System has the ability to store and retrieve data items in a way that is attributable to a trial/data subject.	Ja, systemet genererer egen nøkkel, oppførings ID, for hver deltaker. Denne ID brukes for all kobling av data i løsningen. For kobling med eksterne kilder må det genereres egen nøkkel.	Ja
C02 Specified de-identified data can be extracted for clinical research.	<i>Dette er et krav som omfatter journalsystemer (EHR) og ikke er aktuelt for en eCRF.</i>	Ikke aktuelt
C03 System has capability of storing data related to subject consent and should not allow data collection until the subject consent is confirmed.	Det kan legges inn en/flere variabel/er hvor samtykke registreres med versjon, dato og tid, men <u>dette kan ikke styre</u> om videre data kan registreres på deltaker. Det er ikke funksjonalitet for elektronisk samtykkeløsning. <b>Manuell løsning: Prosedyre og opplæring</b> for å hindre at pasient data legges inn uten samtykke	Ja
C04 System has an audit trail to include recording date/time/originator of any data creation, change, or deletion.	<i>EMA Computerised Systems 4.1.b Data governance should address data ownership and responsibility throughout the data life cycle, and consider the design, operation, and monitoring of processes/systems to comply with the principles of data integrity including control over intentional and unintentional changes to</i>	Nei

	<p><i>data.</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems 4.3 Metadata also permit data to be attributable to an individual entering or taking an action on the data such as modifying, deleting, reviewing, etc. (or if automatically generated, to the original data source).</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems 6.2.1.f The audit trail should show the initial entry and the changes (value - previous and current) specifying what was changed (field, data identifiers) by whom (username, role, organisation), when (date/timestamp)...</i></p> <p>Sporbarhet er synlig på form nivå, når man går inn på en deltaker. De forskjellige historiske versjonene av data entry formene er synlige og man kan bla seg gjennom de registrert versjonene av en form. Endringer fra tidligere former er markert. For å få den tidligere verdien i variabelen, kan man bla seg tilbake. Hvem som har registrert og når er synlig i historien.</p> <p><b>Slettede pasienter ikke er ikke synlige i en audit trail</b></p> <p><b>Slettede oppføringer av serier/records ikke er ikke synlige i en audit trail</b></p> <p>Det er ikke mulig å laste ned en audit trail log for bruker.</p> <p>Det er ikke mulig å laste ned en audit trail log (søkbart) for inspeksjon</p> <p><b>Manuell løsning: Prosedyre og opplæring</b> med manuell føring av audit-trail logg med grunn for endringer, samt registrering av sletting av records og sletting hele pasienter.</p> <p><u>Vurdering av mulig risiko:</u> Dette er en omfattende registrering som må gjøres kontinuerlig av studiepersonell som legger inn data. Risikoen er at dette ikke blir gjort/delvis gjort og dermed er det ikke mulig å gjenskape hva som har skjedd i prosjektet.</p> <p><u>Dette er metadata inspektører ønsker å se og er en del av de essensielle data som skal lagres etter gjennomføring av studien</u></p>	
--	---	--

	for å kunne etterprøve gjennomføringen.	
C05 The audit trail includes the reason for changes /deletions.	<p><i>FDA and MHRA Data Integrity Discussions P3a Audit trails for data entry should have an automatic function to show what data element was changed, what the change was, who changed it, when and why it was changed, and not obscure the original entry and any previous changes.</i></p> <p><i>ICH GCP 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).</i></p> <p>Grunn for endring registreres ikke.</p> <p><b>Manuell løsning: Prosedyre og opplæring</b> med manuell føring av audit-trail logg med grunn for endringer</p> <p><b><u>Vurdering av mulig risiko:</u></b> Dette er en omfattende registrering som må gjøres kontinuerlig av studiepersonell som legger inn data. Risikoen er at dette ikke blir gjort/delvis gjort og dermed er det ikke mulig å gjenskape hva som har skjedd i prosjektet.</p> <p><u>Dette er metadata inspektører ønsker å se og er en del av de essensielle data som skal lagres etter gjennomføring av studien for å kunne etterprøve gjennomføringen.</u></p>	Nei
C07 Audit trail information is readable and readily available.	<p>Form historien er synlig for bruker, men ikke søkbar. Det er ikke akkumulert sporbarhet i en form og det er ikke mulig å laste ned en audit trail log for bruker underveis i studien eller for arkivering av metadata etter at studien er avsluttet.</p> <p>Det er ikke mulig å laste ned en audit trail log (søkbar) for inspeksjon, det er krav om at det skal være en dynamisk fil, men</p>	Delvis

	<p>det er ikke et krav om at det skal være en PDF med hele CRFen utfylt for hver pasient.</p> <p><b>Manuell løsning: Prosedyre og opplæring</b> med manuell føring av komplett audit-trail logg, hvem, hva, når og med grunn for endringer</p> <p><b>Vurdering av mulig risiko:</b> Dette er en meget omfattende registrering som må gjøres kontinuerlig av studiepersonell som legger inn data. Risikoen er at dette ikke blir gjort/delvis gjort og dermed er det ikke mulig å gjenskape hva som har skjedd i prosjektet.</p> <p>Dette er metadata inspektører ønsker å se og er en del av de essensielle data som skal lagres etter gjennomføring av studien for å kunne etterprøve gjennomføringen.</p>	
<p>C08 System does not allow new audit trail information to overwrite existing (previous) information and cannot be altered without detection.</p>	<p>Det er ikke mulig for bruker å overskrive audit trail.</p>	<p>Ja</p>
<p>C10 There is a process to ensure that case records and any subsequent modifications are reviewed and approved by the investigator.</p>	<p><i>FDA eSource Guidance B2 Modifications and Corrections During Clinical Investigator(s) Review of the eCRF. To comply with the requirement to maintain accurate case histories, data elements might call for modification or correction during clinical investigator(s) review. Either the clinical investigator(s) or an originator can enter the revised data element. Modified and/or corrected data elements must have data element identifiers that reflect the date, time, originator, and reason for the change, and must not obscure previous entries.</i></p> <p><i>If changes are made to the eCRF after the clinical investigator(s) has already signed, the changes should be reviewed and electronically signed by the clinical investigator(s)</i></p> <p><i>FDA EHR Guidance V.C.2.e If modifications are made to the eCRF after the clinical investigator has already signed the eCRF, the changes should be reviewed and approved by the clinical</i></p>	<p>Nei</p>

	<p><i>investigator.</i></p> <p>Hvis det gjøres endringer i eCRF etter at data er lagt inn og endringene kan påvirke dataene, skal endringene gjennomgås og godkjennes av den lokale utprøveren. Hvis endringer skjer etter at utprøver har signert, skal signaturen oppheves og signeringen av dataene gjennomføres på nytt etter at endringene er gjennomført.</p> <p>Det er ingen funksjonalitet i løsningen for å gi utprøver beskjed om endringer/modifikasjoner, oppløse signatur og etterspørre godkjenning.</p> <p><b>Manuell løsning: Prosedyre og opplæring</b> med manuell godkjenning av endringer, før endringene gjennomføres. Forespørselen må genereres av prosjektledelse og godkjennes av utprøver.</p> <p><u>Vurdering av mulig risiko:</u> Risiko for at dette ikke gjennomføres og utprøver ikke har den fulle kontroll og innsyn i egne data.</p> <p><u>Dette er metadata inspektører ønsker å se og er en del av de essensielle data som skal lagres etter gjennomføring av studien for å kunne etterprøve gjennomføringen.</u></p>	
<p>C11 There is a system and/or process to ensure the investigator has control of and continuous access to all essential records (data and documents) generated by the investigator/institution/patient before, during and after the trial.</p>	<p><i>EMA Computerised Systems 6.1.4 The sponsor should not make automatic or manual changes to data entered by the investigator or trial participants unless authorized by the investigator.</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems 6.6.b The sponsor should not have exclusive control of the data entered in a computerised system at any point in time. All data held by the sponsor that has been generated</i></p> <p>Sponsoren/prosjekt leder skal ikke ha eksklusiv kontroll over dataene som legges inn i et datafangstsystem på noe tidspunkt.</p>	<p>Nei</p>



	<p>Utprøveren skal kontinuerlig ha tilgang til kopi av data lagt inn i løsningen som sponsor/PL ikke kan endre f.eks. en PDF med audit trail.</p> <p>Lokal utprøver/senter skal ha kontroll/kontinuerlig innsyn i all data generert av utprøver/senter før, under og etter prosjektet.</p> <p>En komplett utfylt CRF med låste, signerte data og audit trail vil kunne arkiveres etter avsluttet studie. Utprøveren har ikke kontroll om man fjerner tilgangen helt, det er ikke godkjent som låsing</p> <p><b>Manuell løsning:</b> Hvis tilgangen fjernes for å kunne gjennomføre en «låsing» av dataene, må utprøver har kontinuerlig lesetilgang til dataene.</p> <p><b>Vurdering av mulig risiko:</b> Risiko for at dette ikke gjennomføres og utprøver ikke har den fulle kontroll og innsyn i egne data.</p>	
<p>C13 Controls exist such that the ability to change system settings is limited to authorized personnel.</p>	<p>1.Dette er et krav som må håndteres av leverandørens operasjonelle IT-prosedyrer <u>Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.</u></p> <p>2.Dette må håndteres av prosedyrer og opplæring når det gjelder prosjekt oppsett i løsningen.</p> <p><b><u>Vurdering av mulig risiko:</u></b> Prosjektet må ha et kvalitetssystem med prosedyrer og opplæring. Risikoen må håndteres av prosjektledelse.</p>	<p>Ja</p>
<p>C14 System uses a standard time reference such that the local time can be derived.</p>	<p><i>EMA Computerised Systems A5.1.3.1 The application should use an external source for date and time and should not rely on information from the users device.</i></p> <p>Systemet bruker maskinens IP adresse for å sette lokal tid, hvordan blir dette om bruker er i løsningen via VPN/ arbeidsflate</p>	<p>Nei</p>

	<p>eller annen pålogging?</p> <p>Hvis løsningen brukes i multinasjonale prosjekt over flere tidssoner, så må det vær definert hvilken tid som blir registrert, både i audit trail på pasient nivå/CRF og i metadata. F.eks. logg over brukers sertifisering før de får tilgang til å legge inn data i prosjektet.</p> <p>Referanse til timezone er ikke angitt i audit trail.</p> <p><b>Manuell løsning.</b> Ikke mulig</p>	
C16 The system has the ability to create, maintain, apply and revoke the roles, access permissions and capabilities of each user that accesses the system, such that users have access only to those system features and functions to which they have been granted access.	Roller med tillatelser og tilganger er dekket i løsningen. Det kan gjøres i definerte roller og på individuelt nivå.	Ja
C17 There is a policy and training that instructs users not to share their access mechanisms (e.g. usernames and passwords, or access keys) or to leave their account open for others to use. A shared account (group account) is not appropriate.	<p>1.Når det gjelder løsningen er dette prosedyrer som dekkes av leverandør, dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.</p> <p>2.Når det gjelder brukere er dette prosedyrer som dekkes av hvert sykehus. På OUS er dette tilgjengelig i eHåndbok og eLæring.</p>	Ja
C18 The monitor, auditor and inspector can within a reasonable timeframe, obtain direct access to relevant clinical trial records in order to perform their regulatory duties.	Det kan defineres egne roller med lesetilgang til prosjekter/grupper	Ja
C19 System limits the number of log-in attempts and records unsuccessful attempts.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C20 System records and notifies a system administrator of unauthorized access log-in attempts.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C21 There are system and process access control mechanisms that follow current physical and logical information security best practices.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C22 System feature to allow automatic logoff or other access lock (such as password protected screen saver) after a set period of time of inactivity	Løsningen logge bruker av etter en bestemt tid uten aktivitet.	Ja

<p>C23 The system must have the ability to provide a history of all individuals who have access to the system and their access privileges over time</p>	<p><i>EMA Computerised Systems A5.4.a To maintain data integrity and the protection of the rights of trial participants, computerised systems used in clinical trials should have security processes and features to prevent unauthorised access and unwarranted data changes and should maintain blinding of the treatment allocation where applicable.</i></p> <p><i>Checks should be used to ensure that only authorised individuals have access to the system and that they are granted appropriate permissions (e.g. ability to enter or make changes to data).</i></p> <p><b>Records of authorisation of access to the systems, with the respective levels of access clearly documented, should be maintained.</b> The system should record changes to user roles and thereby access rights and permissions.</p> <p>Roller med tillatelser og tilganger er dekket i løsningen. Det kan etableres i definerte roller og tilpasset den enkelte bruker på individuelt nivå. <b>Løsningen har ikke en logg over gitte/endrete tilganger med tid og hvem som har gitt/endret tilgangen.</b></p> <p><b>Manuell løsning:</b> Det kan lages en prosedyre for føring og føres en logg over alle tilganger/endringer av roller, hvem som har gitt tilgangen og når det ble gjort.</p> <p><b>Vurdering av mulig risiko:</b> Dette må føres manuelt av sponsor/PL eller den som har fått delegert oppgaven med å styre tilganger på prosjekt nivå. Risiko for at dette ikke gjennomføres helt eller delvis.</p> <p><u>Dette er metadata inspektører ønsker å se og er en del av de essensielle data som skal lagres etter gjennomføring av studien for å kunne etterprøve gjennomføringen.</u></p>	<p>Nei</p>
<p>C24 System has the ability to produce a human readable copy of data (which includes associated audit trails and any decoded</p>	<p><i>FDA CSUCI C4 Copies should be made contemporaneously with data entry and should be preserved in an appropriate format,</i></p>	<p>Delvis</p>

<p>data) in appropriate file formats that facilitate review, searching and analysis.</p>	<p><i>such as XML, PDF or paper formats.</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems 6.2.1.e Audit trails should be visible at data-point level in the live system, and it should be possible to export the entire audit trail as a dynamic data file to allow for the identification of systematic patterns or concerns in data across trial participants, sites, etc.</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems 6.4.b The method of copying should be practical and should ensure that the resulting copy is complete and accurate. It should include the relevant metadata and such metadata should be complete and accurate.</i></p> <p>Løsningen kan vise filene i egen analyse/rapport modul. Der er dataene søkbare og kan sorteres/filtreres.</p> <p><b>Mangler audit trail for hver record.</b></p> <p><b>Manuell løsning:</b> Delvis mulig, men mangler tilhørende metadata for hvert datafelt. Løsningen kan eksportere CSV filer av enkelte former i hver sin fil og disse kan importeres i et annet analyseverktøy for filtrering/søking. Der må filene kombineres for hver deltaker ved bruk av oppførings ID.</p> <p><b>Vurdering av risiko:</b> <u>Dette er metadata inspektører ønsker å se og er en del av de essensielle data som skal lagres etter gjennomføring av studien for å kunne etterprøve gjennomføringen.</u></p>	
<p>C25 Copies of electronic records must be certified copies if they are being used for regulatory purposes</p>	<p><i>ICH GCP 1.63 A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original.</i></p> <p>Hvis man skal eksportere CRFen på PDF form eller data på annet format, så må det være en validert prosess i løsningen. Slik det er</p>	<p>Nei, men kanskje ikke relevant om ikke data skal brukes til «filing»</p>

	nå kan det ikke eksporteres en PDF med deltakerens komplette CRF inkludert metadata. Dette er et krav for «filing», så kanskje ikke aktuelt for studier som skal i løsningen.	
C26 There are sufficient system and/or process controls for backup and recovery procedures.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C27 Documentation of the backup and recovery process can be produced for inspection by a monitor, auditor or inspector.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C28 Process and/or system controls ensure that regulated data used for clinical research, including source data and metadata are enduring, continue to be available, readable and understandable and are retained in an archive for the legal period	<p><i>EMA Computerised Systems 6.11 The investigator and sponsor should be aware of the required retention periods for clinical trial data and essential documents, including metadata. Retention periods should respect the data protection principle of storage limitation. An inventory of all essential data and documents and corresponding retention periods should be maintained. It should be clearly defined which data are related to each clinical trial activity and where this record is located and who has access/edit rights to the document. Security controls should be in place to ensure data confidentiality, integrity, and availability. It should be ensured that the file and any software required (depending on the media used for storage) remain accessible, throughout the retention period.</i></p> <p>For å sikre at data og metadata er tilgjengelig og lesbart i hele den lovpålagte perioden, 25 år, bør data og metadata lagres på flere formater. Åpne standarder (f.eks. ASCII, XML) kan anbefales</p> <p>Studie data kan eksporteres på CSV format for arkivering. Andre formater tilgjengelig?</p> <p>Metadata er ikke definert/tilgjengelig for eksport for bruker.</p> <p><b>Mulig løsning:</b> Da må prosjektet være synlig/tilgjengelig i hele arkiveringsperioden i datafangstløsningen.</p>	Delvis

	<b>Vurdering av risiko:</b> Løsningen er ikke tilgjengelig i hele arkiveringsperioden ( 25 år etter avsluttet prosjekt)	
C29 There are sufficient process controls for the system covering Business Continuity to manage disruptive incidents.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C30 There are sufficient process controls based on industry standards, covering Disaster Recovery Procedures.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C31 There is a process to demonstrate that individuals, who develop, maintain, or use the system should be qualified by having appropriate education, training, and experience to perform their assigned task.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C32 The development, hosting, deployment and change control of a computerised system has objective evidence that system components are traceable to requirements and have been validated based on risk, using good software lifecycle practices.	<p><i>FDA CSUCI F5a The integrity of the data and the integrity of the protocols should be maintained when making changes to the computerized system, such as software upgrades, including security and performance patches, equipment, or component replacement, or new instrumentation.</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems A2.1.a Systems should be validated independently of whether they are developed on request by the responsible party, are commercially or freely available, or are provided as a service.</i></p> <p><i>The responsible party may rely on validation documentation provided by the vendor of a system if they have assessed the validation activities performed by the vendor and the associated documentation as adequate; however, they may also have to perform additional validation activities based on a documented assessment.</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems A2.5 Validation and test plans Validation activities should be planned, documented, and approved. The validation plan should include information on the validation methodology, the risk-based approach taken and if applicable, the division of tasks between the responsible party</i></p>	Må sjekkes av SP. Vanskelig å utføre kontinuerlig tilsyn om det ikke er versjonskontroll i løsningen

	<p><i>and a service provider. Prior to testing, the risk assessment should define which requirements and tests are related to critical system functionality.</i></p> <p><i>Test cases should be pre-approved. They may have many formats and while historically consisting of textual documents including tables with multiple columns corresponding to the elements below, they may also be designed and contained in dedicated test management systems, which may even allow automatic execution of test cases (e.g. regression testing). However, expectations to key elements are the same.</i></p> <p><i>Test cases should include:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>• the version of the software being tested;</i></li> <li><i>• any pre-requisites or conditions prior to conducting the test;</i></li> <li><i>• a description of the steps taken to test the functionality (input);</i></li> <li><i>• the expected result (acceptance criteria)</i></li> </ul> <p><i>EMA Computerised Systems A2.10 There should be a formal change control process. Requests for change should be documented and authorised and should include details of the change, risk-assessment (e.g. for data integrity, current functionalities and regulatory compliance), impact on the validated state and testing requirements. For trial specific configurations and customisations, the change request should include the details of the protocol amendment if applicable.</i></p> <p><i>The documentation relating to the validation of previous or discontinued system versions used in a clinical trial should be retained (see 'Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)' [EMA/INS/GCP/856758/2018], section 6.3).</i></p> <p><i>ICH E6(R2) 4.2 : Validation documentation should include change control records (if applicable) and reports on any deviations observed during the validation process. (Både på løsning og prosjekt nivå)</i></p>	
--	--	--

	<p><i>GCP krav: The regulatory authorities see the EDC system used for a clinical trial as an important computerised system with regards to both patient safety and data integrity.</i></p> <p><i>They expect the sponsor to have a complete understanding of the system. Their expectations are that the sponsor (or CRO, if delegated) fully understands the functionality of the EDC system being used and can demonstrate this understanding and explain how the system has been validated.</i></p> <p><b>Dokumentasjon på validering/life cycle management må levers av leverandøren og følges opp av SP kontinuerlig. Sjekke om dette tas med i ROS eller kravspesifikasjon, ev. defineres i SP prosedyrer.</b></p> <p><b>Versjonskontroll på systemnivå ikke synlig i løsningen. Brukes det i leverandøren valideringsdokumentasjon? Det er ikke mulig for bruker å dokumentere hvilke versjon av løsningen eCRFen blir satt oppi/validert i/låst i.</b></p> <p><b>Manuell løsning:</b> Ikke mulig</p> <p><b><u>Vurdering:</u></b> Sponsor / SP må ha prosedyre på dette og det skal gjennomføres regelmessig og ved behov. Risiko for at endringer i løsningen ikke blir risikovurdert, særlig for prosjekter som allerede er i produksjon og man ikke kan spore hvilken versjon av systemet prosjekter er satt opp i.</p>	
<p>C35 There are sufficient system and/or process controls to prevent or mitigate effects of malware: viruses, worms, or other harmful software code.</p>	<p>Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.</p>	<p>Ja</p>
<p>C36 There are sufficient system and/or process controls over data transfers from/to other systems, including validation of</p>	<p>a. Når det gjelder løsningen funksjonalitet med import av data, så skal denne være validert og dokumentert i løsningens kvalitetssystem og sjekkes av ROS/SP.</p>	<p>Ja</p>



<p>data mapping and transfer, security of data in transit, and confirmation of and continued availability of the audit trail.</p>	<p>b. Når det gjelder leverandør setter opp API etc for bruker/prosjekt i løsningen skal dette være dekket av leverandørens prosedyrer og dokumentasjon. Dette skal leveres til prosjekt for arkivering.</p> <p>Kvalitetssystemet sjekkes av ROS/SP.</p> <p>c. Når det gjelder brukere som importerer data fra andre løsninger eller setter opp API i løsningen, så må dette <b>dekkes av brukerens prosedyrer</b>, inkludert validering og dokumentasjon av importerte filer.</p> <p><b><u>Risikovurdering:</u></b> Bruker/prosjekt har ikke kvalitetssystem for validering og dokumentasjon av oppsett og bruk av API/ import av data. Sporbarhet av data fra andre kilder kan mangle.</p>	
<p>C37 When service providers are used to provide GxP-related services, formal agreements must exist and include clear statements of the roles and responsibilities, management and oversight of the service provider (and their GxP-related providers).</p>	<p>Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.</p>	<p>Ja</p>
<p>C39 Signed electronic records shall contain information associated with the signing that clearly indicates all of the following:</p>	<p>Løsningen har ingen funksjonalitet for elektronisk signatur. Man kan ikke knytte en status for signering til en record/entry i løsningen.</p> <p>Det er ikke et regulatorisk krav til elektronisk signering i en eCRF. Men data skal signeres enten elektronisk eller med en annen løsning. Om data endres, skal det signeres på nytt.</p> <p><b>Manuell løsning:</b> Det finnes et statusfelt for hver pasient som kan brukes til dette ellers så kan man lage en manuell logg for føring av signatur som også inneholder hva signaturen betyr. Det må være en prosedyre på hvordan dette skal gjøres og opplæring må gis til utprøver.</p>	<p>Manuell registrering fordi elektronisk signatur ikke tilgjengelig</p>

	<b>Mulig risiko:</b> Hvis statusfeltet per pasient i løsningen brukes, så må det defineres. Om det gjøres endringer, så må signaturen gjentas. Risiko for at dette ikke blir synliggjort for utprøver. Signering skal utføres jevnlig i henhold til risikovurdering i hvert prosjekt.	
a.The name of the signer	-	-
b.The date and time when the signature was executed	-	-
c.The meaning (such as creation, confirmation or approval)	-	-
d.Electronic signatures are permanently linked to their respective record	-	-
C40 There is a process to ensure that in the event of a security incident that exposes privacy data, the Sponsor and/or Investigator shall notify the relevant Data Protection or other applicable authority.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS.	Ja
C41 There is a process to evaluate and mitigate the risk and impact of changes to the computerised system taking into account changes to protocol (i.e. amendments and addendums), users, & roles on an ongoing basis.	<p><i>FDA CSUCI F5b The effects of any changes to the system should be evaluated and some should be validated depending on risk. Changes that exceed previously established operational limits or design specifications should be validated. Finally, all changes to the system should be documented.</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems A3.1.c Changes resulting from a protocol amendment should only be made available to users once it is confirmed that the necessary approvals have been obtained, except where necessary to eliminate an immediate hazard to trial participants.</i></p> <p><i>EMA Computerised Systems 4.6.a Risks should be considered at both the system level e.g. standard operating procedures (SOPs), computerised systems and staff, and for the specific clinical trial e.g. trial specific data and data acquisition tools or trial specific configurations or customisations of systems.</i></p>	

	<p>Det er ikke funksjonalitet for å lage en versjon av en eCRF med dataflyt. Hvert skjema/form har en manuelt til det tittel og versjon. Disse oppdateres etter hvert som hvert individuelle skjema blir oppdatert med ny versjon. Om man skal ha en definerte versjon av eCRFen må alle formene /skjemaene oppdateres manuelt med nytt versjonsnummer / dato for aktivering.</p> <p>Det kan være behov for å ha forskjellig gjeldende versjoner av eCRFen tilgjengelig i enkelte land f.eks. om en protokoll/amendment ikke har blitt godkjent eller det ble godkjente på forskjellige tidspunkt.</p> <p><b>Manuell løsning:</b> Lage en prosedyre for endringer i eCRF. Dvs. endre alle navn/versjoner på alle skjemaer om det gjøres en endring et sted. Manuell logg over hvilke versjoner av formene tilhører hver eCRF versjon og når de ble aktivert. Om det er en multinasjonal studie, så må det lages egne former for hvert land om det finnes forskjellige gyldige protokoller til forskjellig tidspunkt.</p> <p>Det må lages en prosedyre for vurdering av risiko og godkjenning av nye versjoner ved endring av eCRFen. Om det kan ha en innvirkning på eksisterende data og om det kan gjennomføres. <b>Se C10 og godkjenning av lokal utprøver om evt. endringer i data.</b></p> <p><u>Vurdering av risiko:</u> Omfattende og komplekst å holde orden på om det er mange former, flere endringer og ev. multinasjonalt prosjekt.</p> <p><u>Det kan bli vanskelig å svare ut hvilken versjon av eCRFen som var den gyldige/tilgjengelige på en gitt dato om det ikke føres rigid kontroll på alle versjonene av alle formene. I tillegg kommer endringer av rolle definisjoner/innhold og etablering av nye</u></p>	
--	---	--

	<u>sentra/land underveis.</u> <u>Risikovurdering av hvilken innvirkning endringene kan ha krever god oversikt over de forskjellige gyldige eCRF versjonene på alle tidspunkt under gjennomføringen av prosjektet.</u>	
C43 There should be a process to periodically review and affirm the continued suitability of the computerized system taking into account the potential cumulative risks and impacts of changes to the system, requirements, version releases, and computing environment of the system.	Dette sjekkes i IT sikkerhet ROS. <b>Risiko:</b> <u>se vurdering C32 om det er gjennomførbart fordi løsningen ikke har synlig versjonskontroll.</u>	Ja
C44 For eTMF, the audit trail additionally captures accessing of records.	Ikke relevant. Løsningen har ikke funksjonalitet for eTMF	Ikke relevant

## Vurdering av funksjonalitet

**Avgrensning:** I denne vurderingen tas det ikke med grunnleggende funksjonalitet som må være på plass for alle datafangstløsninger, i.e. mulighet til å etablere prosjekter, redigere informasjon om prosjekter, inviterer brukere og redigere egen bruker informasjon. Det vurderes funksjonalitet som bør være på plass for datafangstverktøy som brukes i kliniske studier for å kunne ivareta datafangst beskrevet i prosjektprotokoller, krav om kvalitetssikring av data og annen nødvendig funksjonalitet.

**Funksjonalitet som ikke er tilgjengelig i løsningen.** Dette er funksjonalitet som i stor grad er tilgjengelige i de fleste eCRF løsninger som brukes for legemiddelstudier og delvis i intervensjonsstudier. Funksjonalitet som ikke har noen elementer tilgjengelig er ikke nærmere vurdert i tabellene under, bare listet her.

- Manglende metadata og/eller mulighet for å eksportere metadata for overvåking, dokumentasjon og arkivering (*Viktig for alle typer prosjekter*)
  - Konfigurasjons rapporter
  - Variabel og format liste
  - Annotert CRF
  - Studieflyt/hel CRF
  - Audit Trail log
  - Roller og tilganger log
  - Training log
  - Låse/åpne låst database log
  - Query logs (genererte, løste og godkjente)
  - Log på eksport av data
- Randomisering og allokering av legemidler (*Viktig for randomiserte prosjekter*)
- Eksport bare mulig med CSV, ingen andre formater for arkivering (*Viktig for alle typer prosjekter*)
- Legemiddelhåndtering (*For legemiddelstudier*)
- Query management (*Viktig for alle typer prosjekter*)
- Signering, mangler signatur koblet til hver record/entry (*Viktig for alle typer prosjekter*)
- Låsing av records/pasient/studie (*Viktig for alle typer prosjekter*)
- Koding og godkjenning av koding av medisinske termer/administrering av kodelister og versjonskontroll (*Legemiddelstudier og studier med fokus på sikkerhet*)
- Sikkerhetsrapportering med varsling til medisinsk ansvarlig ved registrering av alvorlige hendelser (*Legemiddelstudier og studier med fokus på sikkerhet*)

- Tilpasset varsling til spesifikke roller om forutsetninger blir oppfylt under data registrering (*Viktig for alle typer prosjekter*)
- Funksjonalitet for oppfølging av lovpålagt monitorering i legemiddelstudier (*Legemiddelstudier og studier som ønsker kvalitetsikring*)
- Referanseområder og enheter for analyser, automatisk utfylling av variable avhengig av senter, kjønn og alder (*Legemiddelstudier og studier med fokus på sikkerhet*)
- Pasient rapporterte endepunkt, elektronisk egenregistrering, validerte standard skjemaer og prosjekttilpassede og administrering/oppfølging av disse (*Viktig for alle typer prosjekter med PROM/PREM*)
- eTMF (elektronisk arkiv/studie fil for TMF/ISF) i legemiddelstudier (*Stort sett for legemiddelstudier, dette kan også håndteres på papir eller i andre løsninger, men vil kreve mye mindre ressurser i multisenterstudier*)

Nr	Beskrivelse	Godkjenningskriterier	Tilgjengelig	Vurdering/Risiko
<b>F1 Oppsett og administrering av studie</b>				
F1.1	Test og produksjons omgivelser	Adskilt test og produksjons instans	Alt arbeid utvikling, test og produksjon/pågående prosjekt foregår på en instans. Krever prosedyrer for utvikling, testing , akseptants og overføring (kopiering) til skarp studie.	Test studier med test data må bevares for dokumentasjon.  Risiko for at pasient data og test data kan havne i feil prosjekt (test vs prod). Viktig med navngivning og versjonskontroll.  Risiko for at endringer ikke blir testet i et test prosjekt før det overføres til prosjekt i produksjon ved endringer f.eks. ved amenmendt
F1.2	Validering av oppsettet før aktivering	Løsningen gjennomfører en intern validering av oppsett før former kan aktiveres	Løsningen gir beskjed om et variabelnavn ikke er unikt, at obligatoriske variable må være tilstede i alle former	

F1.3	Administrering av eCRF versjoner	Tilordne forskjellige land og sentra forskjellige versjoner av eCRF	Ja, om det utarbeides en versjon av eCRFen med egne former for hvert aktuelle tilfelle	Risiko for at det blir for komplisert og ikke mulig å følge opp
------	----------------------------------	---	--	---

Nr	Beskrivelse	Godkjenningskriterier	Viktig for type prosjekt	Vurdering/Risiko
<b>F2 Studieflyt</b>				
F2.1	Styring av synlighet mellom variable innen en entry/record	Tilgjengelig	Alle prosjekter	Dette er tilgjengelig, men omstendelig å sette opp om det er flere valg innen en kategorisk variabel som skal styre en eller flere andre variable Funksjonaliteten er også i bruk i datakvaliteskontroll.
F2.2	Styring av synlighet mellom entry/record innen en serie	Tilgjengelig	De fleste, kanskje ikke for helt enkle studier med bare et studieløp og lite begrensninger på hva man kan entre av data	Ikke tilgjengelig. Dette kan være viktig for datakontroller og overføring/videreføring av verdier fra en record til en annen. Funksjonaliteten er også i bruk i datakvaliteskontroll.
F2.3	Synlighet av record/entry i en serie avhengig av hvilke form man registrerer i	Tilgjengelig	De fleste, kanskje ikke for helt enkle studier med bare et studieløp og lite begrensninger på hva man kan entre av data	I serier er alle tidspunkter synlige i alle former, dette kan gjøre det uoversiktlig om de relevante dataene i en serie er registret for hvert tidspunkt.
F2.4	Styring av synlighet mellom variabler i forskjellige former	Tilgjengelig	De fleste, kanskje ikke for helt enkle studier med bare et	Ikke tilgjengelig. Dette er viktig for styring av studieflyten for en pasient. Man kan tydeligere se hva som skal

studieløp og lite begrensninger på hva man kan entre av data

fylles ut og hva som skal utelates for hver pasient. Funksjonaliteten er også i bruk i datakvaliteskontroll.

Nr	Beskrivelse	Godkjenningskriterier	Viktig for type prosjekt	Vurdering/Risiko
<b>F3 Datakontroll</b>				
F3.1	Obligatoriske/ikke obligatoriske variable	Tilgjengelig	Alle prosjekter	Tilgjengelig for noen få variabler som må finnes i alle former. Brukes på pas.ID o.l. Ikke mulig å registrere om en variabel er «confirmed missing» eller bare ikke registret/vurdert. Risiko for manglende data eller mye ekstra arbeid om man gjentagende må sjekke manglende data
F3.2	Restriksjon for lovlige verdier i en variabel	Tilgjengelig	Alle prosjekter	Det finnes enkel funksjonalitet med restriksjoner for hva man for legge inn av data i et felt
F3.3	Datakontroller/restriksjoner mellom variabler i en record	Tilgjengelig	Alle prosjekter	Ja, man må lage en ny variabel, basert på de variable man vil kontrollere og sette restriksjoner på denne.
F3.4	Datakontroller/restriksjoner mellom entry/record innen en serie	Tilgjengelig	De fleste, kanskje ikke for helt enkle studier med bare et	Ikke tilgjengelig.



F3.5	Datakontroller/restriksjoner mellom variabler i forskjellige former	Tilgjengelig	studieløp og lite begrensninger på hva man kan entre av data De fleste, kanskje ikke for helt enkle studier med bare et studieløp og lite begrensninger på hva man kan entre av data	Ikke tilgjengelig.
------	---	--------------	---	--------------------

Nr	Beskrivelse	Godkjenningskriterier	Viktig for	Vurdering/Risiko
<b>F4 Monitorering</b>				
F4.1	Egen rolle for monitor, bare lesestilgang	Tilgjengelig	Legemiddelstudier	Tilgjengelig, rolle styrt
F4.2	Funksjonalitet for gjennomføring av SDV	Tilgjengelig		Ikke tilgjengelig
F4.3	Blindet/ublindet tilgang	Tilgjengelig		Tilgjengelig, rolle styrt
F4.4	Monitoreringsrapporter	Tilgjengelig		Ikke tilgjengelig
F4.5	Rapporter	Tilgjengelig		Tilgjengelig I rapport/analyse modul. Mulig om man gir monitorrollen tilgang til denne modulen
F4.6	Data tilgang med filtrering	Tilgjengelig		Tilgjengelig I rapport/analyse modul. Mulig om man gir monitorrollen tilgang til denne modulen

Nr	Beskrivelse	Godkjenningskriterier	Tilgjengelig	Vurdering/Risiko
<b>F 5 Variabel typer tilgjengelig</b>				
	Single line text	Capturing free text, that is, string type data.	Ja	
	Number	Capturing numeric data.	Ja Ja/delvis	Bare amerikansk format tilgjengelig. Kan gi feil I data om det legges inn på et annet format.
	Date	Capturing year, month, and date.		
	Date and time	Capturing year, month, date, hours, and minutes.		
	Time	Capturing hours and minutes. This is structurally different from other date items as it does not include year, month, date, or seconds.		
	Paragraph text	Capturing larger texts.	Ja	
	Checkboxes	Multiple choice questions that allow more than one answer. The Clinic user can select one, more than one, or every option from a list, and a query will fire if no selection is made.	Ja	
	Radio buttons	Multiple-choice questions that allow only one answer.	Ja	
	Dropdown list	Multiple choice questions that allow only one answer, the options are displayed in a dropdown list that allows the selection of a single option.	Ja	
	VAS	Displaying a scale with slider and a numeric field for monitoring of pain or the intensity of symptoms	Nei	Viktig for PROMs slik som EQ-XX
	Section break	A divider on the page.	Ja	
	Group	Adding an item group to the form.	Ja	

Static text	Displaying text (information) on the form.	Ja	
File upload	Uploading a file to the form, typically images or PDF files, see File upload below.	Ja	
Drawing pad	Displaying a drawing area or a File upload item for collecting drawings of symptoms/signature	Nei	
Range	Entering a range of values	Nei	Viktig for lab verdier/ranges
Form link	Adding links between different forms, see Form link item below	Nei	Viktig for datakvalitet

## Kvalitetssystem for datahåndtering ved bruk av Ledidi

For å kunne gjennomføre datahåndtering i henhold til GCP er man pålagt å ha et kvalitetssystem. Dette inneholder prosedyrer(SOP)og templatere med versjonskontroll. Om man bruker Ledidi i en legemiddelstudie kan man tilpasse SOPene som ligger tilgjengelig på [NorCRIN.no](https://www.norcrin.no) til datahåndtering utført med Ledidi som datafangstverktøy. Det anbefales og følge et kvalitetssystem selv om det ikke er en legemiddelstudie.

Ved OUS har man egne SOPer for bruk i datahåndtering De finnes både for interne og ekstern i [OUS eHåndbok](#). Disse kan også tilpasses andre datafangstverktøy ved behov.

### Appendix 1 regulation and guidance documents

eCF Requirements for Electronic Data for Regulated Clinical Trials PR2023

### Basis for the 2023 Release

This release is based on the following documents that have been prepared and issued by regulatory authorities.

The below references are not all 'regulatory documents' as one customarily understands the phrase – some of them do not directly imply literal and strict observance by the Industry as do the FDA Code of Federal Regulations, EU Regulations/Directives and other national legislations. For instance, FDA Guidance for Industry documents and EMA Reflection Papers are offered as suggested best practices.

In an effort to provide a homogenous template for quality designs and risk assessments, the eCF chose not to differentiate between Regulations and Best Practices in the naming convention for its statements and calls them all eCF Requirements; please refer to the Regulatory mapping section for each eCF Requirement in order to specifically assess the legal implications of non-conformance in your region.

The eCF Requirements Release 2023 is based on the following regulation and guidance documents.

#### **United States (FDA)**

1. 21 CFR Part 312 (FDA regulatory requirement)

[21 CFR Part 312, Investigational New Drug Application;](#)

2. 21 CFR Part 11 (FDA regulatory requirement)

[21 CFR Part 11 Electronic Records and Electronics Signatures](#)

3. CSUCI

[Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations\(May 2007\);](#)

4. FDA Risk Based Monitoring Guidance

[FDA Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations – A Risk Based Approach to Monitoring \(August 2013\);](#)

5. FDA eSource Guidance

[Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations \(September 2013\);](#)

6. FDA Mobile Medical Applications Guidance

[FDA Guidance Mobile Medical Applications Guidance –\(February 9, 2015\);](#)

7. USA: HIPAA (HHS regulatory requirement)

[USA Health Insurance Portability and Accountability Act;](#)

8. FDA EHR in CR Guidance

[FDA Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry \(July 2018\);](#)

9. [FDA 21 CFR Part 812 Investigational Device Exemptions](#)

10. [FDA Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations under 21 CFR Part 11 – Questions and Answers; June 2017](#)

11. [FDA & MHRA: Data Integrity in Global Clinical Trials: Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop](#)

12. [FDA Guidance Document: Use of Electronic Informed Consent in Clinical Investigations – Questions and Answers Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors \(Dec 2016\)](#)

**European Union (EMA)**

[EU Directive 2005/28/EC: Laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products \(GCP Directive\).](#)

EU Directive 2001/20/EC: on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice and the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Clinical Trials Directive) (superseded by Regulation (EU) 536/2014).

EU Annex 11 (EU regulatory requirement)

[The Rules Governing Medicinal Products in the EU -Volume 4 - GMP Annex 11: Computerized Systems \(June 2011\);](#)

Regulation (EU) 536/2014; Clinical Trials Regulation (EU regulatory requirement)

[EU Regulation 536/2014 \(16 April 2014\) Articles 57, 58](#)

[EMA Reflection paper on the use of interactive response technologies \(interactive voice/web response systems\) in clinical trials, with particular emphasis on the handling of expiry dates \(10-Dec-2013\);](#)

- i. [EMA Reflection paper on risk based quality management in clinical trials \(18-Nov-2013\);](#)
  - ii. EU GDPR: Regulation (EU) 2016/679
- b. [EU General Data Protection Regulation \(25-May-2018\)](#)
  - i. [REGULATION \(EU\) No 910/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 23 July 2014 on electronic identification and trust services for electronic transactions in the internal market and repealing Directive 1999/93/EC;](#)
  - ii. [Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file](#)
- 2. [\(paper and/or electronic\) \(6-Dec-2018\)](#)
  - i. [EMA Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file \(paper and/or electronic\) \(Dec 2018\)](#)
  - ii. **EMA GCP Q&A ( Q&A: [Good clinical practice \(GCP\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)).**
- b. The following questions were addressed:
  - i. B8. Contractual Arrangements with Vendors; April 2020
  - ii. B9. Sponsor Validation of Vendor Systems; April 2020
  - iii. B17. How can sponsors demonstrate oversight for those activities that are delegated by written contract? (December 2022)
  - iv. C1 - What are the expectations of EU Competent Authorities concerning the use of electronic trial master files (e-TMFs)

**[EMA Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials, \(7-Mar-2023\)](#)**

**3. Great Britain Medicines and Healthcare products Regulatory Agency**

- i. [MHRA & FDA: Data Integrity in Global Clinical Trials: Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop](#)
- ii. [MHRA Guidance on GxP Data Integrity, March 2018](#)

4. **International:**

5. **ICH (International Council on Harmonisation)**

i. [International Council on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practices E6 R2 \(9-Nov-2016\);](#)

6. (considered regulatory requirement in EU)

7. **ISO (International Organization for Standardization)**

[ISO 14155: Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice](#)