



Pharmacovigilance Inddata Arkitektur

Arkitekturbeskrivelse af Pharmacovigilance Inddata: Bivirkningindberetning Webservice og Webklient til bivirkningsindberetning

Version 0.2
2022-05-06



Version	Dato	Beskrivelse	Initialer
0.1	2022-05-05	Første udgave	KRS/Trifork
0.2	2022-05-06	Kommentarer fra JGG og APK indarbejdet	KRS/Trifork

Indhold

1.	Indledning	3
1.1	Formål	3
1.2	Målgruppe	3
1.3	Indhold	3
1.4	Afgrænsning.....	3
2.	Applikationsarkitektur	4
2.1	Konkret applikationsunderstøttelse og data flow	4
2.2	Applikationslandskab	5
2.2.1	Pharmacovigilance Submission	5
2.2.2	Juno.....	6
2.2.3	Meld-en-bivirkning	6
3.	Teknologianvendelse	7
4.	Sikkerhed	8
4.1	Datakvalitet.....	8
4.1.1	Certificering	8
4.1.2	Validering.....	9
4.2	Availability, Confidentiality og Integrity	10
4.2.1	Audit/forbrugsopfølgning.....	11
5.	Bibliography.....	10

1. Indledning

1.1 Formål

Dette dokument har til formål at formidle et arkitekturmæssigt overblik over forretningsområdet Pharmacovigilance Inddata. Området dækker dels Webservicen Bivirkningsindberetning Webservice (BivWS) og en national webklient til bivirkningsindberetning: Meld-en-bivirkning

1.2 Målgruppe

Dokumentet henvender sig til arkitekter, projektledere, eksterne konsulenter og andre, som har ansvaret for it-mæssig udvikling, drift og vedligeholdelse inden for forretningsområdet *Bivirkningsindberetning* generelt eller mere specifikt Inddata-delen af forretningsområdet.

1.3 Indhold

Dokumentet giver en konceptuel beskrivelse af applikationer og infrastruktur samt disses indbyrdes sammenhænge. Arkitekturmodellen er udformet i Archimate 3.1 (The Open Group, 2012-2019). De arkitektur-views der er præsenteret i dokumentet er ledsaget af en beskrivende tekst og kan forstås selv om man ikke er flydende i Archimate.

1.4 Afgrænsning

Arkitekturbeskrivelsen er afgrænset til grundperspektiverne applikation og infrastruktur, mens forretning, styring, strategi og jura ikke er omfattet. Sikkerhed vil blive foldet ud på konceptuelt niveau.

1.5 Ordliste

Følgende forkortelser er anvendt i dokumentet

WSDL: Web Service Description Language, et XML-baseret sprog til at beskrive den funktionalitet der tilbydes af en web service.

DGWS: Den Gode Webservice, et MedCom (non-profit organisation, ejet og finansieret af Sundhedsministeriet, Danske Regioner og Kommunernes Landsforening) format for Webservices, der inkluderer en sikkerhedsheader til identifikation af brugeren og systemet.

ICH ICSR E2B(R2) og **ICH ICSR E2B(R3):** Specifikation af elektronisk transmisison af bivirkningsindberetninger i hhv R2 og R3 formatet.

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use er et samarbejde mellem regulatoriske autoriteter og medicinalindustrien, der udvikler guidelines.

ICHR: Individual Case Safety Reports dvs bivirkningsindberetninger.

HL7: Health Level Seven, et omfattende rammeværk samt standarder for udveksling af helbreds-information. ICH ICSR E2B(R3) anvender HL7.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, standardiseret medicinsk terminologi.

LPS: Lægepraksis system

EPJ: Elektronisk patient journal

LMST: Den danske lægemiddelstyrelse.

2. Applikationsarkitektur

2.1 Konkret applikationsunderstøttelse og data flow

Bivirkningsindberetningsprocessen er på overordnet niveau understøttet af applikationskomponenterne, der beskrives nedenfor. Komponenterne og hvordan data flyder mellem dem er illustreret i Figur 1: PV Inddata data flow view

Pharmacovigilance Submission Komponent udstiller en DGWS (Den Gode Webservice). Det er et MedCom format for Webservices, der inkluderer en sikkerhedsheader til identifikation af brugeren og systemet. Bivirkningsindberetning Webservice WSDL, validerer bivirkningsindberetninger, genererer en bivirkningsindberetning i E2B(R3) HL7 formatet og lægger den i en kø til videreformidling.

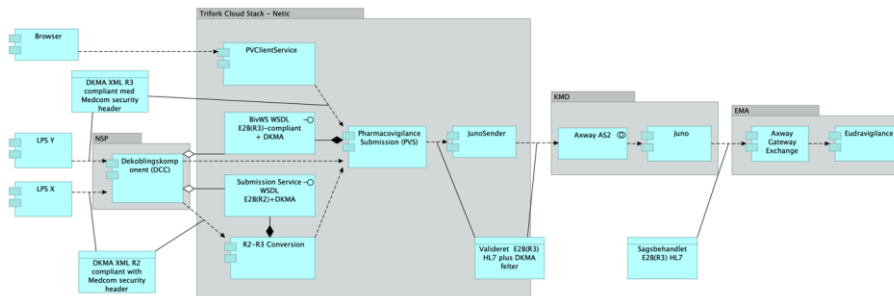
Juno Sender sender bivirkningsindberetningerne videre til sagsbehandlings- og databasesystemet Juno via et fileshare.

R2-R3 Conversion Komponent udstiller en DGWS E2B(R2) Submission Webservice WSDL. Komponenten genererer på baggrund af en modtaget bivirkningsindberetning i R2 format en request til bivirkningsindberetning i R3 format, som sendes til Bivirkningsindberetnings Webservicen (udstillet af Pharmacovigilance Submission).

Dekoblingskomponent (DCC) De udstillede webservices, tilgås via Dekoblingskomponent (DCC). Dekoblingskomponenten er en fælles national udstilling af sundhedsservices. Sundhedssystemer fx Lægepraksissystemer og den Nationale Webklient til Bivirkningsindberetning, sender webservice requests til DCC'en, som sender dem videre til de korrekte webservices. DCC'en aggregerer BivWS WSDL'en og SubmissionService WSDL'en der udstilles af hhv Pharmacovigilance Submission og R2-R3 Conversion komponenterne.

PV Client Service udstiller en webapplikation: Meld-en-bivirkning, den nationale webklient til bivirkningsindberetning. Meld-en-bivirkning webapplikationen loades i brugerens browser. Indtastede bivirkninger sendes herfra til PV Client Service som danner et DGWS Bivirkningsindberetnings Webservice Request, som sendes til Pharmacovigilance Submission.

Bivirkningsindberetninger er det centrale data for forretningsområdet. Bivirkningsindberetninger i form af E2B(R3) kompatibel XML plus særlige danske felter sendes fra lægepraksissystemer eller PV Client Service (Meld-en-bivirkning webklient) til Pharmacovigilance Submission. Den validerede bivirkningsindberetning sendes videre til Juno gennem en AS2 Axway fileshare. Afsendelsen varetages af komponenten Juno Sender. Formatet for denne udveksling er E2B(R3) HL7 plus danske felter. Juno sender den sagsbehandlede bivirkningsindberetningen videre til det fælles europæiske Eudravigilance gennem et Axway Gateway Exchange.



Figur 1: PV Inddata data flow view

2.2 Applikationslandskab

PV Inddata projektlandskabet er visualiseret i Figur 2: PV Inddata applikationslandskab.

Nederst til venstre i figuren ses Pharmacovigilance Submission og R2-R3 Conversion komponenterne.

2.2.1 Pharmacovigilance Submission

Pharmacovigilance Submission komponenten varetager følgende funktioner:

- Pharmacovigilance Submission udstiller en DGWS webservice: Bivirkningsindberetning Webservice, der modtager bivirkningsindberetninger der er kompatibel med E2B(R3) format plus nogle særlige danske felter. Sundhedssystemer som fx Lægepraksissystemer (LPS), Elektroniske Patient Journaler (EPJ) kan integrere med webservicen
- Klient-system autentifikation: baseret på MedCom security headeren kontrolleres det at klientsystemet er whitelisted til at kalde servicen.
- Validering mod Bivirkningsindberetning WSDL: Flere krav til data i en bivirkningsindberetning er udtrykt i Bivirkningsindberetning WSDL. Det valideres at de indkomne requests overholder WSDL'en
- Validering mod LMST forretningsregler: Lægemiddelstyrelsen (LMST) har fastlagt en række forretningsregler for bivirkningsindberetninger, der er implementeret som valideringer i PVS
- Restrukturering til E2B(R3) HL7, med det fulde navn er ICH ICSR E2B(R3) ~~HL7~~, er et format for udveksling af bivirkninger, der anvender HL7 standarden for helbredsinformation. Formatet er fastlagt af European Medicine Agency (EMA), som modtager og samler information om bivirkninger i Europa anvendes til at sende bivirkningsindberetninger til. Der er dog tilføjet en række særlige danske felter. De danske felter er tilføjet således at E2B(R3) XML-definitionen er overholdt, se yderligere beskrivelse af hvordan de danske felter er repræsenteret i XML-request'et i dokumentationen "E2B(R3) Danish Fields".
- Sæt i kø: Det validerede bivirkningsrequest sættes i kø til afsendelse til Juno.

2.2.2 R2-R3 Conversion komponent

R2-R3 Conversion og udstiller hver især en DGWS webservice: Submission Service, der modtager bivirkningsindberetninger der er kompatibel med hhv E2B(R2) format plus nogle særlige danske felter. Sundhedssystemer som fx Lægepraksissystemer (LPS), Elektroniske

Patient Journaler (EPJ) kan integrere med webservicen. Formålet med R2-R3 conversion komponenter er at sikre en glidende overgang til det nye format for lægepraksissystemerne. Når LMST ibrugtager R3 systemet, kan LPS-systemerne fortsætte med at indberette i R2 formatet, til deres nye integration er installeret hos anvenderne. Når alle LPS'er er flyttet over på E2B(R3), kan R2-R3 Conversion komponenten afskaffes.

2.2.3 Juno Sender

Juno Sender sørger derefter for selve afsendelsen af bivirkningsindberetningen til Juno. Den venter på acknowledgement og gensender eller sletter alt efter om kommunikationen med Junos fileshare var vellykket.

2.2.4 Juno

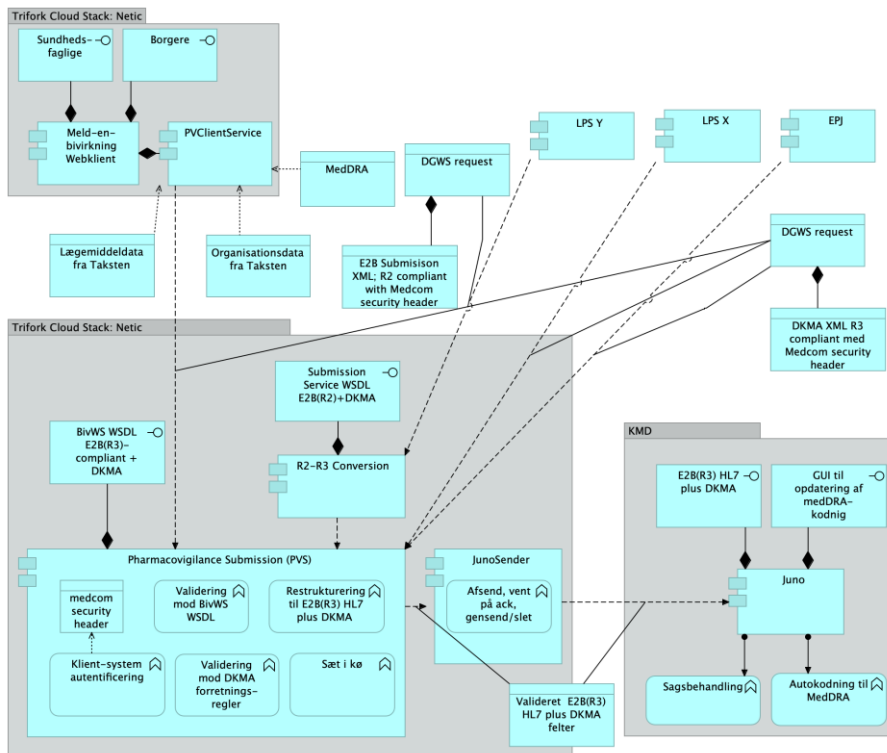
Nederst til højre i Figur 2: PV Inddata applikationslandskab ses Juno. Kun funktionalitet med relevans for Pharmacovigilance Submission bliver beskrevet i dette dokument. Juno indeholder funktionalitet til

- Sagsbehandling: Sagsbehandleres interaktioner med data i bivirkningsindberetningerne understøttes af Juno.
- Autokodning til MedDRA: Danske termer for bivirkning, test, testresultater, etc udføres af Juno.

2.2.5 Meld-en-bivirkning

Øverst til venstre i Figur 2: PV Inddata applikationslandskab ses Meld-en-bivirkning webklienten, der serviceres af PV Client Service komponenten. PV Client Service har derudover funktionalitet til at modtage en bivirkningsindberetning i JSON format og på basis af dette skabe en DGWS XML-request der overholder Bivirkningsindberetning Webservice WSDL'en. Requestet sendes til Pharmacovigilance Submission komponenten.

Meld-en-bivirkning anvender organisations- og lægemiddelinformation fra taksten samt bivirkninger fra MedDRA for at tilbyde typeahead i visse felter i klienten.



Figur 2: PV Inddata applikationslandskab

3. Teknologianvendelse

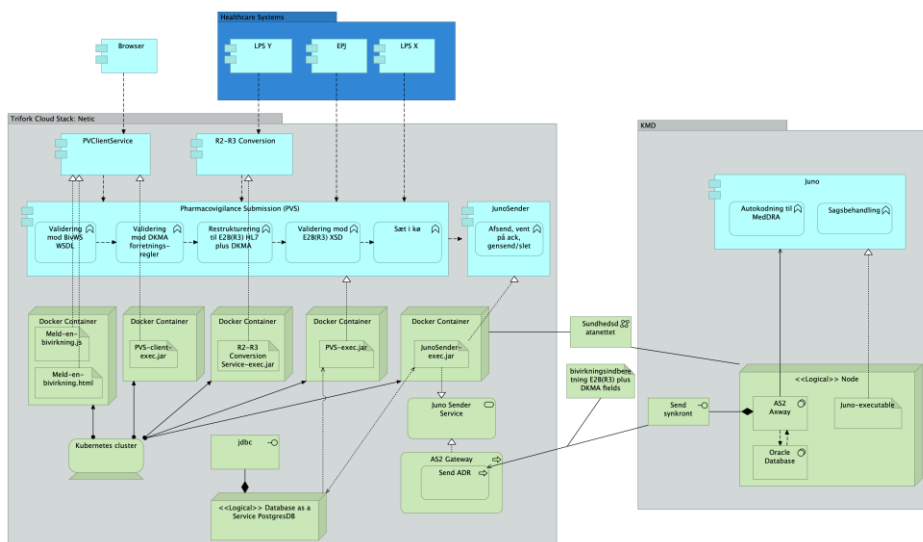
Teknologianvendelsesviewet viser hvordan applikationslaget anvender teknologilaget, se Figur 3: PV Inddata teknologianvendelse. Java applikationskomponenterne bliver compilet til .jar filer og webklienten, der er skrevet i angular, bliver transpileret til javascript og html. Jar-, js- og html-filerne deployes som microservices i hver deres docker container, der er specificeret med håndtag til orkestrering i et Kubernetes Cluster.

Udover de viste applikationskomponenter og Docker Containere er der også installeret to docker Containere, der indeholder komponentener Doc-viewer og Doc-static. Komponenterne udstiller dokumentation for PV Inddata og er således ikke del af forretningsområdet.

Pharmacovigilance Submission lægger bivirkningsindberetninger i E2B(R3) HL7 format i en kø og Juno Sender sender bivirkningeindberetninger fra køen til Juno, venter på acknowledgement og enten sletter eller gensender. Køen er implementeret ved et bibliotek der anvender en Postgres database med jdbc interface. Databasen tilgås som *Database as a Service* for Kubernetes Clusteret, se yderligere beskrivelse i [afventer dokument].

Commented [JG1]: Måske man skulle udspecificere at kø mekanismen er implementeret ved hjælp af et bibliotek og en postgres?

Juno Sender anvender en AS2 Gateway til at sende bivirkningsindberetningerne til Juno. AS2 er en specifikation for transportlaget. AS2 anvender http eller https og kræver at beskeder krypteres, formålet er at kunne kommunikere sikkert over internettet. Hvilken type kryptering, der anvendes for kommunikationen, konfigures for afsender og modtager. Modtageren er her Lægemedelstyrelsens AS2 Axway, der er hostet hos KMD. Juno indlæser derefter bivirkningsindberetningen fra Axway. AS2 Axway og Junos anvendelse heraf, er ikke yderligere beskrevet i dette dokument.



Figur 3: PV Inddata teknologianvendelse

4. Sikkerhed

Nedenfor gennemgås hvordan sikkerhed er implementeret for inddata delen af forretningsområdet for bivirkningsindberetninger.

4.1 Datakvalitet

Først ser vi på de dele af arkitekturen som relaterer sig til datakvalitet. Herunder gennemgås de væsentligste støtteprocesser herfor.

4.1.1 Certificering

Lægemedelstyrelsen har udarbejdet en certificeringstest, som klienter, lægepraksissystemer, elektroniske patient journaler osv skal bestå for at få tilladelse til at kalde Bivirkningsindberetning Webservicen i produktion. Testen består af en række specifikke opgaver med bivirkningsindberetning på vaccine, lægemidler, mere end en bivirkning, kontrol af om det er handelsnavnet på lægemidlet, som indberettes og så fremdeles. Certificeringen dækker både det rå data repræsentation i klientens kald til

webservicen og den grafiske præsentation af inputfelter, muligheder og krav til indberetter i klientens brugergrænseflade.

I Figur 4: PV Inddata Sikkerhedsview: Datakvalitet nedenfor ses hvordan mekanismer til System authentication via security headeren i DGWS-kaldet validerer at systemet er whitelist'et. Princippet om system authentication er del af princippet om at det kun er certificerede løsninger, der kan kalde webservicen. Hvilket højner datakvaliteten.

I den nationale webklient til bivirkningsindberetning er der ikke login da det er pålagt LMST at tilbyde mulighed for bivirkningsindberetning for alle borgere og sundhedsfaglige, også dem, der ikke har mulighed for at identificere sig med MitID. PV Client Service vil derfor være tilgængelig fra alle webapplikationer og kan ikke begrænses til Lægemiddelstyrelsens egen løsning Meld-en-bivirkning. Idet bivirkningsindberetning gennem Meld-en-bivirkning er frit tilgængeligt for alle, vil der ikke være noget at vinde ved at implementere en alternativ webklient, som undgår certificeringen. Men systemet har ikke mulighed for at garantere at det kun er certificerede klienter som tilgår webservicen.

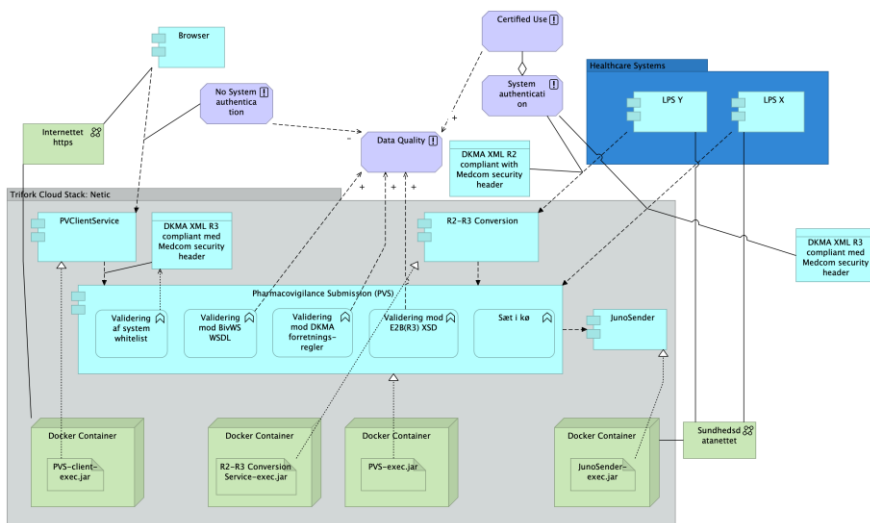
4.1.2 Validering

I Pharmacovigilance Submission er der forskellig funktionalitet som har en positiv påvirkning på datakvaliteten:

- Validering mod BivWS WSDL, det indkomne request modtages kun, hvis det opfylder specifikationen.
- Validering mod LMST forretningsregler, det indkomne request valideres mod lægemiddelstyrelsens forretningsregler. En liste og forklaring af de aktuelle valideringer kan tilgås som del af dokumentationen for hvert release.
- Det genererede E2B(R3) HL7 request valideres mod EMAs WSDL (European Medicines Agency, 2013)

4.1.3 Kodekvalitet

Hvert funktionalitets krav til webservicen, som er vurderet med risikoniveau mellem eller høj, er udspecificeret i en række test, der dækker al funktionaliteten i kravet. Disse test er automatiseret som unit test og integrationstest både for backend- og frontend-kode, og udføres hver gang kodebasen bygges. Sikring af god kodekvalitet påvirker også datakvaliteten positivt, da der er mindre risiko for at en fejl i koden fører til at data forvansktes. Da automatisk test udføres som en del af byggeprocessen er de ikke afbilledet herunder.



Figur 4: PV Inddata Sikkerhedsvideo: Datakvalitet

4.2 Availability, Confidentiality og Integrity

I det følgende gennemgår vi de dele af arkitekturen som relaterer sig til availability, confidentiality og integrity. Herunder gennemgås de væsentligste støtteprocesser herfor.

Flere af de principper vi vil gennemgå, er knyttet til opbevaring af data i den kø, der holder bivirkningsindberetninger indtil der er modtaget et positivt acknowledgement fra det fileshare, der modtager bivirkningsindberetninger til sagsbehandlings- og databasesystemet. Databasefunktionaliteten er i PV Inddata implementeret ved brug af en *Database as a Service*. Se nederst til venstre i Figur 5: PV Inddata Sikkerhedsvideo: Availability, Confidentiality og Integrity. Databaseen er replikeret på to datacentre og har en back-up. Databaseen kan genskabes uden tab af data ved nedbrud. Dette påvirker Availability positivt.

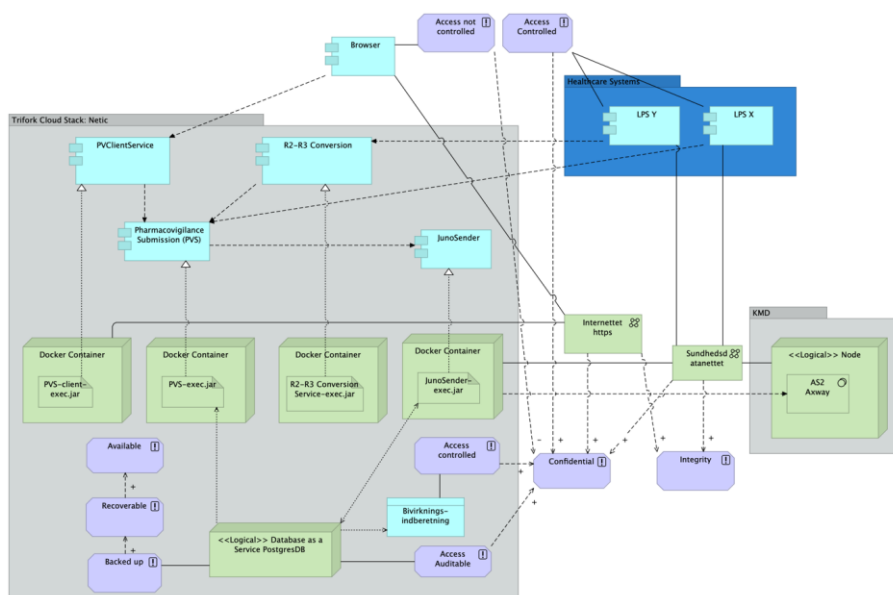
Confidentialitet af data sikres ved følgende tiltag:

- Adgang til databaseen i produktion kontrolleres og er begrænset til ansatte ved driftsleverandøren med bestemte roller. Der følges op på gruppen af ansatte med adgang ved kvartårige driftsmøder.
- Alle opslag i databaseen i produktion logges. Adgang til databaseen er dermed auditerbar

Tilgang til webklienten og Meld-en-bivirknings kommunikation med PV Client Service foregår over https på internettet. LPS, EPJ og andre sundhedssystemer kommunikerer med PVS over Sundhedsdatanettet. Kommunikation mellem PVS og AS2 Axway foregår også over Sundhedsdatanettet. Sundhedsdatanettet er et sikret netværk til kommunikation i den danske sundhedssektor. Sundhedsdatanettet er et lukket netværk, som MedCom kontrollerer adgang til.

4.2.1 Audit/forbrugsopfølgning

Lægemiddelstyrelsen giver borgere, der er identificeret ved CPR-nummer, besked ved fremsendelse af offentlig digital post, når der er modtaget en bivirkningsindberetning for deres CPR-nummer. Underretningen giver borgeren mulighed for at henvende sig til Lægemiddelstyrelsen for at få rettet forkerte indberetninger. Processen er ikke afbilledet i Figur 5: PV Inddata Sikkerhedsvue: Availability, Confidentiality og Integrity, da funktionaliteten er implementeret i sagsbehandlings- og databasesystemet. Støtteprocessen har betydning for sikkerheden i PV Inddata.



Figur 5: PV Inddata Sikkerhedsvue: Availability, Confidentiality og Integrity

5. Bibliografi

The Open Group. (2012-2019). *Archimate 3.1. Specification*. Standard of the Open Group.
 European Medicines Agency. (2013). *ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide*.