

# Utarbeidelse av protokoll

Praktisk kurs i forskerinitierte kliniske studier  
26.11.2024

Dag Henrik Reikvam

Førsteamanuensis og overlege

Infeksjonsmedisinsk avd.

UiO og OUS Ullevål

Illustrasjoner: Pixabay

# Oversikt

- Min bakgrunn
- Hva er en forskningsprotokoll?
- Råd for utarbeidelse av protokoll
  - 6-stepsplan
- Pasientinformasjon og -samtykke
- Annen studiedokumentasjon
  - CRF
  - SOP
- Risikovurdering av protokoll

# Mine kliniske studier

1. OUSHIVProbiot2 (REK 2015/2015)
  - Eksplorativ fase II-studie med probiotikaintervensjon
  - Translasjonsstudie
  - Finansiering *ikke* sikret ved protokollutarbeidelse
  - Utarbeidet alene
2. Nuc-Stop (REK 2018/988, EudraCT 2018-000724-34)
  - Fase III-studie med legemiddelintervensjon
  - Kliniske endepunkter med biobanking for eksplorative subanalyser
  - Finansiering sikret før protokollutarbeidelse
  - Utarbeidet med to kollegaer, utstrakt kjøp av tjenester
3. TITAN (REK 184485, EudraCT 2018-001165-16)
  - Fase II internasjonal multisenterstudie med legemiddelintervensjon med tre Investigational Medicinal Products uten markedsføringstillatelse
  - Inititert fra Aarhus universitetssykehus
  - Kliniske endepunkter med biobanking for eksplorative subanalyser
  - Protokoll utarbeidet i Danmark. Norsk oversettelse og tilpassing



# Hva er en forskningsprotokoll?

## Hva skiller protokoll fra prosjektbeskrivelse?



# Prosjektbeskrivelse vs. protokoll

## Prosjektbeskrivelse

- Prosjektskisse
  - Bakgrunn/rasjonale, hypoteser, metoder, framdriftsplan, datahåndtering, finansiering
- Brukes til finansielle søknader
- Ikke styrende for gjennomføring
- Varierende formalkrav

## Protokoll

- Detaljert beskrivelse av gjennomføring
  - Bakgrunn/rasjonale, hypoteser, metoder, framdriftsplan, datahåndtering, finansiering
- Brukes til regulatoriske søknader
  - REK-KULMU, DMP, PVO etc.
- Styrende for gjennomføring
- Lovhjemlet

# Helseforskningsloven 01.07.2009

## § 6. *Hovedkrav til organisering av forskning*

Medisinsk og helsefaglig forskning skal organiseres med en forskningsansvarlig og en prosjektleder og **beskrives i en forskningsprotokoll**. Finansieringskilder må fremgå av protokollen

....

Departementet kan gi forskrift med nærmere krav til ... forskningsprotokollen.....

[https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44#KAPITTEL\\_1](https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44#KAPITTEL_1)

# Forskrift om organisering av helseforskning 01.07.2009

## § 8. Forskningsprotokoll

For hvert forskningsprosjekt skal det utarbeides en forskningsprotokoll på norsk eller engelsk som minst skal angi

a) **prosjektleder**

b) en **vitenskapelig utformet prosjektplan** med angivelse av prosjektets formål, begrunnelse, materiale, metoder, sannsynliggjøring av at valgt studiedesign kan gi svar på forskningsspørsmålet og anslåtte tidsrammer for prosjektet

c) hvordan **helseopplysninger skal behandles**, herunder fra hvilke kilder helseopplysninger skal innhentes og om slike opplysninger skal utleveres til andre eller overføres til land utenfor EØS

d) fra hvilke kilder **humant biologisk materiale** skal uttas og om slikt materiale skal utleveres til andre eller overføres til utlandet

e) vurdering av **forskningsetiske** utfordringer ved prosjektet, særlig nytte-risiko aspektet for forskningsdeltakere

f) finansieringskilder, interesser og avhengighetsforhold, herunder forskere og forskningsdeltakeres eventuelle **økonomiske forhold** knyttet til det aktuelle forskningsprosjektet

g) **plan for offentliggjøring** av resultater og opplysninger om mulig utvidet bruk, herunder kommersiell bruk, av forskningsresultater, data eller biologisk materiale.

Den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk kan kreve nærmere opplysninger i forskningsprotokollen før endelig vedtak blir fattet.

<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-07-01-955>

# Oversikt

- Min bakgrunn
- Hva er en forskningsprotokoll?
- Råd for utarbeidelse av protokoll
  - 6-stepsplan
- Pasientinformasjon og samtykke
- Annen studiedokumentasjon
  - CRF
  - SOP
- Risikovurdering av protokoll



# 1. Sikre finansiering!

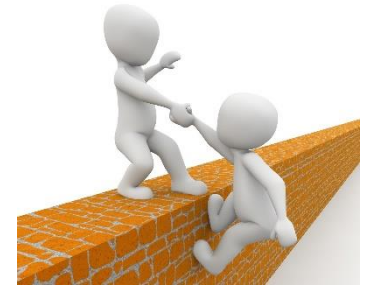
6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



- Studier koster penger
  - Bortkastet å legge ned arbeid i protokoll som ikke har finansiering
- Prosjektbeskrivelse grunnlag for protokoll
  - Bakgrunn/rasjonale, hypoteser, metoder, framdriftsplan, datahåndtering, finansiering

# 2. Søk hjelp!

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



- Regional forskningsstøtte – Clinical Trials Unit (CTU)
  - Rådgivning gratis
  - Anbefaler kjøp av totalpakke: monitorering, eCRF, datahåndtering
- Statistiker for nøyaktig styrkeberegning
- Brukerrepresentanter
  - Råd om pasientrekruttering
  - Uklarheter i informasjon til samtykke
- Tidligere protokoller

# 3. Enes om arbeidsplan og tidsfrister

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

- Søke studien i CTIS-systemet (nytt fra januar 2022)
  - Kan ta opp mot 3 md. fra man søker til godkjenning foreligger
- Bli enig i dato for første inklusjon
- Fordel arbeidsoppgaver og ansvarsområder



# 4. Formuler og definer!

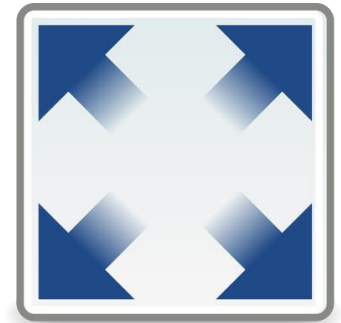
6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

- Hypoteser og endepunkter
- Inklusjons- og eksklusjonskriterier
  - Konkrete, etterprøvbare, kvantiterbar
  - Viktig gjennomarbeidet til CTIS-søknad
- Vurder definisjoner opp mot gjennomførbarhet
- Dialog med CTU/statistiker/monitor
- Synopsis tilstrekkelig!



# 5. Bygg ut hele protokollen

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



- Innhold i studiebesøk, studiemedisinhåndtering, safety/adverse events m.m.
- Transcelerate-templatet
  - <https://www.norcrin.no/>
- Bruk tekstpakker fra prosjektbeskrivelse
- Dialog med CTU
- Vurder presisjonsnivå
  - Mer spesifikt letter gjennomføring, men setter begrensninger

# 6. Rediger og juster

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



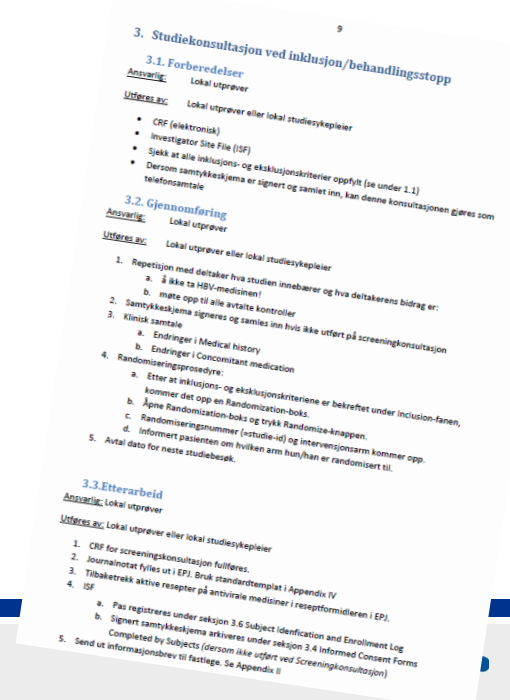
- Gjennom arbeid med andre studiedokumenter
- Kan også endres etter CTIS-godkjenning
  - Dialog med CTU/monitor
  - Samle opp endringer til endringsmelding til CTIS
    - Kan gjøres etter at man har fått godkjenning fra CTIS

# Pasientinformasjon og -samtykke

- Bruk [REKs maler](#)
  - OBS: Egne maler for legemiddelutprøving og utprøving av medisinsk utstyr
- Enkelt språk
  - Bedre «roughly right than precisely wrong»
  - Bruk brukerrepresentant eller bekjente til å lese gjennom
- Ta høyde for mulig vitenskapelig utvidelse
  - Anvendelse av biobank
  - Utveksling av materiale
- Så kort som mulig!
  - Leses gjennom på 2-3 min

# Annen studiedokumentasjon

- Case report form (CRF)
  - Baseres på protokollen
  - Elektronisk vs. papir
- Standard operating procedure (SOP)
  - Beskriver i detalj all pasienthåndtering





# Risikovurdering av protokoll

- Rekruttering og inklusjon av pasienter
  - For strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier
  - Feilvurdering av pasientens motivasjon for deltakelse
  - Feilvurdering av pasienttilfang
- Dårlig definerte endepunkter
- Uensartet pasienthåndtering
  
- Tiltak:
  - Lag en SOP for gjennomføringen
  - Simuler studiebesøk
  - CTU og monitor bidrar til risikovurdering

# Risk assessment

RISK ASSESSMENT		Protocol	
EU CT number:		Protocol	
Date and version:		Sponsor	
		Participants	
		Centers evaluated	
TOPIC	TOPICS FOR DISCUSSION	EXAMPLES OF STRATEGIES TO	DESCRIPTION OF POSSIBLE RISKS
<b>1. Organization and management of the study</b>			
<b>1.1 Organization</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Organization, including study personnel and back-up</li> <li>b. Internal approvals, as applicable</li> <li>c. International studies: clarify regulatory requirements</li> <li>d. Information flow</li> <li>e. Keeping the timelines in the regulatory process</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Use the NorCRIN template for organizational overview</li> <li>d. Communication plan, newsletters etc.</li> <li>e. Clear expectations regarding timelines</li> </ul>	
<b>1.2 Costs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Funding</li> <li>b. Budget</li> <li>- Monitoring</li> <li>- Data capture system/data management</li> <li>- Statistician</li> <li>- Drugs; Sponsor/PI must cover the deductible (legemiddel) for the study drug</li> <li>- Pharmacy</li> <li>- Service departments; laboratory, radiology, pathology</li> <li>- Biobank; tubes, storage, shipment</li> <li>- Study nurse</li> <li>- Liability insurance (The Drug Liability Association, Legemiddelansvarsforeningen)</li> <li>- Other</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Apply for external funding, contact regional research support</li> </ul> <p>In Norway, patients participating in clinical trials have the right to have their travel expenses covered in the same way as regular hospital visits through patient travel.</p>	
<b>1.3 Agreement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Essential agreements                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cooperation agreement with CTU</li> <li>- Internal agreements</li> <li>- Agreements with other study centers</li> <li>- Agreement with local hospitals (CT 2.14 Transfer of clinical trial tasks to other hospitals)</li> <li>- Agreement with project leader in other countries (specific delegation of responsibilities)</li> </ul> </li> <li>b. Contribution studies (bidragsstudier) [partly]</li> </ul>		
<b>1.4 Trial Master File (TMF)/ Investigator's Site File (ISF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Paper and/or electronic</li> <li>b. Responsible for creating</li> <li>c. Responsible for maintaining</li> <li>d. Update TMF continuously or at the end of the clinical trial</li> <li>e. In low intervention clinical trials, justification for less documentation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Use NorCRIN templates</li> <li>b. Created by sponsor for all centers</li> </ul>	
<b>1.5 Recruitment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Method of recruitment</li> <li>b. Realistic estimates of recruitment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>b. Experience from previous clinical trials, obtain information from participating centers</li> </ul>	
<b>2. Training</b>			
<b>2.1 Study personnel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Start-up meeting and initiation</li> <li>b. ICH-GCP knowledge and experience from previous clinical trials</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Document start-up meeting including agenda and list of participants (NorCRIN template)</li> </ul>	

# Oppsummering

- Forskningsprotokollen er et
  - formelt dokument hjemlet i Helseforskningsloven
  - arbeidsdokument for studiegjennomføring
- Protokollutarbeidelse
  - Start med studiedesign og kjernedefinisjoner: hypoteser, endepunkter, inklusjons- eksklusjonskriterier
  - Formelle formuleringer til sist
- Pasientinformasjon og –samtykke
  - [REKs maler](#) for pasientinformasjon og samtykke
  - Hold det kort og enkelt
- Andre nyttige studiedokumenter
  - SOP for studiebesøk