

# **Veileder for oppdragsforskning ved OUS**

## Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse .....	2
1 Endringer siden forrige versjon .....	3
2 Hensikt og omfang.....	3
3 Ansvar.....	3
4 Fremgangsmåte.....	3
4.1 Vurdering av gjennomførbarhet (feasibility).....	3
4.2 Planlegging, forankring og godkjenning .....	3
4.3 Oppstarts- og formaliseringsfasen .....	4
4.3.1 Innmelding av studie til Inven2 .....	4
4.3.2 Budsjett og kontrakt.....	4
4.3.3 Kvalitetssikring og formalisering av avtaler.....	5
4.3.4 Registreringer og søknader .....	5
4.4 Gjennomføringsfasen .....	6
4.4.1 Elektronisk studiearkiv .....	6
4.4.2 Oppstartsmøte/initiering .....	6
4.4.3 Studiemedisin (legemiddelstudier) .....	7
4.4.4 Randomisering.....	7
4.4.5 Monitorering .....	7
4.4.6 Endringer i studieprotokoll.....	8
4.4.7 Rapportering av bivirkninger .....	8
4.4.8 Økonomioppfølging.....	8
4.5 Avslutnings- og arkiveringsfasen .....	9
4.5.1 Melding om studieslutt .....	9
4.5.2. Økonomisk sluttoppgjør .....	9
4.5.3 Arkivering .....	9
5 Interne (OUS og HSØ) referansedokumenter .....	11

## 1 Endringer siden forrige versjon

Dette er fjerde versjon av dokumentet. Rutine for melding til personvernombud og informasjonssikkerhetsleder er oppdatert.

## 2 Hensikt og omfang

Hensikten med dette dokumentet er å gi en praktisk veiledning til de som er involvert i oppdragsforskning generelt og klinisk legemiddelutprøving og utprøving av medisinsk teknisk utstyr spesielt.

## 3 Ansvar

Ansvar i henhold til denne veileder følger OUS' retningslinjer slik det er definert i eHåndboksdocumentene: [Roller og ansvar i kliniske legemiddelutprøvinger og utprøving av medisinsk teknisk utstyr](#), [Forskningsinstruksen](#), [Forskningsprosedyren](#) og forvaltningsavtale med Inven2.

## 4 Fremgangsmåte

### 4.1 Vurdering av gjennomførbarhet (feasibility)

En fesiabilityprosess finner ofte sted før beslutning om studien skal gjennomføres er tatt. I denne prosessen må bl.a. følgende avklares:

- Er pasientgrunlaget til stede?
- Har avdelingen konkurrerende studier?
- Har avdelingen ressurser til å håndtere studien?
- Er logistikken i studien gjennomførbar?
- Har sykehuset det nødvendige utstyret for å utføre studieprosedyrene?
- Har serviceavdelingene kapasitet og ressurser til å følge opp studien?

### 4.2 Planlegging, forankring og godkjenning

Hovedutprøver (PI) er ansvarlig for å forankre studien ved egen avdeling samt ved berørte serviceavdelinger for å sikre at det finnes tilgjengelige ressurser og kapasitet for å gjennomføre studien.

Hovedutprøver er også ansvarlig for å melde studien til Seksjon for informasjonssikkerhet og personvern. Dette gjøres ved å fylle inn elektronisk skjema «[Melding til Personvernombudet og Informasjonssikkerhetsleder](#)» sammen med protokoll, kopi av REK-søknad og pasientinformasjon, samt andre relevante vedlegg. Man vil også bli bedt om å oppgi påloggingslenke til eCRF der slike skal benyttes, dette er for å kunne teste om eCRF-en oppfyller krav til informasjonssikkerhet.

Det finnes lenke til veileder på første side i skjemaet. Skjemaet bør sendes inn like etter innsendelse av søknaden til REK.

Utprøving av medisinsk-teknisk utstyr avklares med leder av Forsknings-og utviklingsavdelingen, Medisinsk teknologisk virksomhetsområde (tlf: 23 07 15 99), se [eHåndbok](#).

Der hvor utlevering av helse- og personopplysninger skjer elektronisk til ekstern virksomhet (f.eks. eCRF), må det fremlegges en risikovurdering av løsningen.

Informasjon om dette finnes her: [Utlevering av helse- og personopplysninger](#)

Når REK sender svar på søknaden til prosjektleder, får Seksjon for informasjonssikkerhet og personvern automatisk en kopi av svaret.

## 4.3 Oppstarts- og formaliseringsfasen

### 4.3.1 Innmelding av studie til Inven2

[Inven2](#) ivaretar avtalemessige og økonomiske forhold i alle studier med industriell sponsor. Inven2 håndterer også økonomisk oppfølging underveis i studien.

Når det er besluttet at studien skal gjennomføres ved OUS og protokoll foreligger, skal sponsor eller sponsors representant melde studien til Inven2 ved å sende inn nettbasert skjema [«Research Information Form»](#)

Hver studie får et unikt prosjektnummer (M-nummer). Dette skal brukes i all videre korrespondanse med Inven2, i kontrakt og ved fakturering.

### 4.3.2 Budsjett og kontrakt

Inven2 setter opp en budsjettmal tilpasset studieprotokollen. Budsjettmalen sendes til hovedutprøver som er ansvarlig for å fylle ut skjemaet og returnere det til Inven2.

Dette innebærer å:

- Estimere antall timer for studiesykepleier og lege ved hvert studiebesøk, samt tidsbruk i forbindelse med oppstart og andre avtalte oppgaver, f.eks. REK-søknad (for nasjonal koordinerende utprøver) og tiltak i forbindelse med rekruttering av pasienter.
- Innhente svar på pris- og kapasitetsforespørsler til serviceavdelingene som skal utføre studieprosedyrer. Skjema for prisforespørsel og veiledning finnes på nettsiden for [oppdragsforskning](#). For at serviceavdelinger skal kunne gi riktig pris på sine prosedyrer, er det viktig at alle protokoller og manualer foreligger.
- Vurdere om sykehusapoteket skal involveres eller om medikamentene skal oppbevares lokalt. Inven2 håndterer egne avtaler for sykehusapotekene. Dersom medikamentene skal oppbevares lokalt på avdelingen, sjekk sponsors krav til oppbevaring som temperatur, lys, fuktighet osv. Når apoteket ikke er involvert er det spesielt viktig å avtale kontaktperson og leveringsadresse for studiemedikamentene med oppdragsgiver.

### 4.3.3 Kvalitetssikring og formalisering av avtaler

Studieavtalen mellom oppdragsgiver, Inven2 og OUS skal godkjennes og signeres av avdelingsleder (på vegne av OUS), Inven2 og oppdragsgiver. Dersom avdelingsleder også er utprøver i studien skal klinikkleder signere avtalen. Hovedutprøver signerer på at han/hun lest og forstått avtalen.

### 4.3.4 Registreringer og søknader

Sponsor er som regel behjelpelig med å få ferdigstilt søknader og de nødvendige vedlegg som kreves ved innsendelse av søknader om godkjenning av studien. For å unngå forsinkelser er det nødvendig å avklare arbeidsfordelingen mellom sponsor og hovedutprøver på et tidlig tidspunkt. Dette er spesielt viktig når sponsoren bruker en "Contract Research Organisation" (CRO) til å administrere studien.

#### **Statens Legemiddelverk (SLV) – ved legemiddelstudier**

Som regel er det sponsor som søker om godkjenning hos SLV. SLV vurderer kliniske utprøvinger av legemidler og medisinsk-teknisk utstyr, både med og uten markedsføringstillatelse.

Dersom sponsor forespør prosjektlederen om å søke myndighetene finnes det en veileder på [SLVs](#) nettsider.

#### **Regional Etisk Komité for helseforskning (REK)**

[REK](#) skal forhåndsgodkjenne medisinske- og helsefaglige forskningsprosjekter og generelle forskningsbiobanker, samt gi dispensasjon fra taushetsplikt for annen type forskning.

Det er nasjonalt koordinerende utprøvers (NC) ansvar å søke om godkjenning av studien, men sponsor er ofte behjelpelig med utforming av søknaden, samtykker og andre dokumenter. NC oppretter en prosjektsøknad i [REK-portalen](#), og kan gi tilgang til én eller flere medbrukere. Medbrukerne får direkte lese- og skrivetilgang, men det er kun NC som kan sende inn prosjektsøknaden. Dersom studien foregår ved flere sentra i Norge må hvert senter oppgis som forskningsansvarlig i prosjektsøknaden.

REK har utarbeidet [maler](#) for pasientinformasjon og samtykke. Malene bør følges i størst mulig grad. Det er NC som står ansvarlig for pasientinformasjonen og det er derfor viktig at man inntar en aktiv rolle i utarbeidelse av denne.

#### **Forskningsbiobank**

En forskningsbiobank er en samling humant biologisk materiale som anvendes i et forskningsprosjekt eller skal anvendes til forskning (jf. Helseforskningsloven).

Som regel er det sponsor som oppretter studiespesifikk forskningsbiobank. Dersom det skal opprettes en biobank lokalt på OUS skal dette skje i tråd med Helseforskningsloven og i samsvar med institusjonens prosedyrer og retningslinjer for forskning.

#### **Registrering av studier i ClinicalTrials.gov**

Normalt er det sponsor eller CRO som tar seg av registreringen av studien i [ClinicalTrials.gov](#).

#### **EudraCT Nummer**

I de fleste tilfeller er det sponsor eller CRO som sender inn EudraCT-skjema for å registrere studien i [European Clinical Trials Database](#). Registreringen generer et EudraCT-nummer som

man trenger for å søke om godkjenning av studiestart hos Statens Legemiddelverk (SLV) ved legemiddelstudier og Regional etisk komité (REK) for både legemiddel- og andre type oppdragsstudier. EudraCT-skjema legges ved søknaden.

### **Helsenorge.no**

Kliniske behandlings- og rehabiliteringsstudier som kan påvirke pasientforløpet til forskningsdeltakerne og som er åpne for inklusjon, eller der REK-godkjenning foreligger og startdato er fastsatt, publiseres på [sykehusets nettside for kliniske studier](#). Studier som er publisert her vil speiles på Helsengorges nettside [helsenorge.no/kliniske-studier](https://helsenorge.no/kliniske-studier). Nettsiden er etablert på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) og skal fungere som en nasjonal oversikt. På denne måten kan pasienter, pårørende og henvisende leger se og orientere seg om hvilke studier som foregår ved hvilke helseforetak.

Det er NC som er ansvarlig for å registrere studien. For fremgangsmåte, se eHåndboksdocumentet [Registrering av kliniske studier i ClinicalTrials.gov og publisering på OUS' nettsider oslo-universitetssykehus.no med visning på helsenorge.no](#)

## **4.4 Gjennomføringsfasen**

Når alle registreringer og godkjenninger er på plass, studieavtalen signert og sponsor har gitt klarsignal, kan studien starte.

Følgende anbefales å gjøre før man starter inklusjon av pasienter:

- Gjennomgang av det elektroniske arkivet hvor alle utkast av de forskjellige dokumenter blir lagt i enten "eldre versjoner"- eller "utkast"-mappen. Kun "siste versjon"-mappen skal inneholde de dokumenter som er godkjent av godkjenningsinstanser og som skal brukes i studien.
- Lage et flytskjema med alle studieprosedyrer (f.eks. i Excel) for å planlegge studieforløp for hver enkel pasient.
- Sjekke om alt nødvendig utstyr er på plass (laboratorieutstyr, EKG-maskin etc.).
- Sjekke når studiemedisinen blir tilgjengelig, ev. retningslinjer for oppbevaring.
- Sjekke om alt studiepersonell har gjennomført ev. e-læringsprogrammer for å få de nødvendige tilganger til f. eks e-CRF og bildeoverføringsprogrammer.
- Samle inn oppdaterte CV-er fra alt personell involvert i studien.
- Fordele arbeidsoppgaver og fyller dette inn i delegeringslogg
- Bestemme hva som er kildedata og hvor disse finnes (DIPS, lab-ark, dagbøker, etc.).

### **4.4.1 Elektronisk studiearkiv**

Det oppfordres til å benytte den standardiserte malen for elektronisk lagring av studiedokumentasjon som finnes på OUS' nettside for [oppdragsforskning](#). Dette er imidlertid ikke et godkjent dokumentstyringssystem, så essensiell dokumentasjon bør derfor i tillegg lagres i papirform under studiens gjennomføring.

### **4.4.2 Oppstartsmøte/initiering**

Oppstartsmøtet er et samarbeid mellom sponsor og ansvarlig utprøver (PI) for studien.

Sponsor er ansvarlig for å belyse vitenskapelig bakgrunn for studien og hva som testes, gi en grundig gjennomgang av studieprosedyrene, samt forventede bivirkninger og behandling av disse.

PI er ansvarlig for å innkalle studiepersonale og de personer på serviceavdelinger som er ansvarlige for studieprosedyrer.

I forbindelse med oppstart/initiering er det vanlig at sponsor utleverer studiepermer til Investigator Site File (ISF). Det anbefales at man gjør seg kjent med inndelingen i permene og begynner å legge inn dokumenter helt fra starten av studien. ISF skal være oppdatert til enhver tid i forbindelse med monitorering eller audit (kontrollbesøk) fra sponsoren, men også fordi myndighetene kan komme på inspeksjonsbesøk på kort varsel.

### 4.4.3 Studiemedisin (legemiddelstudier)

#### Bestilling og levering

Når apoteket ikke er involvert, er det spesielt viktig å avtale med sponsor hvor studiemedisinen skal leveres. Avtal levering til minste detalj; sykehus, bygning, etasje, rom og hvem de skal leveres til. Be sponsor om å informere mottakeren når studiemedisinene sendes slik at det er mulig å følge med om de blir levert riktig. Dersom studiemedisinene blir levert med temperaturregistrering under transport, sjekk at det ikke har vært noen temperaturavvik under transporten og gi tilbakemelding til sponsor. Ved mottak, sjekk pakkeseddelen mot innholdet som for eksempel: batchnummer, holdbarhet, virkestoff/styrke/mengde, antall pakninger osv.

#### Oppbevaring

Dersom studiemedisinene skal oppbevares på avdelingen, skal de lagres i henhold til oppbevaringsbetingelser beskrevet i enten Investigators Brochure (IB), for legemidler uten markedsføringstillatelse i Norge, eller Summary of Product Characteristics (SmPC), for legemidler med markedsføringstillatelse i Norge. Studiemedisinen skal oppbevares adskilt fra andre legemidler i et låsbart skap eller rom med adgangskontroll. Konferer med sponsor hvor ofte oppbevaringsbetingelser som for eksempel temperatur skal loggføres.

#### Administrering av studiemedisin

Det skal alltid føres medikamentregnskap for studiemedisin. Konferer med sponsor hvordan regnskapet skal føres eller bruk skjemaene vedlagt den nasjonale prosedyren: Legemiddelhåndtering ved gjennomføring av kliniske legemiddelstudier.

### 4.4.4 Randomisering

Randomiseringen er beskrevet i protokollen og omfatter en plan for allokering av studiedeltakere til behandlings- og/eller dosegrupper. Det finnes forskjellige systemer for randomisering og det er viktig at sponsor forklarer på oppstartsmøte hvordan randomiseringen foregår i praksis. Ved dobbelblinde studier bør sponsor også forklare rutinene for avblinding.

### 4.4.5 Monitorering

#### Taushetserklæring

Til tross for at monitor har skrevet under en taushetserklæring hos sin arbeidsgiver, krever OUS at monitoren skriver under OUS' taushetserklæring som finnes i e-håndbok på [norsk](#) eller [engelsk](#). Dette behøver ikke å være per studie, men én taushetserklæring som vedkommende skriver under for alle studier hun/han arbeider med på OUS. Den signerte taushetserklæringen sendes til sakarkivet for elektronisk arkivering ([sakarkiv@ous-hf.no](mailto:sakarkiv@ous-hf.no)). Monitor bør få en kopi av erklæringen.

### **Tilgang til pasientjournal**

I henhold til prosedyren [Tilgang til DIPS for forsknings- og kvalitetsregistre](#) i eHåndbok kan monitor gis tilgang til den elektroniske pasientjournalen for de pasientene som deltar i studien. Dette krever imidlertid at monitor har en bruker-ID hos OUS. For å få dette må monitor meldes inn i Personalportalen som en forenklet ansettelse. Videre må monitor gjøres kjent med OUS' [sikkerhetsinstruks](#) og få opplæring i DIPS. Tilgangen er strengt personlig og ved bytte av monitor må tilgangen slettes.

I mange tilfeller kan prosessen med å gi eksterne monitører elektronisk tilgang til pasientjournalen være for omfattende. Løsningen er da å skrive ut kun de notater fra pasientjournalen som er aktuelle for studien. Utskriftene fra journalen oppbevares i pasientens studieperm og makuleres umiddelbart etter at pasienten avslutter studien. Det er viktig å presisere overfor sponsor at utskrifter fra journal er et øyeblikksbilde og ikke i seg selv kan regnes som kildedata da kilden alltid vil være OUS' elektroniske journalsystem.

### **4.4.6 Endringer i studieprotokoll**

Endringer i studieprotokollen som medfører en endringssøknad til REK og/eller SLV skal også meldes internt til Oslo Sykehusservice og personvernombudet, som ved oppstart. Endringen meldes via e-post til [godkjenning@ous-hf.no](mailto:godkjenning@ous-hf.no), hvor man legger ved endringssøknaden med vedlegg sendt inn til REK.

### **4.4.7 Rapportering av bivirkninger**

PI har ansvar for å melde bivirkninger til sponsor og sistnevnte er ansvarlig for å rapportere til Statens legemiddelverk (SLV). Følgende dokumenter skal sendes av sponsor:

- Rapport om bivirkninger og SUSARs (suspected, unexpected, serious, adverse reactions)
- Årsrapport
- Oppdatering av Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)
- Oppdatering av Investigators Brochure (IB) og Dear Investigator Letter (DIL)
- 90-dagersmelding etter avsluttet klinisk utprøving
- Sluttrapport

### **4.4.8 Økonomioppfølging**

#### **Fakturagrunnlag**

Med utgangspunkt i budsjettmalen (se avsnitt 4.3.2 Budsjett og kontrakt) setter Inven2 opp et fakturagrunnlag for studien. Dette fakturagrunnlaget sendes ut halvårlig og skal fylles ut med datoer for studieprosedyrer som er gjennomført og monitorert siden forrige rapportering. På Inven2s nettsider kan du finne en veileder for utfylling av fakturagrunnlaget. Ved spørsmål



eller endringer vedrørende økonomioppfølging kan det tas kontakt med Inven2s økonomiavdeling eller avdeling for kliniske studier.

### **Pasientreiser**

Pasienter som deltar i kliniske studier har rett til dekning av reiseutgifter på samme måte som pasienter som kommer til ordinær behandling når studien er godkjent i helseforetaket – se [helsenorge.no](http://helsenorge.no) for informasjon om hvordan reisen refunderes. Reiser under 10 km dekkes ikke og eventuell refusjon av dette må avtales med sponsor.

## **4.5 Avslutnings- og arkiveringsfasen**

### **4.5.1 Melding om studieslutt**

Studien regnes som avsluttet når siste pasient er ute av studien ved alle sentrene, alle data er samlet inn og sponsor har gitt beskjed om at de ikke har flere spørsmål. Hovedutprøver har ansvar for at alle essensielle dokumenter arkiveres i Investigator Site File (ISF) og at studien formelt avsluttes.

**Husk** å gi beskjed til serviceavdelinger om at studien er avsluttet.

Sponsor har ansvar for at **sluttmelding** sendes til SLV innen 90 dager etter at studien er avsluttet i Norge og (ved internasjonale studier) innen 90 dager etter at studien er avsluttet i alle land. **Sluttrapport** sendes SLV innen 12 måneder etter definert slutt i EudraCT-skjemaet, dvs. når utprøvingen i alle land er avsluttet. Se SLVs nettside «[Rapportering for kliniske studier](#)».

Til REK sendes sluttmelding ved prosjektslutt, som definert i søknaden.

Sluttrapportering er også beskrevet i [SOP Sluttrapportering til SLV og REK](#). Merk at dette dokumentet er skrevet med tanke på studier med ikke-kommersiell sponsor.

Det skal også sendes en beskjed til personvernombud ved OUS om at studien er avsluttet.

### **4.5.2. Økonomisk sluttoppgjør**

Prosjektleder er ansvarlig for å informere Inven2 om at studien er avsluttet slik at slutfakturering kan utføres og studiekonto gjøres opp. I den forbindelse er det også viktig å informere serviceavdelinger om at studien er avsluttet.

### **4.5.3 Arkivering**

For kliniske legemiddelutprøvinger er kravet til oppbevaring av essensielle dokumenter minimum 15 år etter at studien er avsluttet ved alle senter. Se [NorCRIN SOP Avslutning og arkivering av kliniske legemiddelutprøvinger](#).

OUS har en avtale med firmaet Iron Mountain for lagring av papirdokumenter. Kostnader forbundet med dette dekkes av industripart og inkluderes i avtalen. Det er utarbeidet en

retningslinje for hvordan dette håndteres: [Praktiske løsninger for lagring av papirdokumentasjon i kliniske legemiddelutprøvnings](#)

## 5 Interne (OUS og HSØ) referansedokumenter

1. [OUS Instruks: Ansvars- og myndighetsforhold i forskning \(Forskningsinstruksen\)](#)
2. [Samarbeidsavtale mellom Helse Sør Øst RHF \(helseregionen\) og Legemiddelindustrien \(LMI\)](#)
3. [OUS Retningslinje: Samhandling med industri og næringsliv - inkl. leverandørfinansiering av kurs, møter og konferanser](#)
4. [OUS Retningslinje: Roller og ansvar i kliniske legemiddelutprøvinger](#)