

# Veileder for oppdragsforskning ved OUS

## Innholdsfortegnelse

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

## 1 Endringer siden forrige versjon

Dette er andre versjon av dokumentet. Teksten i noen kapitler er redigert og oppdatert. Avsnittet om arkivering er endret i.h.t ny retningslinje.

## 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 spesielt.

## 3 Ansvar

Ansvar i henhold til denne veileder følger OUS retningslinje om roller og ansvar i kliniske legemiddelutprøvinger, Forskningsinstruksen, Forskningsprosedyren og forvaltningsavtale med Inven2. Prosjektleder har ansvar for å forankre studien i egen klinikk.

## 4 Fremgangsmåte

### 4.1 Vurdering av gjennomførbarhet (feasibility)

Et feasibilitymøte finner ofte sted før beslutning om studien skal gjennomføres er tatt. På dette møtet går man gjennom følgende punkter:

- Er pasientgrunnet er til stede?
- Finnes det er noen konkurrerende studier?
- Har avdelingen ressurser til å håndtere studien?
- Er logistikken i studien er gjennomførbar?
- Har sykehuset det nødvendige utstyret for 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 internt ved egen avdeling samt ved berørte serviceavdelinger. Dette er viktig i for å få en forankring av studien lokalt, samt allokering av ressurser.

Hovedutprøver er også ansvarlig for å søke om intern godkjenning fra seksjon for og informasjonssikkerhet personvern. Dette gjøres ved å sende [Skjema for behandling av helseforskningsdata](#) sammen med protokollen, kopi av REK-søknaden og pasientinformasjon til [godkjenning@ous-hf.no](mailto:godkjenning@ous-hf.no)

Dette bør skje samtidig med innsendelse av søknaden til REK.

Når REK sender svar på søknaden til prosjektleder, får seksjon for og informasjonssikkerhet personvern automatisk en kopi av svaret. For utlevering av helse og personopplysninger gjelder spesielle krav for å ivareta pasientsikkerheten. Informasjon om dette finnes her: [Utlevering av helse og personopplysninger](#)

For klinisk utprøving av medisinsk utstyr, sendes en melding til [Helsedirektoratet](#). For intern godkjenning i OUS, sendes kopi av meldingen til postkasse: [godkjenning@ous-hf.no](mailto:godkjenning@ous-hf.no)

I tillegg bør prosjektleder avklare klinisk utprøving av medisinsk teknisk utstyr med leder av Forsknings og utviklingsavdelingen, Medisinsk teknologisk Virksomhetsområde (tlf: 23 07 15 99).

## 4.3 Oppstarts- og formaliseringsfasen

### 4.3.1 Innmelding av studie til Inven2

[Inven2](#) ivaretar avtalemessige og økonomiske forhold i kliniske studier 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 skjema [Clinical Research Information](#)

Hver studie får et unikt prosjektnummer (M-nr). Dette nummeret skal brukes i all videre korrespondanse med Inven2 angående studien, i kontakt og ved fakturering.

### 4.3.2 Budsjett og kontrakt

Inven2 setter opp en studietilpasset budsjettmal i henhold til flytskjema i studieprotokollen. Budsjettmalen sendes til hovedutprøver som er ansvarlig for utfylling og returnering til Inven2.

Dette innebærer:

- Estimering av timer for studiesykepleier og lege ved hvert studiebesøk, samt andre studieoppgaver som REK søknad, intern søknad, 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. 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 "Contract Research Organisations" (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 både med og uten markedsføringstillatelse. Dersom sponsor forespør prosjektlederen om å søke myndighetene finnes det en veileder på [SLV](#) sine 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 Nasjonal koordinerende utprøver (NC) sitt 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 en mal for pasientinformasjon og samtykke. Malen 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 pasientinformasjonen.

### **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 forskningsbiobanken dersom dette er aktuelt for studien. 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 den [European Clinical Trial 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.

### **Helsedirektoratet – medisinsk utstyr**

Dersom sponsor ønsker en utprøving med utstyr som ikke er CE-merket og der utprøvingen er et ledd i en klinisk utprøving med sikte på å få utstyret CE-merket, skal prosjektleder sende melding til [Helsedirektoratet](#). På nettsiden finner du veileder og meldeskjema. Meldingen skal sendes senest 60 dager før utprøvingen begynner.

### **Helsenorge.no**

Alle kliniske studier ved OUS skal registreres på Helsenorges nettside [kliniskestudier.helsenorge.no/](#)

Nettsiden er etablert etter oppdrag fra Helse- og Omsorgsdepartementet (HOD) og skal fungere som en nasjonal oversikt over kliniske studier som er åpne for inklusjon av

pasienter. På denne måten kan pasienter, pårørende og henvisende leger se og orientere seg om hvilke studier som foregår ved hvilke helseforetak. For fremgangsmåte: se e-dokument: [Registrering av kliniske studier i ClinicalTrials.gov og i 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" mappe skal inneholde de dokumenter som er godkjent av godkjenningsinstanser og som skal brukes i studien.
- Lage et flytskjema med alle studieprosedyrer i (f.eks. i Excel) for å planlegge studieforløp for hver enkel pasient.
- Sjekke om alt nødvendig utstyr er på plass (laboratorieutstyr, EKG maskin e.g.).
- Sjekke når studiemedisinen blir tilgjengelig, evt. retningslinjer for oppbevaring.
- Sjekke om alt studiepersonell har gjennomført evt. e-lærings programmer for å få de nødvendige tilganger til f. eks e-CRF og bildeoverføringsprogrammer.
- Samle inn oppdaterte CV-er av alt studiepersonell involvert i studien.
- Fordele arbeidsoppgaver og fylle dette inn i delegeringslogg
- Bestemme hva som er kildedata og hvor disse finnes (DIPS, Labark, dagbøker).

### 4.4.1 Elektronisk studiearkiv

Det oppfordres til å benytte en standardisert mal for elektronisk lagring av studiedokumentasjon som finnes på OUS nettside for [Oppdragsforskning](#). Dette er imidlertid ikke et godkjent dokumentstyringssystem og essensiell dokumentasjon bør derfor i tillegg lagres i papirform under studiens gjennomføring.

### 4.4.2 Oppstartsmøte/Initiering

Oppstartsmøte 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, 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 pakkseddelen 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" (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 sponsoren 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 rutinen 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 i e-Phorte ([sakarkiv@ous-hf.no](mailto:sakarkiv@ous-hf.no)).

Originalen kan oppbevares lokalt på avdelingen slik at man til enhver tid har oversikt over hvem som har signert.

##### **Tilgang til pasientjournal**

Monitor har ikke direkte tilgang til den elektroniske pasientjournalen fordi det i dagens løsning ikke er mulig å begrense tilgangen til kun det hun/han trenger. Dette løses ved å

skrive ut kun de notater fra pasientjournalen som er aktuelle for studien.

Studiesykepleier/prosjektleder sjekker de opplysninger som monitor ønsker å verifisere direkte i den elektroniske pasientjournalen. 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 ikke er kildemateriale da OUS har et elektronisk 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.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)
- Årsrapporten
- Oppdatering av Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)
- Oppdatering av Investigators Brochure (IB) og DIL
- 90-dagers melding etter avsluttet klinisk utprøving og sluttrapporten

#### 4.4.8 Økonomioppfølging

##### **Fakturagrunnlag**

Med utgangspunkt i budsjettmalen (se avsnitt 4.2.4) 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 Inven2 sine 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**

Etter at studieavtalen er signert, lager Inven2 et studietilpasset skjema for refusjon av pasientens reiseutgifter. Skjema inneholder en veileder hvor det går tydelig frem hvordan det skal fylles ut og returneres til Inven2. Studietilpasset reiserefusjonsskjema sendes til prosjektleder og eventuelt annet studiepersonell.

### 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 sponsoren 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. Sponsor har ansvar for at sluttmelding sendes til SLV innen 90

dager etter at studien er avsluttet i Norge og. Sluttrapport sendes SLV når utprøvingen i alle land er avsluttet sendes 12 måneder.

Til REK sendes sluttmelding ved prosjektslutt som er definert i søknaden. Se [SOP Sluttrapportering til SLV og REK](#). Det skal også sendes en beskjed til OUS personvern 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 av sponsor kan utføres og studiekonto kan gjøres opp. I den forbindelse er det også viktig å informere serviceavdelinger 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 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 legemiddelutprøvinger](#)

### 5 Interne (OUS og HSØ) referanse dokumenter

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](#)