

# Velkommen til sponsor-del av GCP-kurs

**Vi starter kl. 12:00**

## Teams:

- Spørsmål kan skrives i chat
  - Vi leser opp spørsmål direkte til tema
  - Andre spørsmål kan sendes til [ctu@ous-hf.no](mailto:ctu@ous-hf.no)

## Stedlig:

- Toaletter til venstre (underetasjen)

Alle bildene i presentasjonen er hentet fra Stockbilder i PowerPoint om ikke annet er definert

# Sponsor

Nå oppdatert i  
henhold til GCP R3



## Kliniske studier (NorCRIN) → Drug Trials

[Søk](#)

### Drug Trials



\*\*\* ICH-GCP R3 compliance \*\*\*



Sponsor



Principal Investigator (PI)



Clinical Trial Unit (CTU)

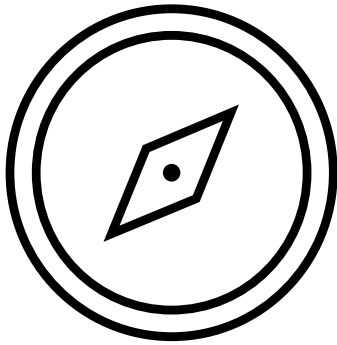


NB: Oppdaterte  
prosedyrer fra juli  
2025

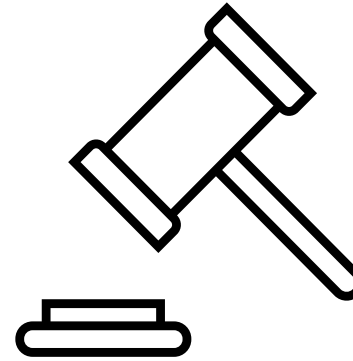
# Sponsor-del; plan for ettermiddagen

|         |       |                                                        |                                      |
|---------|-------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Sponsor | 12.00 | ✓ Roller og ansvar<br>✓ Planlegging                    | Cecilie Lennertzen                   |
|         | 12.30 | ✓ Protokoll                                            | Bjørn Solvang                        |
|         | 12.45 | ✓ Kvalitetsstyring                                     | Mari Wildhagen                       |
|         | 13.10 | Pause - Kaffe/Te m.m.                                  |                                      |
|         | 13.20 | ✓ Myndigheter:<br>○ DMP<br>○ REK KULMU                 | Ingvild Aaløkken<br>Marianne Carson  |
|         | 14.30 | Pause                                                  |                                      |
|         | 14.40 | ✓ <u>Annen formalisering</u><br>✓ <u>Dokumentasjon</u> | Bjørn Solvang                        |
|         | 14.50 | ✓ Datahåndtering                                       | Inger Tvenning                       |
|         | 15.15 | ✓ Gjennomføring<br>✓ Avslutning                        | Cecilie Lennertzen<br>Mari Wildhagen |
|         | 16.00 | Slutt                                                  |                                      |

# Kurset dekker



Good Clinical Practice (GCP R3)



Forordning 536/2014/CTR



+  
annet  
lovverk

# Gjeldende lovverk



---

ICH-GCP R3 (2025)

+ Helsinkideklarasjonen (2024)

---

Forordning 536/2014 om klinisk legemiddelutprøving (2022)

---

Forordning om avanserte legemiddelbehandlinger (2007)

+ tilhørende GCP (2019)

---

Helseforskningsloven (2009) (under oppdatering)

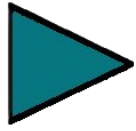
(gjelder så langt den passer)

---

Personvernlovgivningen

---

# Piler (flagg)



Det finnes en prosedyre eller en mal på [www.metodebok.no](http://www.metodebok.no)



Det finnes en spesifisert kilde til mer informasjon.



Det skal finnes en lokal prosedyre

# Roller og ansvar



Roles and  
Responsibilities



# Ikke-kommersielle studier

## Sponsor

Ansvarlig institusjon



De fleste oppgaver er delegert til  
**koordinerende utprøver for studien**

**Medisinsk monitor:** vurderer sikkerhet i studien fortløpende, må kunne være ublindet

## Hovedutprøver



Ansvarlig for gjennomføring av utprøvingen ved en gitt institusjon (studiesenter)

(koordinerende utprøver kan også være hovedutprøver)

# Sponsors ansvar (ikke uttømmende)



Ha oversikt over forskningsaktivitet og påse at prosjekter har nødvendige godkjenninger og behandlingsgrunnlag



Sørge for at relevant regelverk, f.eks. ICH GCP, følges



Vurdere om avdelingen har nok ressurser, pasientgrunnlag, infrastruktur og støttepersonell. Signere avtaler

# Sponsors ansvar



Utprøvningspreparat gjøres gratis tilgjengelig for forsøkspersonen



Monitorering av legemiddelutprøvingen utføres



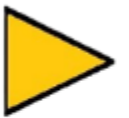
Elektroniske systemer til håndtering av data skal ha prosedyrer for validering og testing, datafangst og håndtering, vedlikehold, back-up m.m. Gjelder også oppdateringer av programvare.

# De fleste sponsoroppgaver er delegert til koordinerende utprøver

## APPENDIX (-)

Table listing responsibilities and tasks for sponsor, coordinating investigator and principal investigator

**R = Responsible**  
**D = Delegated task**



Roles and Responsibilities

| Flow chart               | Tasks                                                                                                                                                                                                                                     | Sponsor (Institution) | Coordinating investigator | Principal investigator |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|
| Overall responsibilities | Ensure GCP is followed                                                                                                                                                                                                                    | R                     | D                         | R                      |
|                          | Ensure that required insurance for the trial subjects is available                                                                                                                                                                        | R                     | D                         |                        |
|                          | Ensure that valid insurance for all countries is present throughout the study. In Norway annual renewal of insurance is required.                                                                                                         | R                     | D                         |                        |
|                          | For clinical trials regarded as advanced therapy (i.e somatic cell therapy, gene therapy or tissue therapy): ensure that specific additional requirements are met according to SOP Clinical Trials of Advanced Therapy Medicinal Products | R                     | D                         | R                      |
|                          | Ensure that the trial is conducted according to approved trial protocol                                                                                                                                                                   | R                     | D                         | R                      |
|                          | Ensure oversight of any trial-related duties and functions carried out on behalf of the sponsor.                                                                                                                                          | R                     | D                         |                        |
|                          | Facilitate monitoring, and if applicable, audits and inspections                                                                                                                                                                          | R                     | D                         | R                      |



# Medical monitor



- Vurdere alle SAEs
- Rapportere SUSARs
- Vurdere nytte-risikoforholdet
- Informere utprøvere
- Sende inn årsrapport
- Vurdere om oppdateringer i preparatomtale eller Investigator's Brochure påvirker utprøvingen

# Oppgavene til koordinerende utprøver

Beskrives gjennom de  
kommende presentasjonene



# Planlegging



Checklist Initiation of  
Clinical Trial - Sponsor

Sponsor Trial  
Oversight

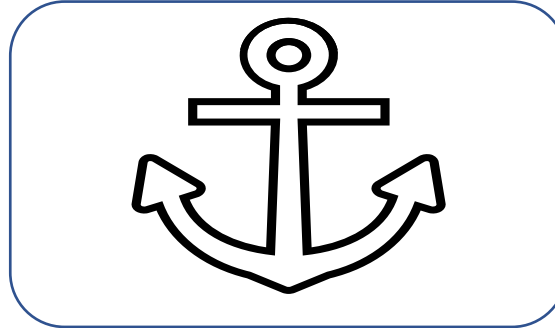
# Planlegging av en studie



Valid problemstilling?  
WHO's database  
Viktig å få innspill fra  
ulike aktører, bl. a.  
brukere



Hvilke ressurser trengs?  
Pasienter  
Tid  
Penger  
Personal



Forankring  
Ledelse  
(avdelingsleder)  
Forskningsgruppe



Sikre finansiering

# To nyttige tabeller

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                 |                                                               |    |                            |    |    |    |    |    |     |                                      |                                                                                                          |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----|----------------------------|----|----|----|----|----|-----|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primary   | Objective A:<br>To evaluate the effect of biosimilar infliximab on disease specific disability in patients with chronic low back pain and Modic changes type 1                                                                                                                                               | Primary efficacy endpoint:<br>– Oswestry Disability Index at 5 months follow-up | Section 7.1.1<br><a href="#">General efficacy assessments</a> |    |                            |    |    |    |    |    |     |                                      |                                                                                                          |
| Secondary | Objective B:<br>To evaluate the effect of biosimilar infliximab on bone mineral density in patients with chronic low back pain and Modic changes type 1<br><br>Objective C:<br>To evaluate the effect of biosimilar infliximab on pain in patients with chronic low back pain and Modic changes type 1 (WP1) | Procedure                                                                       | Screening<br>(up to 10 days before Day 1)                     |    | Intervention Period 1 week |    |    |    |    |    | E/D | Follow-up (3-7 days after last dose) | Notes<br><br>E/D = Early Discontinuation<br>FU = Follow-up                                               |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                 | D1                                                            | D2 | D3                         | D4 | D5 | D6 | D7 | D8 |     | Phone call                           | Visits at site: Scr, D1 and D8/E/D<br>Phone call visits: D2-7 and FU                                     |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Informed consent                                                                | X                                                             |    |                            |    |    |    |    |    |     |                                      |                                                                                                          |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Inclusion and exclusion criteria                                                |                                                               | X  |                            |    |    |    |    |    |     |                                      |                                                                                                          |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Height and weight                                                               | X                                                             |    |                            |    |    |    |    |    |     |                                      |                                                                                                          |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Demography and medical history (EAPC basic dataset, cancer pain, medicinal use) | X                                                             |    |                            |    |    |    |    |    |     |                                      | Substances: alcohol                                                                                      |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Karnofsky Performance status                                                    | X                                                             |    |                            |    |    |    |    |    |     |                                      |                                                                                                          |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Pregnancy test (WOCBP* only)                                                    | X                                                             |    |                            |    |    |    |    |    |     |                                      | <a href="#">Section 8.3.5</a>                                                                            |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Local laboratory tests (include liver chemistries and serum paracetamol)        |                                                               | X  |                            |    |    |    |    |    | X   | X                                    | <a href="#">Appendix 2</a> and <a href="#">section 8.5.1</a><br>Serum paracetamol analysis at Day 1 only |

# Brukernes innspill til prosjekt

- Planlegging:
  - Problemstilling, metoder
  - Rekruttering: faktorer som kan fremme/hemme studiedeltagelse
- Gjennomføring:
  - Belastninger for forskningsdeltagerne?
- Resultater:
  - Nye perspektiver i fortolkning og evaluering
  - Pasientvennlige former og kanaler for publisering

– Erfaringer med brukermedvirkning viser at resultater får **større** betydning og tas raskere i bruk!



# Quality by Design

Sikre at kvaliteten på en studie er drevet proaktivt **ved å designe kvalitet inn i studieprotokollen og prosessene.**

- Prospektiv, tverrfaglig tilnærming for å fremme kvaliteten på protokollen
- Alle prosesser utformes med en risikobasert tilnærming
- Tydelig kommunikasjon om hvordan dette vil bli oppnådd.

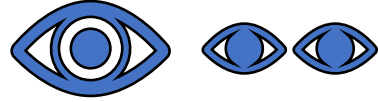
*Større fokus på design i GCP R3 enn det har vært tidligere*



# Design – f.eks. blinding

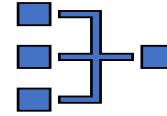


Mulig å ha blindet design?



Definere hvem som skal være blindet

- ✓ Enkeltblindet
- ✓ Dobbelblindet
- ✓ Blindet vurdering av endepunkt



Sette på plass systemer som ivaretar blindingen

- ✓ System for å avblinde kun enkelte deltagere når nødvendig, uten å avblinde alle
- ✓ Gjør det mulig for medisinsk monitor å avblinde i forbindelse med SUSAR-rapportering



Ved avblinding skal det registreres navn, tidspunkt og grunn for avblinding

# Organisering

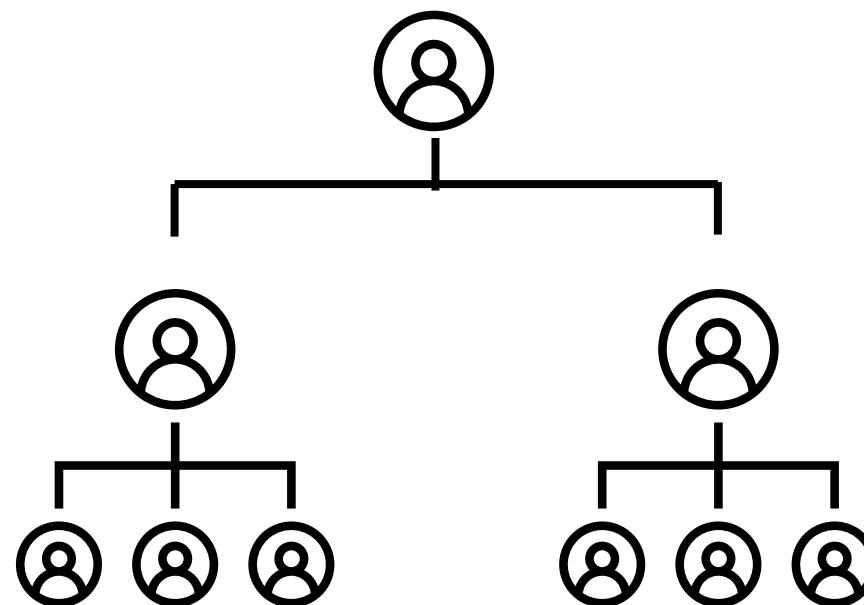


Statistics



Risk Assessment  
Template

- Hvor mange studiedeltagere?
  - Hvor mange sentra?
  - Internasjonal studie?
- Hvilke sponsorfunksjoner er nødvendige?
  - Koordinerende utprøver
  - Prosjektkoordinator
  - Medisinsk monitor (medical monitor)
  - Styringskomitéer
  - Data monitoring committee



# Kostnader

## Personellkostnader

- Koordinerende utprøver
- Klinikere og annet støttepersonell  
– ingeniører, radiografer, etc
- Studiesykepleier og koordinator
- Vitenskapelige stillinger  
– phd, postdoc, forskere

## Forskningsstøttefunksjoner

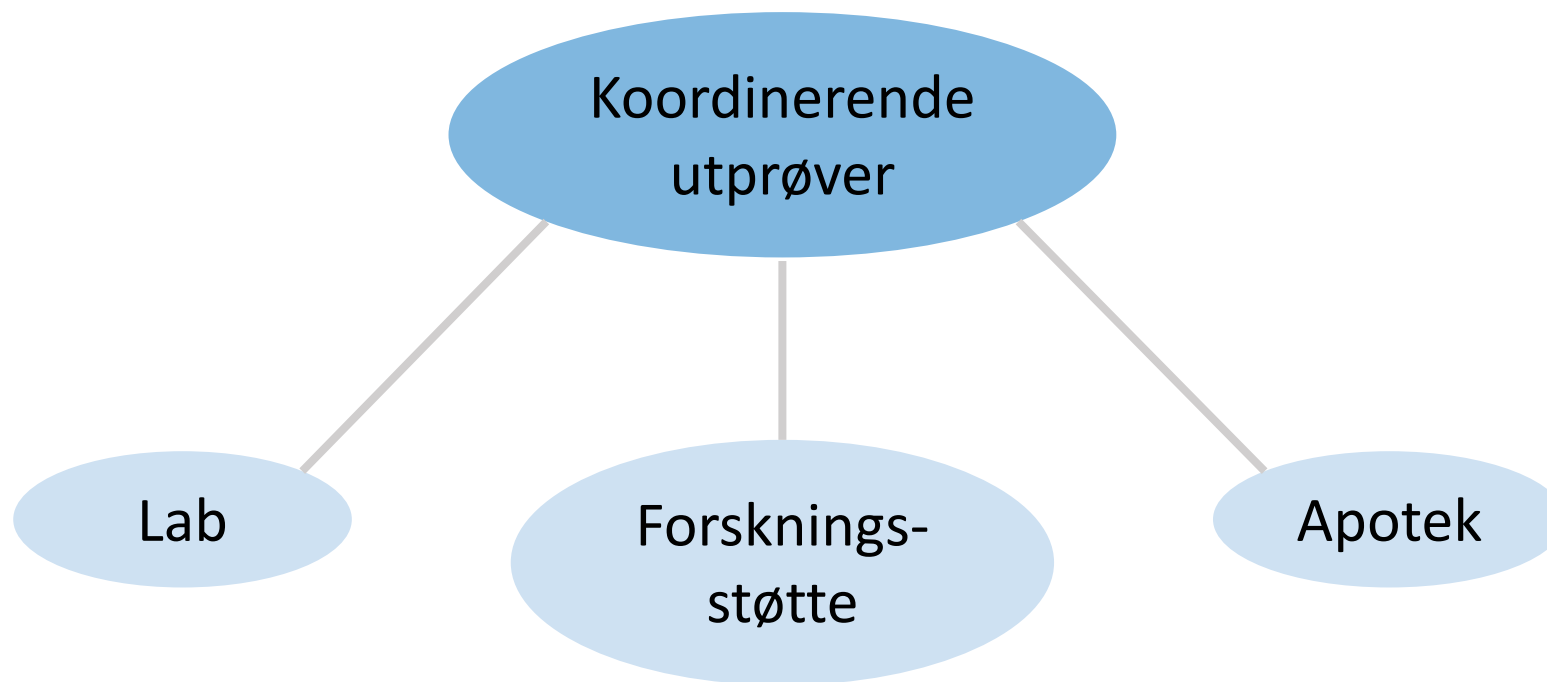
- Monitorering
- Statistikk
- Datafangstløsninger og datahåndtering



## Driftsutgifter

- Studieprosedyrer
- Utprøvingspreparat
- Biobank
- Fraktkostnader  
prøver/utstyr
- Forbruksvarer
- Forsikring
- Publiseringkostnader
- Honorering

# Fordeling av oppgaver



Det skal inngås avtaler/kontrakter med tjenesteleverandører

# Tjenesteleverandører



Kontrakt eller avtale med f.eks.

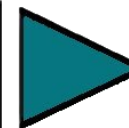
- Forskningsstøtte
- sentral bildevurdering
- DMC



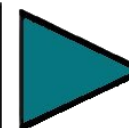
Sponsor har ansvar for:

- at tjenesteleverandør er kvalifisert (f.eks. har kvalitetssystem)
- å ha oversikt over oppgaver utført av tjenesteleverandør
- å godkjenne de enkelte oppgavene
- å sørge for at de rapporterer avvik

# Internasjonale studier



International Trials



Template Study Agreement  
Multicenter Study

Sponsor

! Ansvaret forblir  
alltid hos sponsor

Viktig å avklare fordeling av arbeidsoppgaver

Sponsor/ko-sponsor i Norge/andre land

CTU/utprøvere i andre land

- Oversettelse av protokollsynopsis, resultater, annet
- Oversettelse og tilpasning av informasjonsskriv
- Imøtekomme nasjonale krav

*Lage vedlegg til  
avtale med nøyaktig  
arbeidsfordeling*



# Deling av sponsoroppgaver

## Appendix 2 Task Allocation Matrix

### Insert Trial Short Name

Full title: SPECIFY

EudraCT no.: SPECIFY

PI: Principal Investigator

R: Responsible to perform the task.

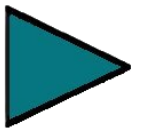
C: Contributor to the task

| Activity                                  |                                                                     | Sponsor | PI | Comments |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|----|----------|
| TRIAL DOCUMENTS                           |                                                                     |         |    |          |
| 1.                                        | Protocol and amendments                                             | R       | C  |          |
| 2.                                        | Informed consent document (ICD) in national language                |         |    |          |
| 3.                                        | CENTER specific risk evaluation                                     |         |    |          |
| 4.                                        | Translation of documents to national language                       |         |    |          |
| 5.                                        |                                                                     |         |    |          |
| APPLICATIONS, APPROVALS AND REGISTRATIONS |                                                                     |         |    |          |
| 6.                                        | Grant application                                                   |         |    |          |
| 7.                                        | Application to competent authority (CA, e.g. SLV)                   |         |    |          |
| 8.                                        | Get insurance in place                                              |         |    |          |
| 9.                                        | Provide labelling text                                              |         |    |          |
| 10.                                       | Implementation of approved protocols and informed consent documents |         |    |          |
| 11.                                       |                                                                     |         |    |          |
| CONTRACTS / AGREEMENTS                    |                                                                     |         |    |          |
| 12.                                       | Local pharmacies                                                    |         |    |          |
| 13.                                       |                                                                     |         |    |          |

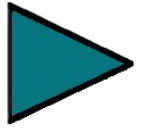
Forordningen tillater ko-sponsor:

- Må ha skriftlig avtale om ansvarsfordeling
- Ved manglende avtale vil alle sponsorene være ansvarlige for alt

Vedlegg til avtale



Agreement  
Multicentre  
Trial



Agreements

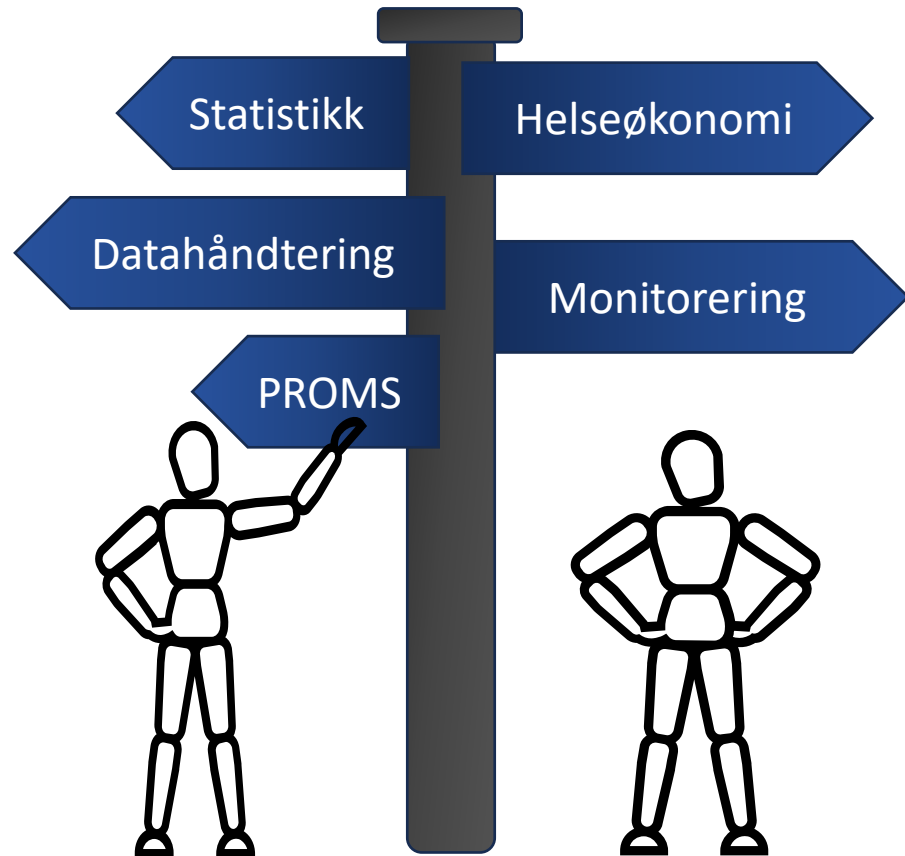
# Andre deltagende sentra; kartlegge krav og muligheter

SITE FEASIBILITY

Site Feasibility Survey for **specify trial**  
**Enter sponsor institution**

- Må tilpasses den enkelte studien
- For å sjekke om protokollen er gjennomførbar på andre sentra
- Kartlegge erfaring og ressurser
- Eventuelt delegering av oppgaver
- Skaffe informasjon for CTIS

# Planlegging- Forskningsstøtte OUS (CTU)

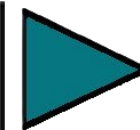


Regional forskningsstøtte tilbyr råd, veiledning og tjenester til alle som er involvert i forskning som er forankret i et av sykehusene i Helse Sør-Øst.



Kontakt oss: [ctu@ous-hf.no](mailto:ctu@ous-hf.no)

# Monitorering i akademiske studier i Norge



Monitoring

- Forskningsstøtte i de 4 regionale helseregionene har monitorer
- Samarbeid gjennom NorCRIN fasiliterer monitorering i multisenterstudier
- Må ha avtale med hver monitoreringsenhet



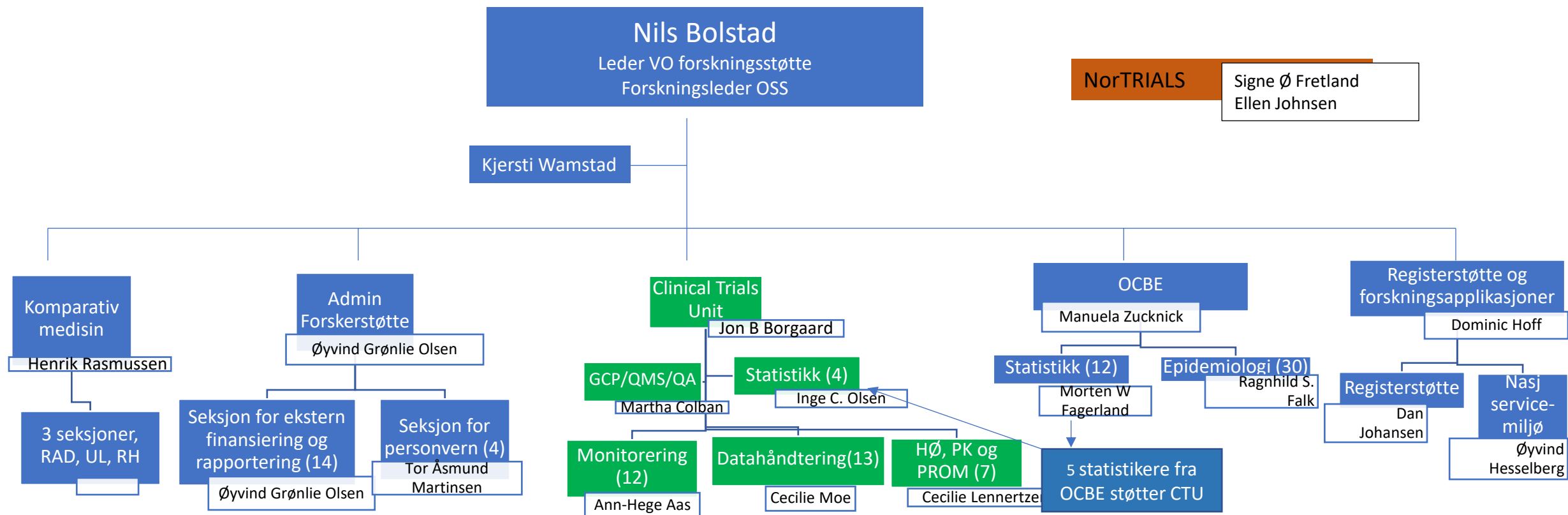
[Forside](#) > ... > [Monitoreringstjeneste](#)

## Monitoreringstjeneste

Monitorering er å overvåke fremdriften av en klinisk studie og sikre at den blir gjennomført, dokumentert og rapportert i henhold til protokoll, GCP og regulatoriske krav og relevant lovverk

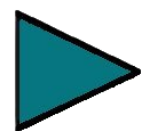


# VO Forskningsstøtte og CTU

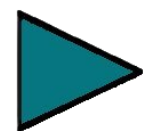


# Protokoll

*Et samarbeidsprosjekt*



Protocol



Statistics



EMA guidelines





CONFIDENTIAL Protocol-[protocol-number]-[version-number-and/or-identifier]

## Blå tekst: forslag til setninger

4.2. → S

- → Provide scientific rationale for any features of the study design and chosen control. Include any key ethical issues. Do not reiterate the details provided in the IB/IDFU or other documents. ¶
- → State if design is well established or best practice including a justification for use of placebo control; adherence to regulatory convention is usually not sufficient justification. ¶
- → Describe why the primary endpoint is clinically relevant and how it provides a reliable and valid measurement of the intended intervention effect. ¶
- → Discuss how the primary endpoint measures direct benefit in how the participant feels, functions, or survives and what would constitute a clinically meaningful effect. ¶
- → If a measure of direct benefit is not proposed, describe how a proposed surrogate endpoint substitutes for how a participant feels, functions, or survives, based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic, or other evidence to predict benefit. ¶
- → If applicable, provide a scientific rationale that including a vulnerable study population (eg, pediatric participants or participants requiring emergency care) has the potential to produce a clinically relevant benefit. ¶
- → Provide justification for the sex and age allocation of participants and if a specific sex or age group is excluded from or underrepresented in the study, an explanation of the reasons and justification for these exclusion criteria. ¶
- → If an auxiliary medicinal product (AxMP) or noninvestigational medicinal product (NIMP)/diagnostic agent to be used in the study is a marketed compound but is not used as per the approved label, a justification needs to be added in the protocol for the intervention to still be classified as an AxMP/NIMP. ¶

4.2.1. - F

## Patient Input into Design

Describe any patient involvement in the design of the clinical study and any patient suggestions implemented.

# Noen utprøvinger er «Low-intervention»



Risk proportionate  
approaches in  
clinical trials

Ønsker man  
å finne ut  
mer om et  
legemiddel

Legemiddelet er markedsført  
**eller**

Bruken er evidensbasert

**og**

Medfører ikke større  
risiko/byrde for deltagerens  
sikkerhet

Søkes til DMP og  
REK KULMU som  
Low-intervention



# Sikre at målene kan nåes



ICH E9 (R1)  
Statistical Principles  
for Clinical Trials



Helst bare ett primært endepunkt som antall pasienter er basert på.



Kan ha flere sekundære endepunkter og ev. eksplorative endepunkter



Dataminimering: man skal ikke innhente flere data enn det man trenger for å besvare alle endepunktene.



Unngå unødig kompleksitet i studier; ta hensyn til både deltagere og studiepersonell.

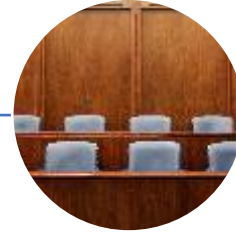
# Schedule of Activities (SoA)

## 1.3. Schedule of Activities (SoA)

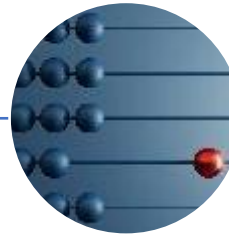
| Procedure                                                                                     | Screening<br>(up to X<br>days before<br>Day 1) | Intervention Period [Days or Weeks, etc.] |   |          |          |          |          |           |           |           |      | Follow-<br>up (X<br>days<br>after last<br>dose) | Notes<br><br>E/D = Early<br>Discontinuation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|---|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                               |                                                | -1                                        | 1 | 2<br>± 3 | 3<br>± 3 | 4<br>± 7 | 5<br>± 7 | 6<br>± 14 | 7<br>± 14 | 8<br>± 14 | E/D* |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Informed consent                                                                              | X                                              |                                           |   |          |          |          |          |           |           |           |      |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Inclusion and exclusion criteria                                                              | X                                              |                                           |   |          |          |          |          |           |           |           |      |                                                 | [Recheck clinical status<br>before randomization<br>and/or 1st dose of study<br>intervention.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Demography                                                                                    | X                                              |                                           |   |          |          |          |          |           |           |           |      |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Full physical examination including<br>height and weight                                      | X                                              |                                           |   |          |          |          |          |           |           |           |      |                                                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Weight, SpO2, respiratory rate, heart rate, capillary refill time,</li> <li>2. CRP, Hb, WBC (incl. differential counting), Na, K, creatinine,<br/>urea, blood gases, procalcitonin, blood culture, PCR pneumococcus</li> <li>3. Fever, clinical symptoms, adverse events</li> <li>4. Local analyses: viral PCR and regular bacterial culturing including<br/>antimicrobial resistance</li> <li>5. Regular bacterial culturing, including antimicrobial resistance</li> </ol> |
| Medical history (includes substance<br>usage [and Family history of<br>premature CV disease]) | X                                              |                                           |   |          |          |          |          |           |           |           |      |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Past and current medical conditions                                                           | X                                              |                                           |   |          |          |          |          |           |           |           |      |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [Serum OR urine] pregnancy test<br>(WOCBP only)                                               | X                                              |                                           |   |          |          |          |          |           |           |           |      |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [Hepatitis B and C screening]                                                                 | X                                              |                                           |   |          |          |          |          |           |           |           |      |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

# Hvilke funksjoner har en protokoll?

Ivareta faktorer  
som er vesentlige  
for studiens kvalitet



Rettferdiggjøre  
utprøvingen



Hensiktsmessig design, riktig  
antall pasienter



Seleksjonskriterier som er  
entydige, helst målbare

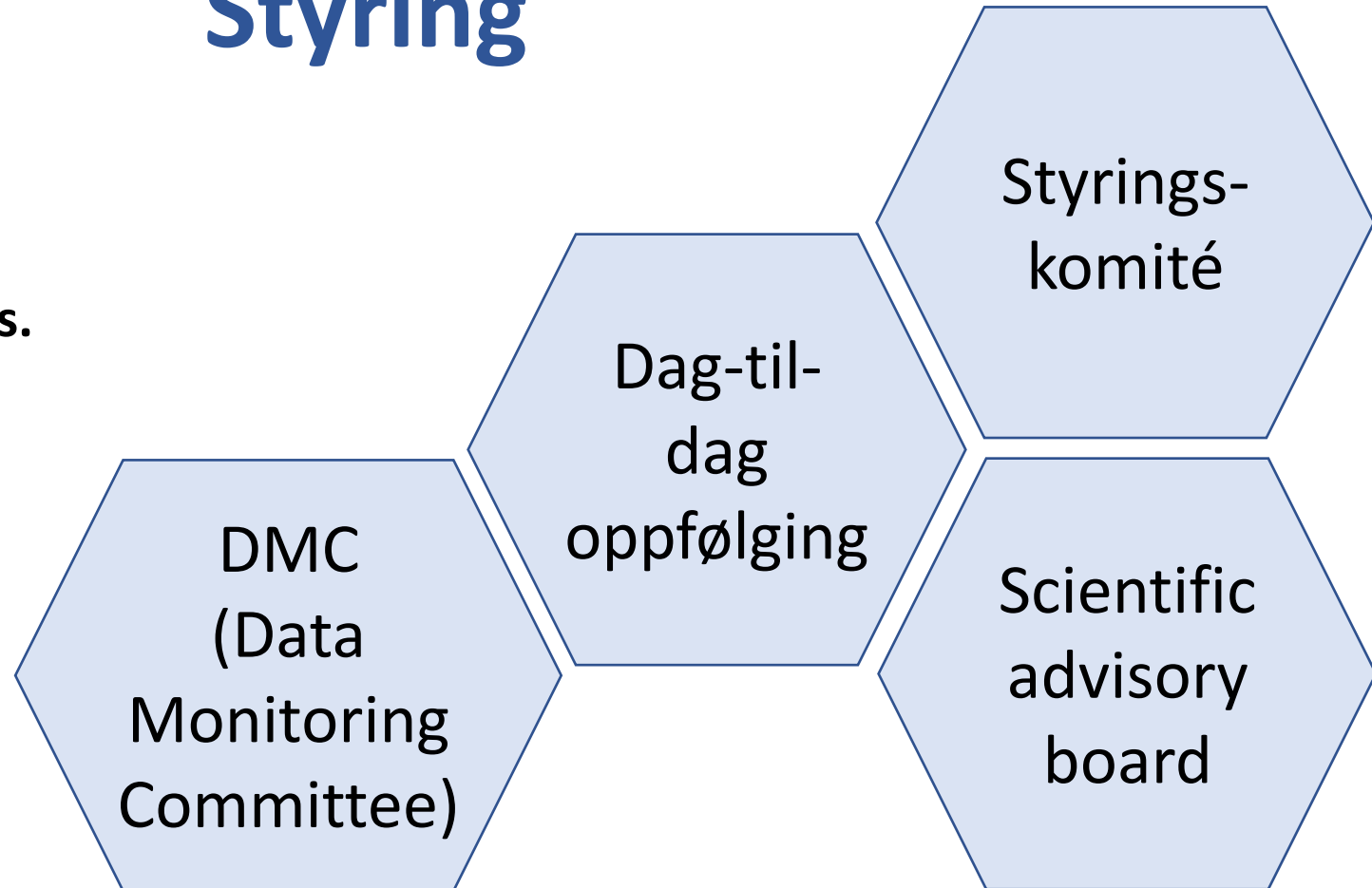


Samsvar mellom formål,  
endepunkter,  
vurderinger/prosedyrer  
og variabler

# Styring

**Roller og ansvar må defineres.**

- ✓ Hensikt og rolle
- ✓ Gjeldende retningslinjer
- ✓ Møtestruktur
- ✓ Konfidensialitet
- ✓ Medlemmer



# Styring og komitéer

## Executive Committee (EC) / Trial Management Group:

Ansvar for daglig aktivitet i studien



## Steering Committee (SC):

Gjelder spesielt for store, komplekse studier



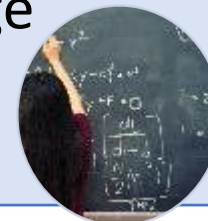
## Data Monitoring Committee (DMC) / Data Safety Monitoring Board (DSMB)

Mer informasjon kommer straks



## Scientific Advisory Board

Vitenskapelige rådgivere/fageksperter



# DMC – Formål

| Formål                                                  | Eksempler på data | Eksempler på konklusjon                                         |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Sikkerhet – Data safety monitoring board (DSMB)         | AE-, SAE-lister   | Det er sikkert nok å fortsette studien                          |
| Effekt (en arm har betydelig bedre effekt enn en annen) | Effektmål, SAE    | Inklusjonen bør stoppes. En intervensjon er bedre enn den andre |
| Manglende effekt (futility)                             | Effektmål, SAE    | Studien bør avsluttes grunnet manglende effekt                  |

# DMC - Sammensetning



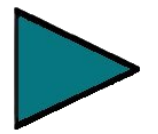
Alltid en kliniker



Som oftest en  
statistiker



Noen ganger en  
person med fokus på  
etikk



DMC charter



EMA: DMC

Uavhengig: økonomi, forfatterskap, generering av data til studien

**Må ivareta informasjonssikkerhet samt blinding av studiegruppen i en blindet studie**

# Sikkerhet – hva skal registreres?



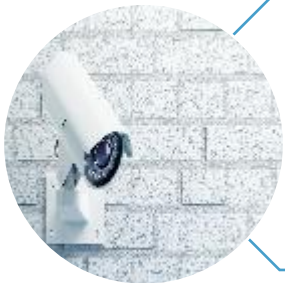
Risk proportionate  
approaches in  
clinical trials



I utgangspunktet skal alle uønskede hendelser (AEer) registreres



For velkjente preparater kan det argumenteres i protokoll for mindre registrering



Viktig å definere start- og stopptidspunkt for registrering



# Desentralisert studie?

- Ønsker du at noen oppgaver utføres på et satelittsenter uten at de settes opp som egne studiesentre?
- Forutsetter at
  - Informasjon inkluderes i protokoll og andre relevante dokumenter
  - Det inngås en avtale mellom hovedutprøver og satelittsentret
- Forskningsansvaret ligger til hovedutprøvers institusjon, også for det som skjer på satelittsentret.

# Datadeling

## Protokoll:

- Informasjon om planlagt datadeling, om det er innenfor/utenfor EØS

## Informasjonsskriv:

- Deling av data og/eller biologisk materiale med utlandet må beskrives
- Land utenfor EØS må spesifiseres

## For deling ut av EØS: strenge krav

- Ta kontakt med juridisk!

## Avtaler

- Material/datatransferavtaler

***Innsamlede data skal kun brukes til  
det oppgitte formålet  
i den godkjente tidsperioden***



Quality and Risk  
Management

# Kvalitetsstyring



# Hva menes med kvalitetsstyring?

**1**

At man har et kvalitetssystem på plass

**2**

At man identifiserer og kontrollerer/demper de risikoene som har betydning for pasientene i studien eller data

**3**

At man har oversikt over avvik fra protokollen og regelverk

**4**

At man har en god kommunikasjon med involverte parter

# Kvalitetsstyring - generelt

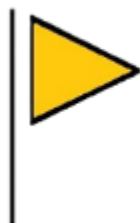
## Kvalitetssystem

Generelt:

- Forskningsinstruks for helseforskning
- Forskningsprosedyren

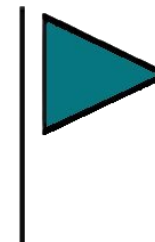
I tillegg for legemiddelutprøvinger:

- Roles and Responsibilities
- Forskningsprosedyren for legemiddelstudier



## Prosedyrer for legemiddelstudier

<https://metodebok.no/norcrin>



# Kvalitetsstyring - studiespesifikt

Trengs det studiespesifikke prosedyrer i tillegg til protokoll?



## Protokoll

Viktigste oppslagsverk

Bør henvise til detaljerte prosedyrer hvis nødvendig



## Legemiddelhåndtering:

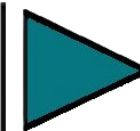
- bestilling
- forsendelse
- lagring
- regnskap
- ...



## Biobanker:

- takning
- lagring
- forsendelse
- analyse

# Identifisering av risiko, eksempler



Risikovurdering



## **Studiedesign, f.eks.**

- Blinding, Randomisering, Desentralisert studie



## **Studiedeltagerne, f.eks.**

- Representative for de man ønsker å anvende data på



## **Studiepreparater, f.eks.**

- Oppbevaringsbetingelser, administrering, holdbarhet

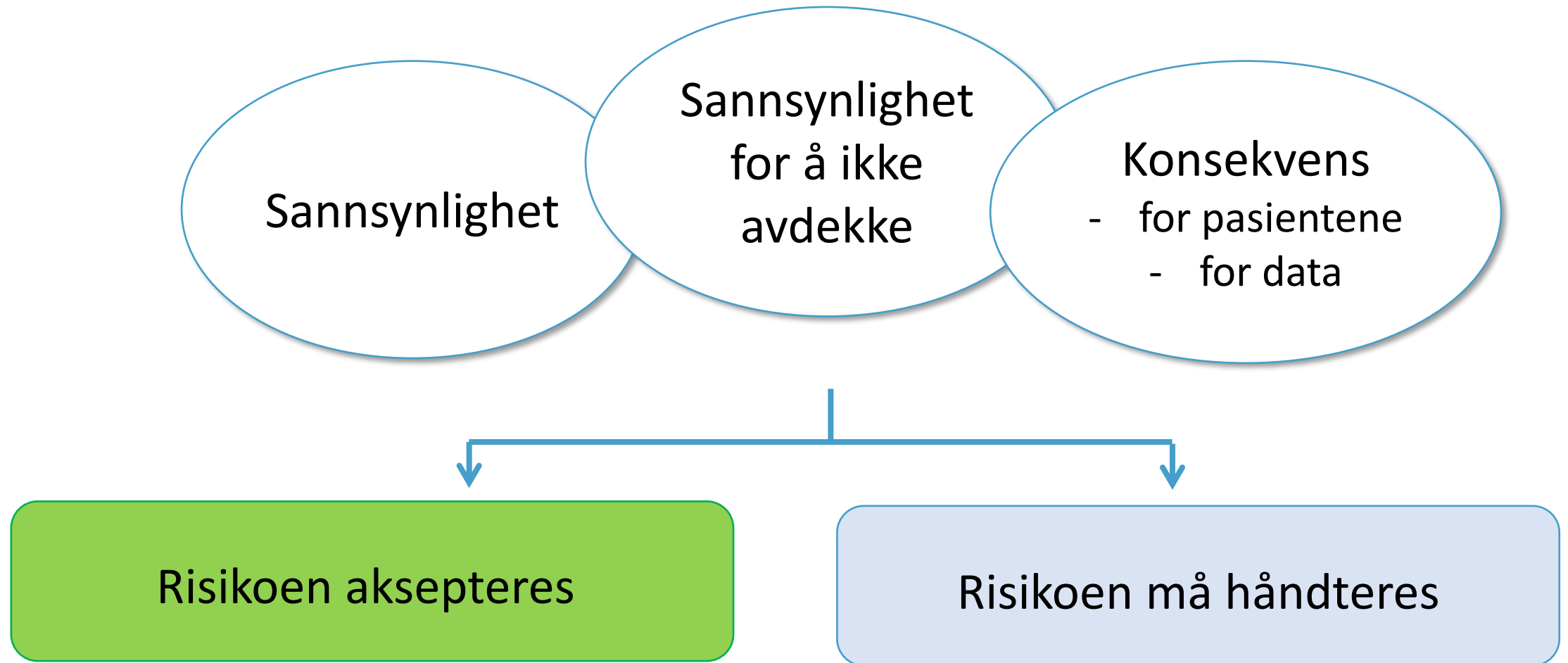


## **Innhenting av samtykke, f.eks.**

- Ikke samtykkekompetente, kort tid



# Vurdering av risiko



# Hvordan redusere risiko, eksempler



Skrive en god protokoll? En prosedyre?



Monitorering?

On-site monitorering

Sentral monitorering (datahåndtering)



Opplæring?



Sikkerhetskomité /Data Monitoring Committee (DMC)?

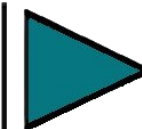


Kommunikasjon: Nyhetsbrev, møter, nettside

For studiegruppen

For pasienten (husk REK KULMU godkjenning)

# Eksempel på risikovurdering



Risk Assessment  
Template

| RISK ASSESSMENT 1.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| Study/trial name, and EU-CT number:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| Date of risk assessment:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| Name of meeting participants                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| Part 1 -Discussion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| Instructions for part 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| 1) Use the Filter in column F to remove topics not relevant for the study. Example: if no blinding, uncheck "blinding", if not multicenter, uncheck "multicenter".<br>2) Discuss the risk factors in column B, using the guidance text in column C to aid the discussion.<br>3) Document the discussion in column D (Comments). Choose Yes in column E if the risk factor is relevant for the study and should be assessed further in Part 2, and No if not. |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| Risk factors for discussion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Guidance text<br>(to guide the discussion)                                                                                                                                                                   | Comments<br>(to document the discussion)                                                                           | Risk?<br>Yes/no | Filter -topics |
| 1 General                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| a Is the "Checklist Initiation of Clinical Trial - Sponsor" incomplete?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ensure completion during the CTU meeting if applicable.                                                                                                                                                      |                                                                                                                    |                 |                |
| 2 Trial design                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| 2.1 Complexity and selection criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 |                |
| a Any risk related to the complexity of the trial design?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Consider multiple arms, adaptive design, randomisation, procedures, number of visits, doses, and sites                                                                                                       |                                                                                                                    |                 |                |
| b Any risk that inclusion/exclusion criteria "critical-to-quality" are not adequately controlled?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Consider participant safety or criteria defining the study population. Consider which criteria should be checked by the DM and/or monitor.                                                                   | "Risks associated with key selection criteria risks must always be marked 'Yes' due to their critical importance." | Yes             |                |
| 2.2 Randomization and blinding                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |                 | Randomis.      |
| a Any risk related to the randomisation process, including distribution and storage of the envelopes?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Consider validation of randomisation list/system, access control, envelope handling.                                                                                                                         |                                                                                                                    |                 | Randomis.      |
| b Any risk of unblinding, either unintentionally or intentionally?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Consider training to avoid unnecessary unblinding. Consider risks related to side effects, lab results, appearance, smell, equipment, and who may be unblinded. Need for both blinded and unblinded monitor? |                                                                                                                    |                 | Blinding       |



# Eksempel på risikovurdering fortsetter

## RISK ASSESSMENT 1.0

Study/trial name, and EU-CT number: 0 0

Date of risk assessment: 00.01.1900

Name of meeting participants 0

### Part 2 - Risk assessment of study related risk factors

#### Instructions for part 2

1) Use the filter on column E to only show columns with "Yes" (i.e. the topics associated with a risk) .

2) Fill out the matrix below for all the displayed rows to assess all the risks for the study. Click on the column header for guidance text.

3) Save and sign: Mark the matrix below (from row 10 to last risk evaluated), save the marked area as pdf (when saving - choose pdf, click "More Alternatives" then "Alternatives", cross the box for "Marked område" under "publiser hva", then save, sign and

| RISK NO.<br>(1,2,3,etc) | DESCRIPTION OF POTENTIAL<br>RISK | PROBABILITY OF<br>OCCURRENCE?<br>(unlikely, possible, likely) | CONSEQUENCE?<br>(minimal, moderate,<br>severe) | HOW EASY IS IT TO<br>DETECT THE RISK (easy,<br>moderate, difficult) | IS THE RISK ACCEPTED?<br>(Yes/No) | VALUE/EVENT<br>NECESSITATING ACTION<br>TO MITIGATE THE RISK | HOW TO MANAGE THE<br>RISK | CONTROLLED BY<br>(Can be one or more roles. Enter<br>manually or choose from the drop-down<br>menu) |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |
|                         |                                  |                                                               |                                                |                                                                     |                                   |                                                             |                           |                                                                                                     |

# Generell og senterspesifikk vurdering



## Risiko vil variere mellom ulike sentra:

- Erfaringen med kliniske legemiddelutprøvinger og GCP
- Erfaring med behandlingen
- Pasientgrunnlag
- Infrastruktur: Rom, utstyr, personell m.m.

# Når skal risikovurderingen gjøres?

I forbindelse med protokollskriving

Nødvendig for å kunne skrive en **monitoreringsplan**

Anbefales å gjøre årlig risikovurdering i forbindelse med skriving av årsrapport

Mulige triggere:

Tilbakemelding fra monitor eller datahåndterer

Alvorlige hendelser (Serious Adverse Events, SAE)

Publikasjoner

Rapport fra en sikkerhetskomité (Data Monitoring Committee, DMC)

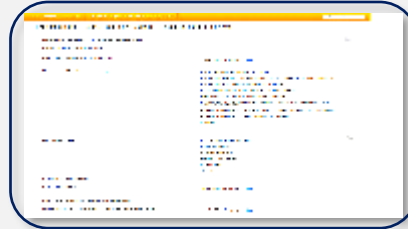
# Avvik

Sponsor skal ha oversikt over alle avvik i studien

## Kilder kan være:



Databasen



Elektronisk  
rapportering av avvik



Rapportering av  
avvik på papir

**Når det oppstår viktige avvik skal disse rettes opp og det skal innføres tiltak som hindrer/begrenser gjentakelse (Corrective and preventive action, CAPA).**

# Avviksrapportering

Sponsor skal definere hva som skal rapporteres fortløpende

Kan gjøres i:



Protocol Deviation  
Handling Plan



Protokollen

Fokus på  
endepunkter  
og sikkerhet

# Avviksregistrering – en egnet elektronisk løsning

Avvik skal samles fra ulike aktører

COORDINATING INVESTIGATOR – CORRECTIVE AND PREVENTIVE ACTION (CAPA)

Kjent avvik? ☒ Ja ☐ Nei

Tidligere forekomst? ☒ Ja ☐ Nei

Avviksklassifisering ☒ Viktig ☐ Ikke viktig

Reported to authority in Clinical Trial Information System (CTIS)? ☐ Ja ☒ Nei

Årsak og konsekvensanalyse

Korrigerende tiltak

Forebyggende tiltak

Verifisering av effektiviteten av korrigerende tiltak

Dato CAPA ble lukket

Rapportering skal reflektere Protocol Deviation Handling Plan

Skal være tilgjengelig for alle aktører

Klassifiseres som viktig/uviktig, om det må rapporteres i CTIS osv.

Håndtering må stå i forhold til konsekvens

# Alvorlige avvik (Serious Breaches)

Påvirker i vesentlig grad

- Datakvaliteten
- Deltagernes sikkerhet
- Deltakernes rettigheter

Skal meldes til myndigheter i involverte land via CTIS snarest

- Maks 7 dager etter at sponsor er klar over det



# Kommunikasjonsplan



At man følger samme protokoll



At alle kjenner til risiko/nytte-forholdet i studien



At man har utprøvingspreparat nok



At det informeres om bytte av personell



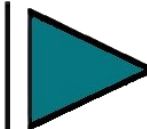
At man informeres om fallgruver, tolkninger osv



Opprettholde motivasjon (studiedeltageres og studiegruppens)

*Hvordan sikre at  
alle har den  
informasjonen  
de trenger?*

# Lage et årshjul og en kommunikasjonsplan



Sponsor Trial  
Oversight

Forkortelser er beskrevet nederst i dokumentet

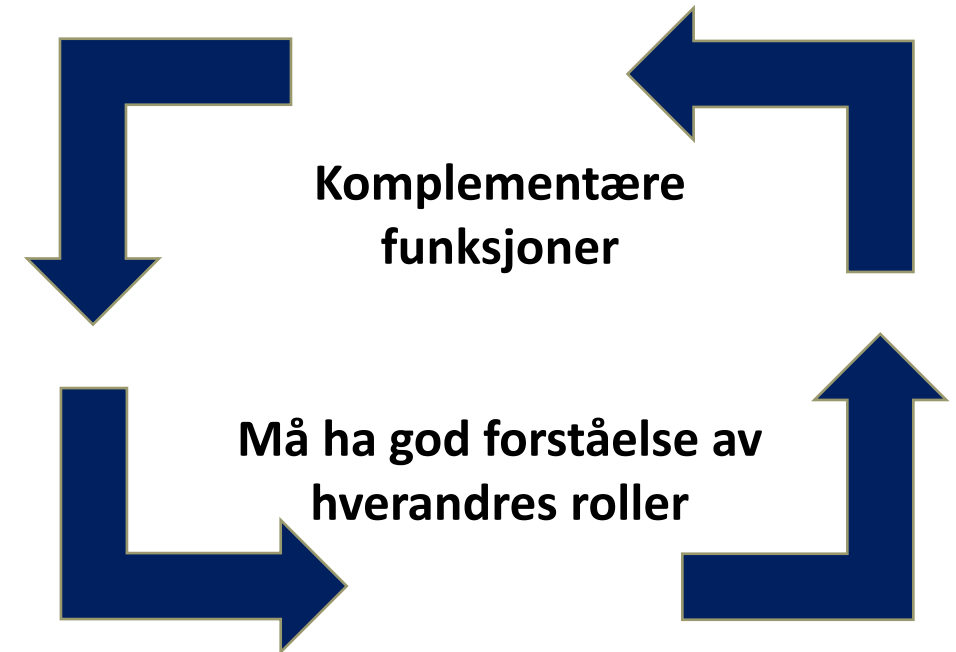
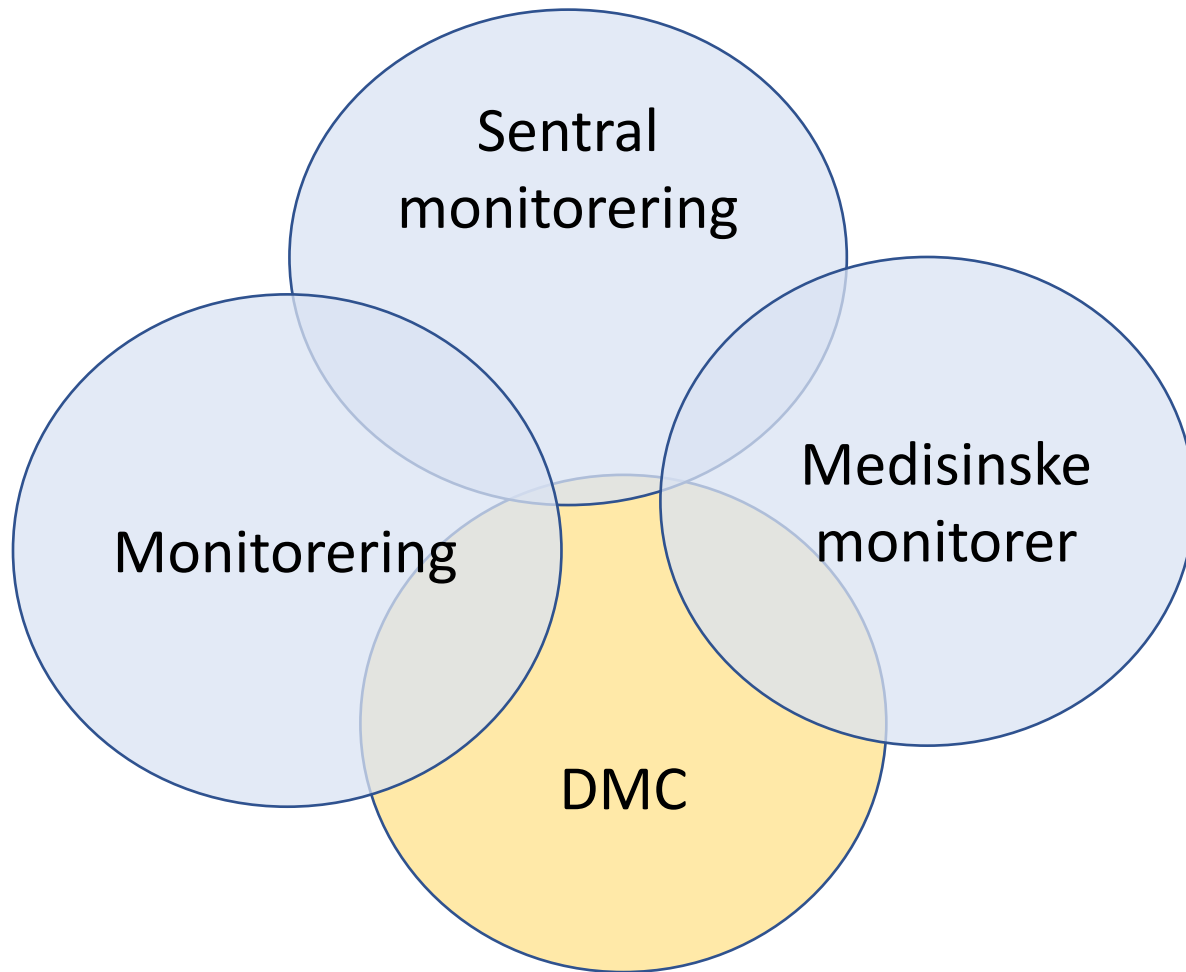
|              |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1. Januar    | 1.1 <u>Monitorering</u><br>1.2 TMC<br>1.3 Sikkerhetsrapportering til firmaene                                                                                                                                                                                             |                                                         |
| 2. Februar   | 2.1 DM: Utlevering av filer til DMC<br>2.2 DMC-møte<br>2.3 TMC<br>2.4 TPC<br>2.5 Sikkerhetsrapportering til firmaene                                                                                                                                                      |                                                         |
| 3. Mars      | 3.1 <u>Årsrapportering</u><br>3.2 Vurdere samlede protokoll avvik<br>3.3 Revidering av risikovurdering<br>3.4 Revidering PDHP<br>3.5 TMC<br>3.6 SAB inviteres til TSC-møtet<br>3.7 TSC-møte<br>3.8 Sikkerhetsrapportering til firmaene<br>3.9 Oppdatere clinicaltrial.gov | 3.2 Ev. be om data fra eCRF                             |
| 4. April     | 4.1 TMC<br>4.2 Sikkerhetsrapportering til firmaene<br>4.3 Nyhetsbrev                                                                                                                                                                                                      |                                                         |
| 5. Mai       | 5.1 TMC<br>5.2 Sikkerhetsrapportering til firmaene                                                                                                                                                                                                                        |                                                         |
| 6. Juni      | 6.1 TMC<br>6.2 Sikkerhetsrapportering til firmaene                                                                                                                                                                                                                        |                                                         |
| 7. Juli      | 7.1 Sikkerhetsrapportering til firmaene                                                                                                                                                                                                                                   |                                                         |
| 8. August    | 8.1 DMC-møte<br>8.2 TMC<br>8.3 TPC<br>8.4 Sikkerhetsrapportering til firmaene<br>8.5 Nyhetsbrev                                                                                                                                                                           |                                                         |
| 9. September | 9.1 TSC-møte<br>9.2 TMC<br>9.3 Sikkerhetsrapportering til firmaene                                                                                                                                                                                                        |                                                         |
| 10. Oktober  | 10.1 TMC<br>10.2 Sikkerhetsrapportering<br>10.3 Oppdatere clinicaltrial.gov                                                                                                                                                                                               | Revidering                                              |
| 11. November | 11.1 TMC<br>11.2 Sikkerhetsrapportering til firmaene                                                                                                                                                                                                                      |                                                         |
| 12. Desember | 12.1 Forsikring<br>12.2 TMC<br>12.3 Sikkerhetsrapportering<br>12.4 Nyhetsbrev                                                                                                                                                                                             | Sjekke at total pasienter i forsikring versus inklusjon |

## KOMMUNIKASJONSPLAN:

- Nytt legemiddel**
  - Orienterer TMC, TSC, sykehusapotekene, CMS, industripartnere og DRUP-nettverk, CONNECT, om at nytt legemiddel er inkludert.
  - Studieteamet vurderer om det trengs ny avtale.
  - Studieteamet igangsetter arbeidet med å utarbeide nytt DSA og samtykke.
  - Studieteamet sender forslag til DSA til firma om nødvendig
  - Studieteamet sender utkast DSA til sykehusapotekene
  - Studieteamet sender utkast DSA og samtykke til relevante myndigheter
  - Studieteamet sjekker med DM om at eCRF er kompatibel med nytt legemiddel
  - Godkjenningsbrev og godkjent DSA og samtykke sendes til TMC, TSC, apotekene, CMS, Sentrene, industripartnere, DRUP-Nettverk, CONNECT.
  - Endringene loggføres
  - Oppdatere informasjon i clinicaltrials.gov og spesialisthelsetjenesten
- Ny industripartner/avtale**
  - Studieteamet orienterer TMC og sykehusapotekene om intensjon om å inngå avtale med nytt firma
  - Studieteamet igangsetter arbeidet med DSA og samtykke.
  - Studieteamet sender avtaleforslaget til Margrethe og sykehusapotekene
  - Studieteamet oppsummerer rapporteringskravene fra firma og informerer de involverte (f.eks. DM)
  - Åslaug Helland underskriver avtalen
  - Studieteamet orienterer TMC, TSC, sykehusapotekene, CMS, sentre, industripartnere, DRUP-nettverk, økonomiansvarlig og CONNECT.
- Oppdatering av hovedprotokoll**
  - Studieteamet gjør ikke-vesentlige endringer i protokollen
  - Studieteamet forankrer vesentlige endringer i protokollen i TMC
  - Endringene loggføres
  - Studieteamet vurderer kompatibilitet med monitoreringsplan, eCRF og samtykke.
  - Studieteamet informerer TSC, sentrene, sykehusapotekene, industripartnere
  - Studieteamet sender protokollendring til relevant myndighet om nødvendig.
  - Eventuelt vedtak for relevant myndighet sendes ut til sentrene, TMC og sykehusapotekene og industripartnere



# Kvalitetskontroll



# Kvalitetskontroll - monitoreringsplan

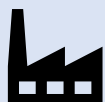


Hvor skal man monitorere?

Studiesenter

Apotek

Laboratorium / radiologisk enhet



Hvordan og hvor ofte?

On-site

Off-site

Sentral monitorering



Hva skal monitoreres?

Dokumentasjon og signerte samtykker

Riktige pasienter inkludert

Endepunkt- og sikkerhetsdata

Håndtering av studiemedisin



# Sponsor

|       |                                                        |                                      |
|-------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 12.00 | ✓ Roller og ansvar<br>✓ Planlegging                    | Cecilie Lennertzen                   |
| 12.30 | ✓ Protokoll                                            | Bjørn Solvang                        |
| 12.45 | ✓ Kvalitetsstyring                                     | Mari Wildhagen                       |
| 13.10 | Pause - Kaffe/Te m.m.                                  |                                      |
| 13.20 | ✓ Myndigheter:<br>○ DMP<br>○ REK KULMU                 | Ingvild Aaløkken<br>Marianne Carson  |
| 14.30 | Pause                                                  |                                      |
| 14.40 | ✓ <u>Annen formalisering</u><br>✓ <u>Dokumentasjon</u> | Bjørn Solvang                        |
| 14.50 | ✓ Datahåndtering                                       | Inger Tvenning                       |
| 15.15 | ✓ Gjennomføring<br>✓ Avslutning                        | Cecilie Lennertzen<br>Mari Wildhagen |
| 16.00 | Slutt                                                  |                                      |

|         |       |                                                        |                                         |
|---------|-------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Sponsor | 12.00 | ✓ Roller og ansvar<br>✓ Planlegging                    | Cecilie Lennertzen                      |
|         | 12.30 | ✓ Protokoll                                            | Bjørn Solvang                           |
|         | 12.45 | ✓ Kvalitetsstyring                                     | Mari Wildhagen                          |
|         | 13.10 | Pause - Kaffe/Te m.m.                                  |                                         |
|         | 13.20 | ✓ Myndigheter:<br>○ DMP<br>○ REK KULMU                 | Kristina Berg Loryik<br>Marianne Carson |
|         | 14.30 | Pause                                                  |                                         |
|         | 14.40 | ✓ <u>Annen formalisering</u><br>✓ <u>Dokumentasjon</u> | Bjørn Solvang                           |
|         | 14.50 | ✓ Datahåndtering                                       | Inger Tvenning                          |
|         | 15.15 | ✓ Gjennomføring<br>✓ Avslutning                        | Cecilie Lennertzen<br>Mari Wildhagen    |
|         | 16.00 | Slutt                                                  |                                         |

**Annen formalisering**  
**Vi starter igjen kl.**  
**14:40😊**



# Andre instanser



## Følg foretakets retningslinjer for personvern og informasjonssikkerhet

F.eks. for OUS:

1. Fyll ut [Melding til Personvernleder](#).

- Må vurdere om det trengs en Data Protection Impact Assessment (DPIA), enten
  - Egenerklæring på at det ikke trengs eller
  - Fylle ut en DPIA
- Prosjektet må være tilrådt av Personvernombudet før oppstart

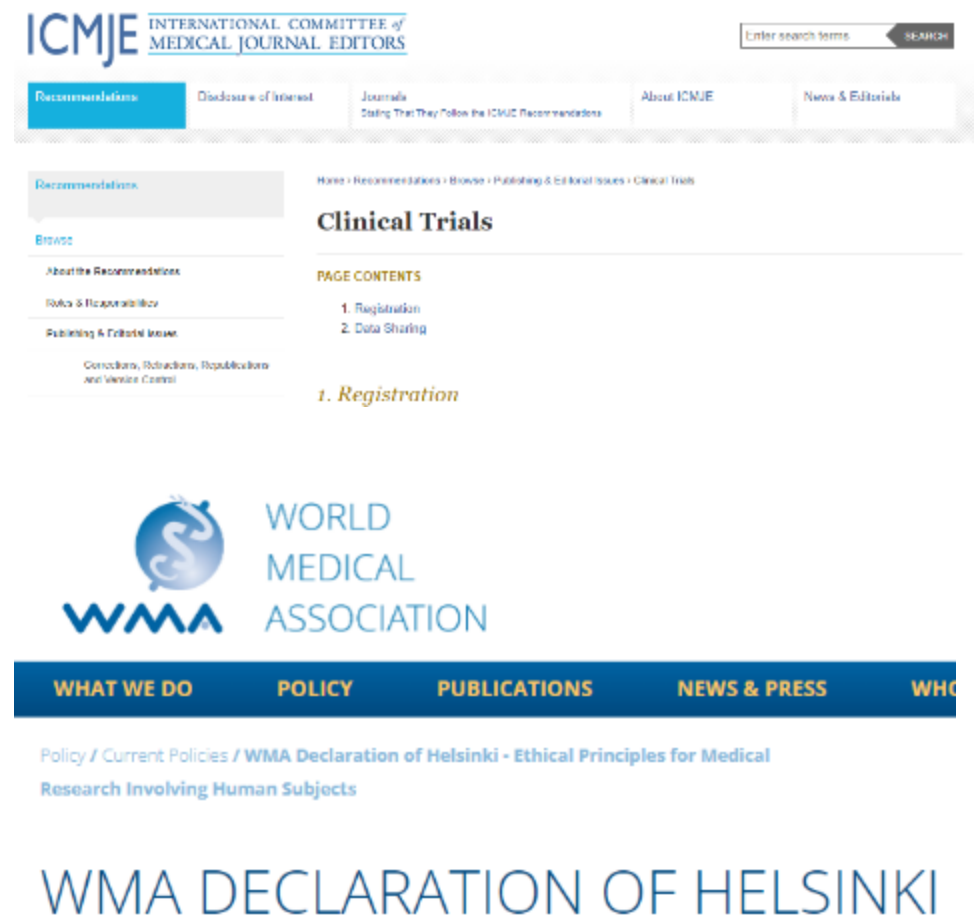
2. Be Sykehuspartner opprette studiespesifikk mappe for lagring av sensitiv informasjon hvis ønskelig

# Registrering i offentlig godkjent database

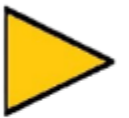
Studien må være registrert innen **første pasient inkluderes.**

CTIS er en godkjent dataleverandør til WHO.

Når en utprøving er godkjent i CTIS vil den automatisk bli gjort offentlig tilgjengelig.



# Spesialisthelsetjenestens hjemmesider



Roles and  
Responsibilities

*Alle kliniske behandlings- og rehabiliteringsstudier som kan påvirke pasientforløpet til forskningsdeltakerne*

**For OUS, 3 meldinger til [post.kommunikasjon@ous-hf.no](mailto:post.kommunikasjon@ous-hf.no) :**

**1**

**Når studien er åpen for  
inkludering**

**2**

**Når inkludering er ferdig**

**3**

**Når studien er avsluttet**



# Spesialisthelsetjenesten/Helsenorge.no

## Spesialisthelsetjenesten

## Helsenorge

### 2. BEHANDLING

Eggstokkreft behandles vanligvis primært med operasjon, oftest i kombinasjon med cellegift. Hvilket stadium sykdommen er på vil avgjøre hvilken behandlingsmetode som velges. I noen tilfeller vil en operasjon være nok, men for de fleste vil det være et lengre behandlingsforløp.

- Operasjon
- Cellegiftbehandling
- Hormonbehandling
- Andre behandlingsmetoder

### Relevante kliniske studier

1 klinisk studie er åpen for rekruttering. Sammen med legen din kan du vurdere om en klinisk studie er aktuelt for deg.

[Eggstokkreft: Immunterapi sammen med kjemoterapi og Avastin](#)

→ Les mer om kliniske studier

### Kliniske studier

Helsenorge.no jobber med en ny oversikt over kliniske studier i samarbeid med sykehusene, og studiene finner du også på deres nettsider.



#### Hva er kliniske studier?

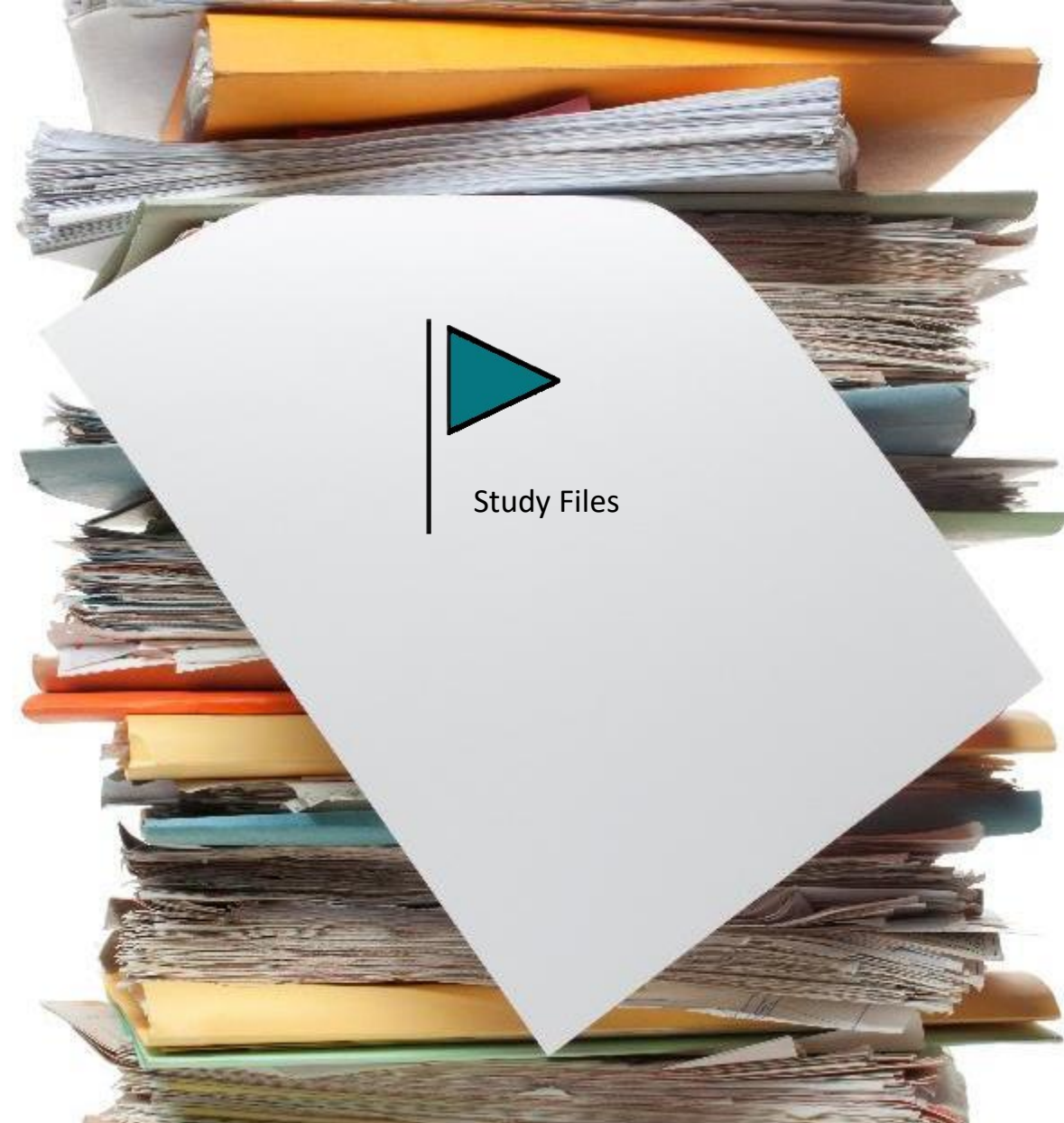
Kliniske studier, eller utprøvede behandling, er forskning på effekten av nye legemidler eller nye behandlingsmetoder.

#### Vilkår og rettigheter ved deltakelse i kliniske studier

Deltar du i en klinisk studie, har du blant annet rett til å trekke deg og få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert på deg.

|                        |                        |                   |                   |
|------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| Blod                   | I hjerneslag           | I hjerte og kar   | I hud             |
| Infeksjon              | Kreft                  | Medfødte lidelser | Mental helse      |
| Munnhule, mage og tarm | Muskulatur og skjelett | Nevrologisk       | Skader og ulykker |

# Dokumentasjon



# Essensielle dokumenter



Sponsor  
Trial Master file (TMF)



Hovedutprøver  
Investigator site file (ISF)

Før

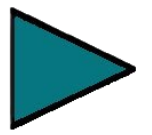
Under

Etter

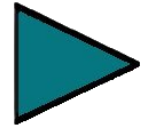
**Og da skal alt være  
klart for oppstart**



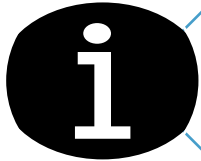
# Oppstartsmøte og initiering



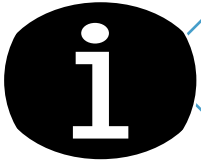
Start-up Meeting  
Agenda



Training and  
Qualifications



Agenda



Viktig å dokumentere opplæring, bruk signaturliste



Studiegruppens oppstartsmøte og monitors  
initieringsbesøk kan slås sammen hvis det er en  
enkeltsenterstudie



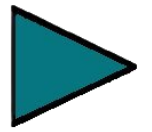
Studien kan starte på et senter når avvik i monitors  
initieringsrapport er lukket.



# Datahåndtering



# ICH GCP E6(R3) og datahåndtering



Data Management  
Plan

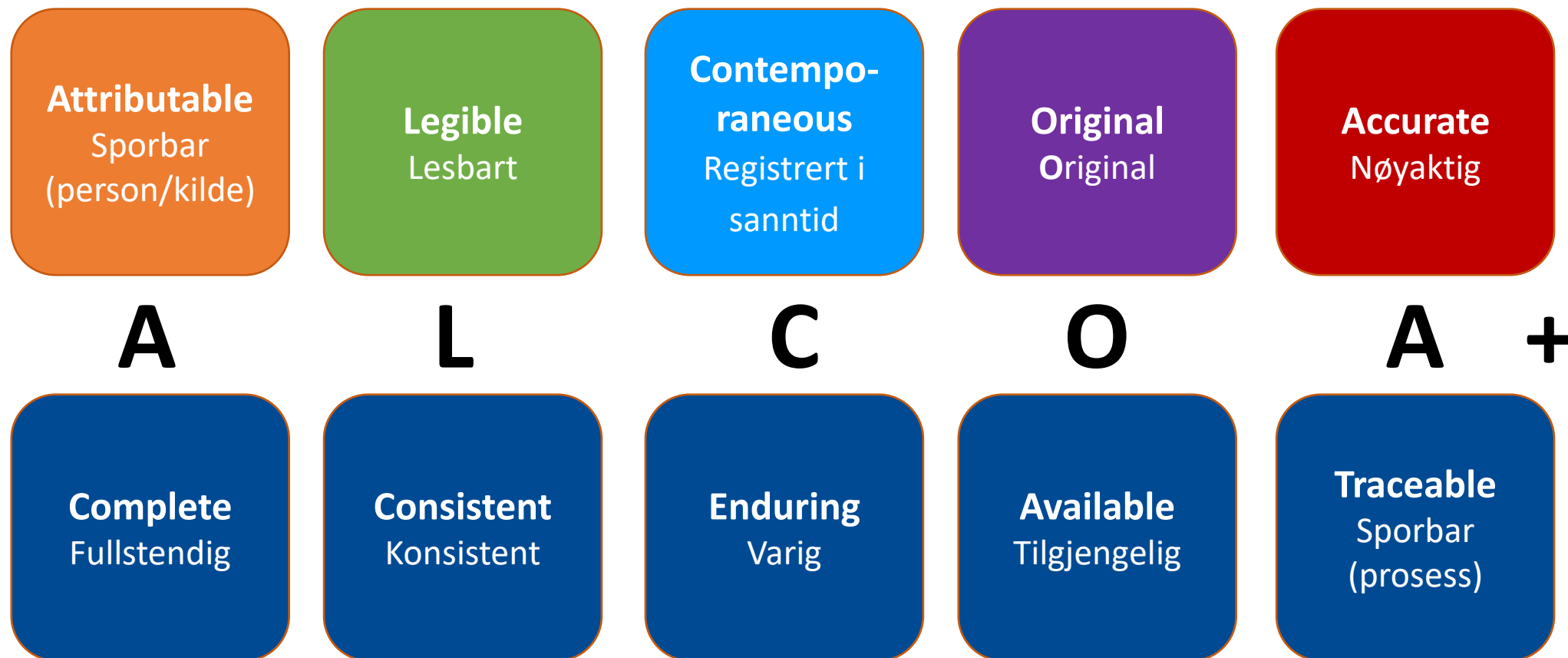
**Kvalitet og integritet**

**Oversikt og datastyring**

**Personvern og informasjonssikkerhet**



# Dataintegritet ≠ datakvalitet



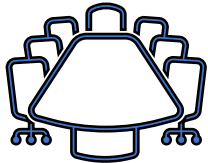
# Quality by Design (QbD) i datahåndtering



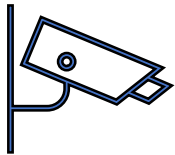
Identifisering av kritiske kvalitetsfaktorer



Risikovurdering og –styring



Involvering av interessenter



Kontinuerlig overvåking og forbedring

# Indikatorer og toleranseverdier for kvalitet

## Key Risk Indicators - spesielle faktorer for den enkelte studie

- Hva er kritisk i denne spesifikke studien?
- F.eks. antall «**Withdrawals (WD)**» og så definere QTL (Quality Tolerance limit) for denne indikatoren. Parameteren kan være **#WD**, **#WD/# included participant** eller **#WD/# participant visits**

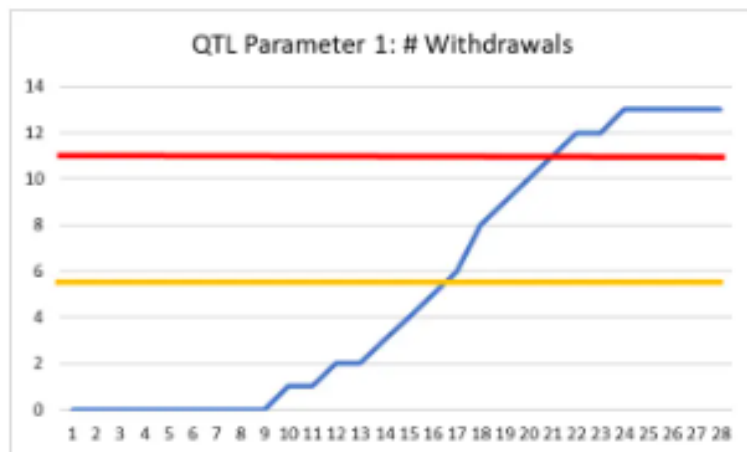


Figure 2a

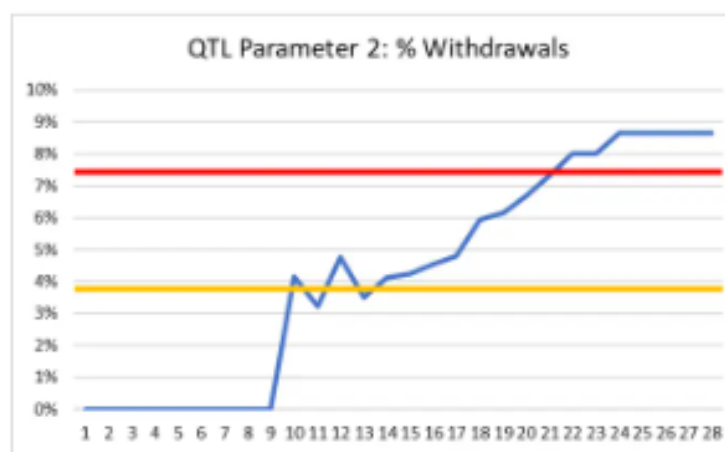
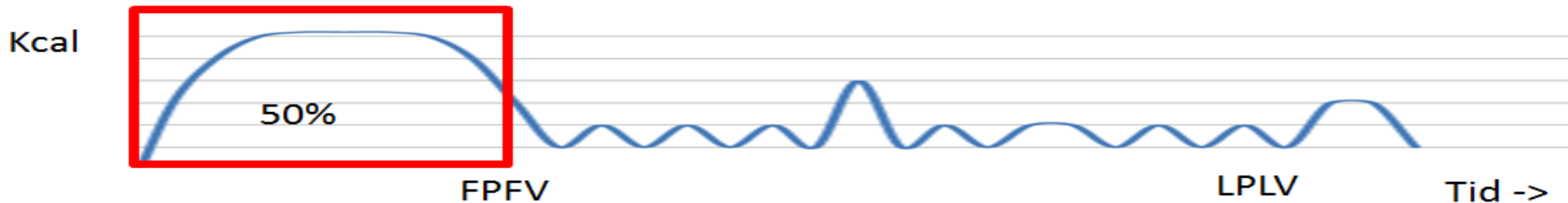
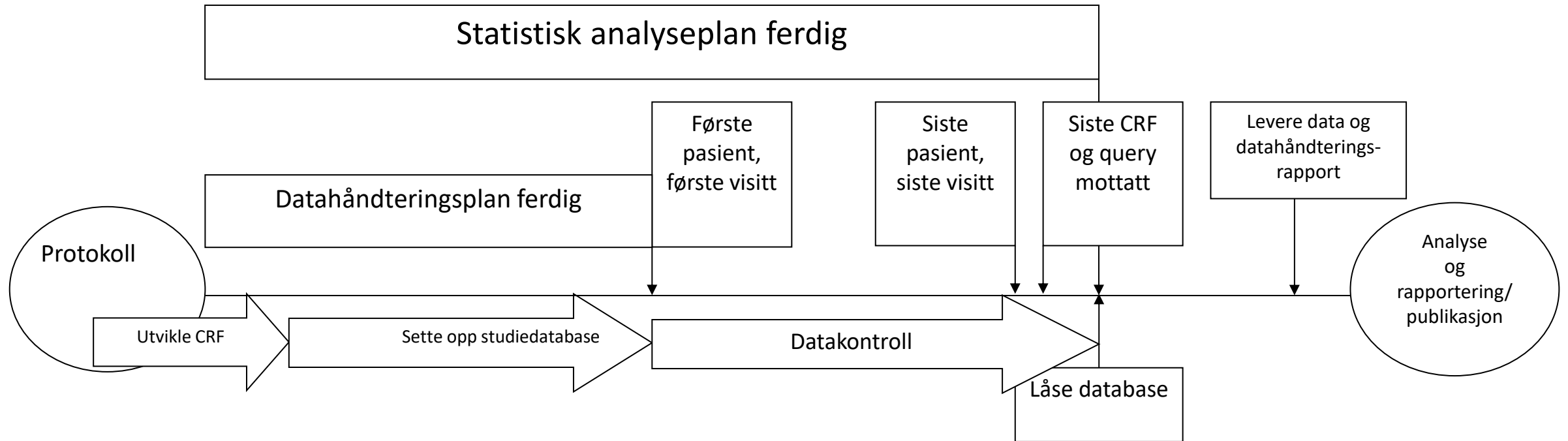


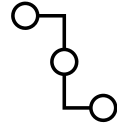
Figure 2b

[Defining Quality Tolerance Limits and Key Risk Indicators that Detect Risks in a Timely Manner: Reflections from Early Adopters on Emerging Best Practices \(Part 3\) \(appliedclinicaltrials.com\)](#)

# Proessen i studien



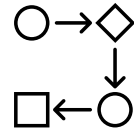
# Protokoll fra datahåndterers perspektiv



Sammenstilt hensikt, endepunkter og målinger



Planlagt datahåndtering inkludert sikring av datakvalitet



Definerte datakilder og oversikt over dataflyten



Schedule of Activities (SoA)



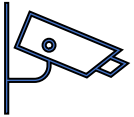
Statistikk: Randomisering, blinding/avblinding, analysepopulasjoner, interimanalyser, statistisk analyse

# Hva er studiedata?

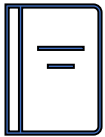
Studiedataene skal inneholde nødvendig informasjon for



å utføre den statistiske analysen spesifisert i protokollen og statistisk analyseplan



å overvåke deltakerens sikkerhet



å gjennomføre studien i henhold til protokoll



å sikre dataintegritet og datakvalitet

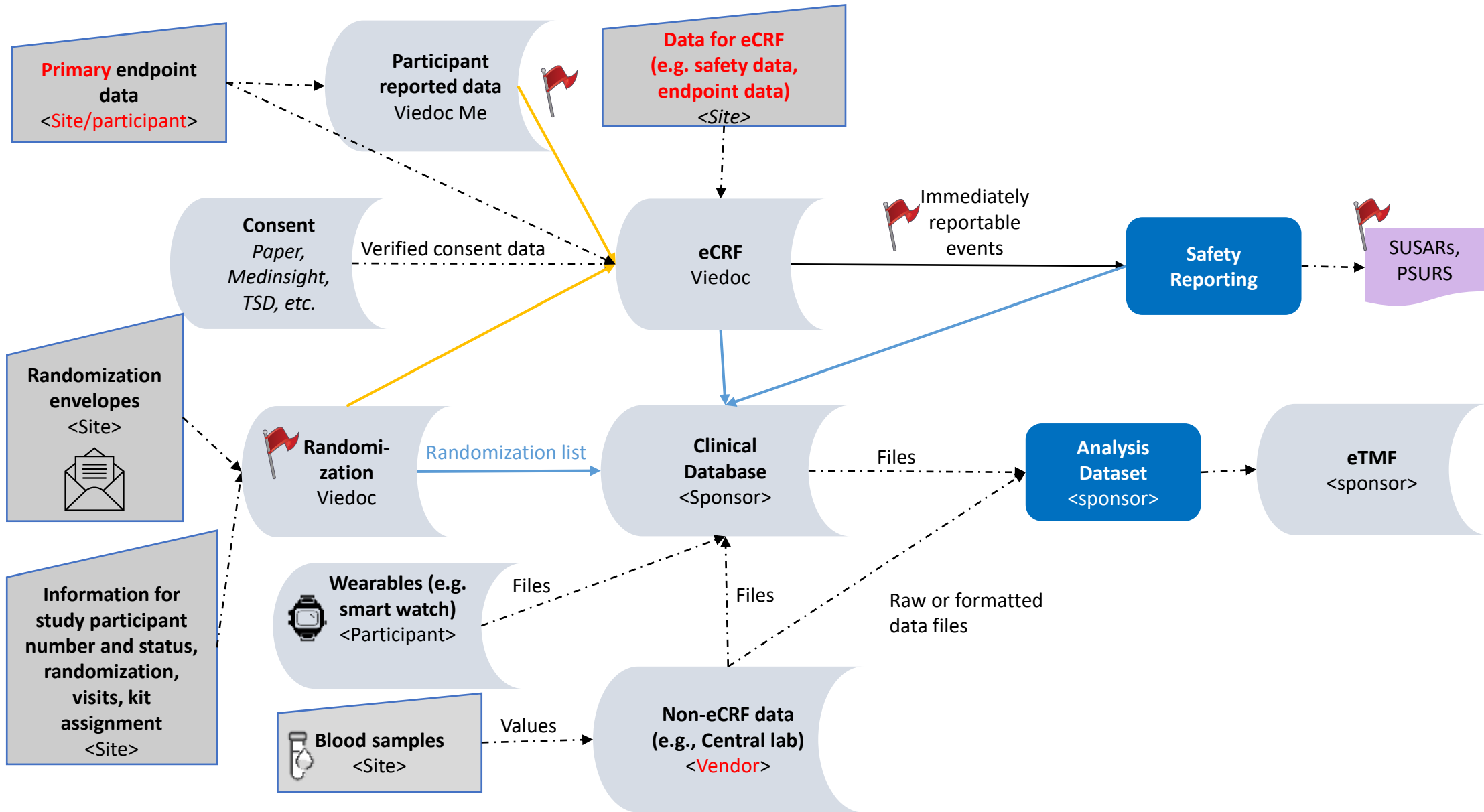
# Flere typer av studiedata

Data generert / rapportert **spesifikt for studien** (primær datainnsamling / aktive data) via

- eCRFer
- Laboratoriemålinger
- Elektronisk pasientrapporterte utfall PRO/PROM
- Mobile / digitale verktøy

Data hentet fra kilder **utenfor studien** (sekundær databruk / passive data) via

- Tidligere kliniske studier
- Nasjonale registre som dødsårsaksregistret og reseptregisteret
- Sykdomsregistre som kreftregisteret
- Medisinske og administrative journaler fra rutinemessig medisinsk praksis



NOTE: This diagram is an example that must be adapted based on the sponsor's processes and the study needs

# ICH E6 (R3) Annex 1 *Data Governance*



Sikre blinding

Elementer i dataenes livssyklus

Elektroniske systemer

# Sikre blindingen

Å opprettholde integriteten til blindingen er viktig spesielt når det gjelder:

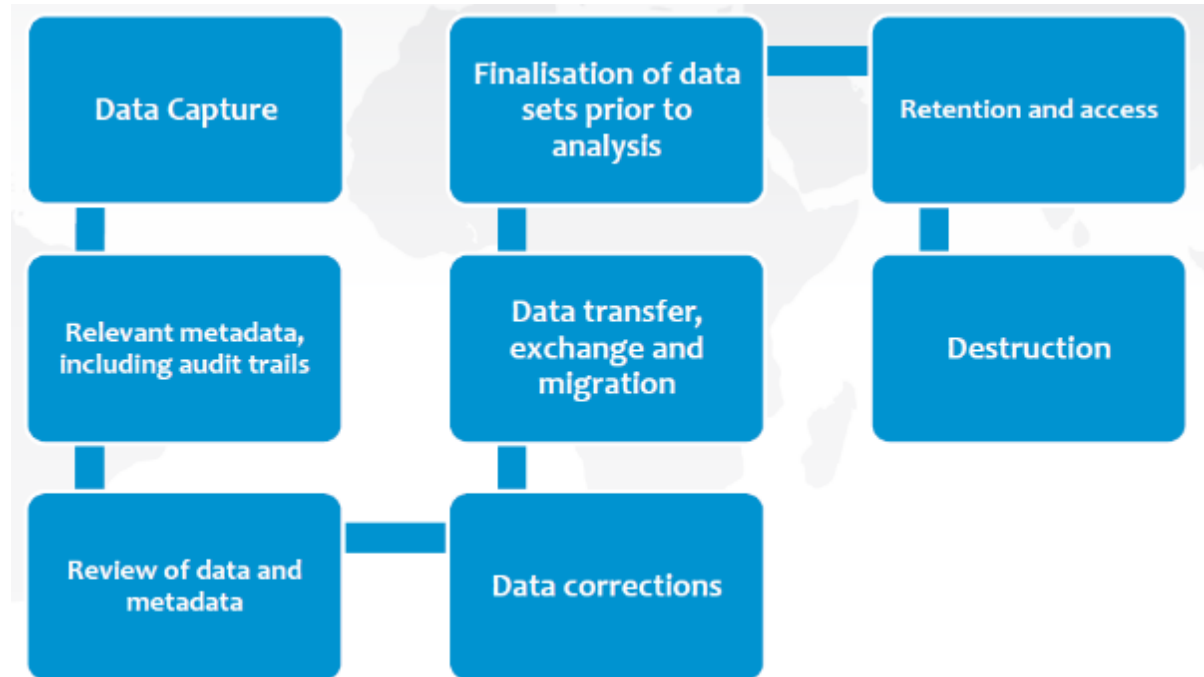
- ✓ Datafangstsystemer
- ✓ Administrasjon av brukerkontoer og tilganger
- ✓ Delegering av oppgaver med hensyn til datahåndtering
- ✓ Dataoverføringer
- ✓ Databasegjennomgang før planlagt avblinding
- ✓ Statistisk analyse i alle stadier av en studie

Risiko for avblinding bør være del av studiens risikovurdering



# Elementer i dataenes livssyklus

Det bør etableres prosedyrer for å dekke hele datalivssyklusen.



Noen aktiviteter kan foregå i en annen rekkefølge eller parallelt, avhengig av studiedesignet.  
Dataflyt og data livssyklus bør beskrives i protokoll

[Microsoft PowerPoint - ICH\\_E6\(R3\)\\_Step 4\\_Presentation\\_2025\\_0123.pptx](#)

# Elektroniske systemer og oversikt

Gjelder de som er ansvarlige i studien, både sponsor og utprøver

For sentret: [The eSOURCE-READINESS ASSESSMENT TOOL \(eSRA\)](#)

- Journal, Lab. systemer, Investigator Site File (ISF)

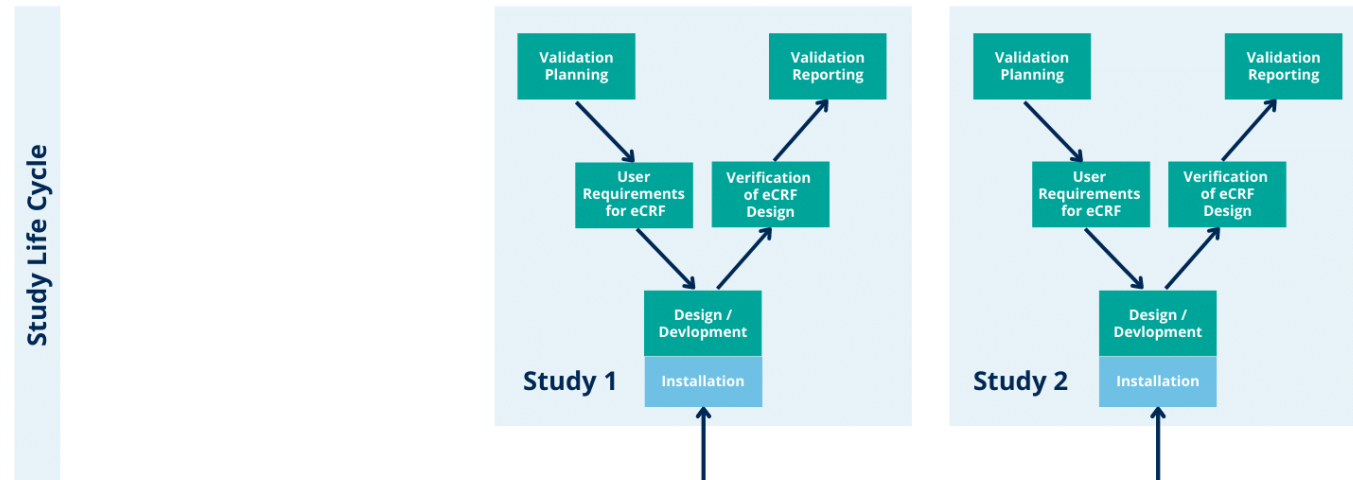
For datafangstverktøy: [eCF-Requirements-PR2023-Public-Release-V3](#)

- Dette kan være eCRF, div. apper som samler inn og sammenfatter data

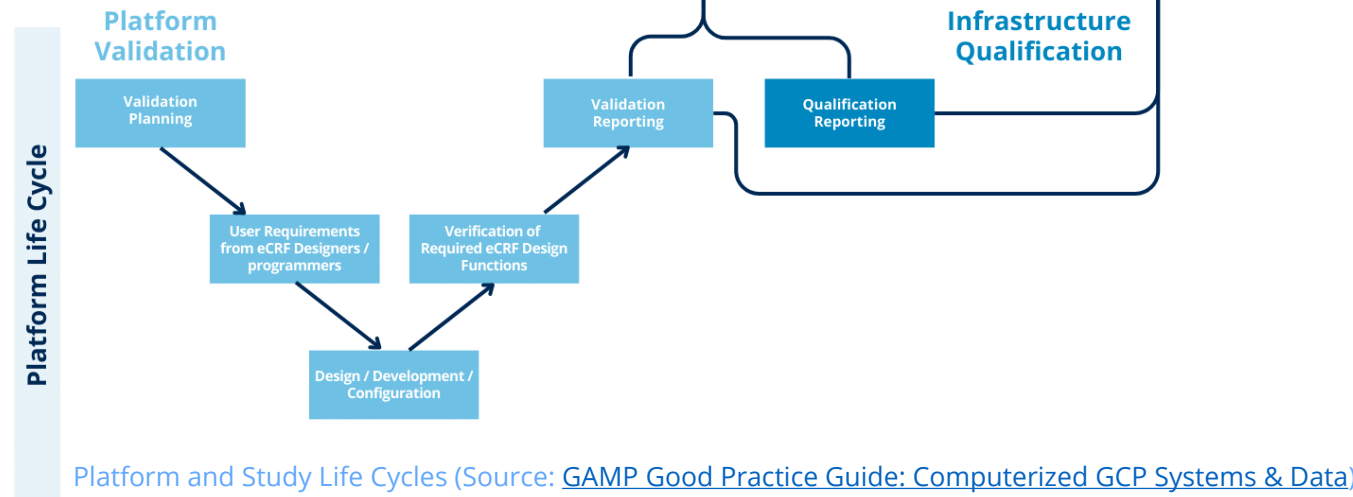
# Validering av eCRF, det er flere nivåer

Studie nivå

## Study Validation



Leverandør /  
system nivå



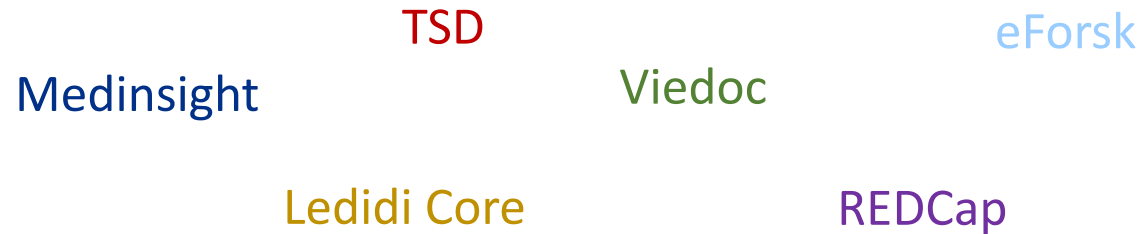
Krav til sponsor om å  
validerer de  
studiespesifikke  
datafangstverktøyene,  
inkludert eCRFen

Krav til at sponsor  
skal validere kjenne  
leverandørens  
kvalitetssystem /  
system life cycle

Platform and Study Life Cycles (Source: [GAMP Good Practice Guide: Computerized GCP Systems & Data](#))

# Datafangstløsninger

Hva er de godkjente datafangstløsningene hos deg?



Tilgjengelige datafangstløsninger ved OUS og HSØ:

<https://www.oslo-universitetssykehus.no/forskningsstotte/registerstotte/valg-av-registerlosning/> -

NorCRIN, verktøy for datainnsamling:

<https://norcrin.fnsp.nhn.no/planlegger-du-klinisk-studie/>

Hvilken datafangstløsning passer din studie?

- ✓ Regulatoriske krav
- ✓ Kompleksitet
- ✓ Funksjonalitet



# Prosedyrer for bruk av elektroniske systemer

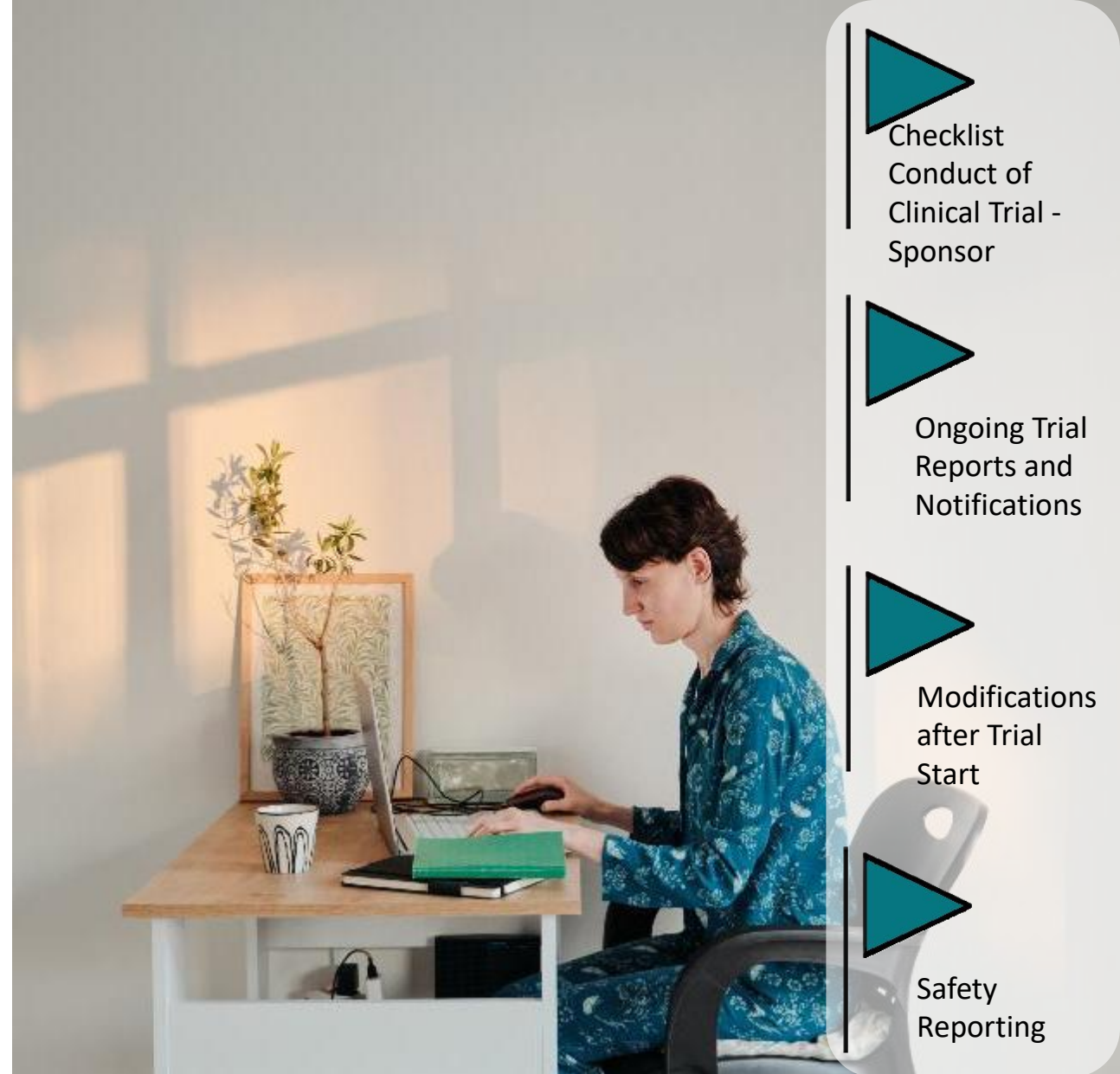
Definere hvilke prosedyrer som skal brukes for elektroniske systemer og datahåndtering

- ✓ Prosedyrer inkluderer også templat, f.eks. datahåndteringsplan
- ✓ Tilpasses deres studie, systemer og prosesser
- ✓ Se Metodebok.no / [Data Management](#)
- ✓ Se OUS eHåndboken: [eHåndbok - Forskningsstøtte for kliniske studier](#)

Man skal sikre at de som bruker systemene har fått tilstrekkelig opplæring

# Gjennomføring

Og ansvar for overvåking av studien



# Husk årshjulet og kommunikasjonsplanen



# Komitémøter og avtaler

- Sørge for at møter blir arrangert og følger plan/charter
- Alle møter må referatføres
- Avtaler med f.eks. industri, eksterne tjenesteleverandører må etterleves.

# Den daglige driften

**Koordinerende utprøver, prosjektkoordinator m.fl.**



- ✓ Hvordan går det med inklusjonen?
- ✓ Er sentrene flinke til å fylle ut CRF?
- ✓ Er alle rapporterte avvik vurdert og håndtert?
- ✓ Har alle sentrene alt de trenger?
- ✓ Er det planer om bytte av personell?
- ✓ Er monitoreringsrapportene vurdert?
- ✓ Er datakontroller/sentral monitorering vurdert?

# Vurdere status med jevne mellomrom

- ✓ Bør risikovurderingen gjentas?
- ✓ Bør monitoreringsplanen endres?
- ✓ Bør protokollen, informasjonsskrivet, annet endres?
- ✓ Er det noe som må meldes eller godkjennes av myndigheter?
- ✓ Bør Specialisthelsetjenesten/HelseNorge.no oppdateres fordi inklusjonen er avsluttet?



# Endringer

**Alle vesentlige endringer, definert i [Q&A](#), skal godkjennes av myndigheter før de kan implementeres**

Alle endringer som er nødvendig for at myndigheter skal kunne overvåke utprøvingen skal sendes inn

Andre endringer skal dokumenteres. Sendes inn med første vesentlige endring

# Rapportering

|                                                                                                  | FRIST                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Tilbaketrekning av søknad</b>                                                                 | Når som helst                                             |
| <b>«Start of trial» i hvert land</b>                                                             | Innen 15 dager                                            |
| <b>Første studiebesøk i hvert land</b>                                                           | Innen 15 dager                                            |
| <b>Sponsors midlertidig stopp eller tidlig avslutning grunnet sikkerhet, eller andre grunner</b> | Innen 15 dager                                            |
| <b>SUSARs</b>                                                                                    | Innen 7 dager (livstruende/død)<br>Innen 15 dager (andre) |
| <b>Restart etter midlertidig stopp grunnet sikkerhet</b>                                         | Innen 15 dager etter «restart»                            |

# Rapportering

|                                                                  | FRIST                                                               |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Rapportering av alvorlige avvik (serious breaches)</b>        | <b>Ikke senere enn 7 dager etter man er klar over avviket</b>       |
| Uventede hendelser (unexpected events) som påvirker nytte-risiko | Ikke senere enn 15 dager etter at man har blitt klar over hendelsen |
| Alvorlige sikkerhetstiltak (Urgent safety measures)              | <b>Ikke senere enn 7 dager etter man har gjort tiltaket</b>         |
| <b>Alle inspeksjonsrapporter fra 3. land</b>                     | <b>When applicable</b>                                              |
| Årsrapport (simplified ASR/DSUR)                                 | Som oftest ett år etter godkjenning i CTIS                          |
| <b>Oppdatering av Investigator's brochure /SmPC</b>              |                                                                     |

# SUSAR-rapportering i akademiske studier der sponsor er i Norge

- Hvis sponsor er en institusjon i Helse Sør-Øst eller Helse Nord, sende SUSARs til SUSAR@ous-hf.no
- Helse Vest og Helse Midt sender SUSARs til SUSAR@Helse-Bergen

Faktureres studien eller institusjonen

Det må foreligge en databehandleravtale mellom SUSAR-senter og sponsor,

Se [SUSAR rapportering for legemiddelutprøvinger– bistand fra NorCRIN partner](#)

# Årsrapport

|                              | <b>Simplified Annual Safety Report</b> | <b>Development Safety Update Report (DSUR)</b> |
|------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Status                       | Markedsførte legemidler                | Legemidler uten markedsføringstillatelse       |
| Reference Safety Information | Preparatomtale (SmPC)                  | Investigator's Brochure (IB)                   |
| Starttidspunkt               | Første godkjenning av studien          | Starttidspunkt; fra internasjonal fødselsdag   |

60 dager etter årlig rapporteringsperiode

# Sikkerhetsvurdering i årsrapporten



SUSARs/SSARs



Alvorlige hendelser forbundet med studieprosedyrer



Manglende effekt av et utprøvningspreparat for en livstruende sykdom



Nye funn fra dyrestudier



At andre studier med samme utprøvningspreparat er blitt stoppet



Anbefaling fra sikkerhetskomité (DMC)

# Dialog mellom medical monitor, koordinerende utprøver, og datahåndterer

- ✓ Datahåndterer koder og henter ut lister
- ✓ Det er viktig at koordinerende utprøver alltid er oppdatert på endring i nytte/risikovurdering for pasientene
- ✓ Det er nyttig om koordinerende utprøver og medical monitor samkjører enkelte prosesser:
  - ✓ Risikovurdering av hele studien
  - ✓ Ev. viktige komitémøter (f.eks. DMC)
  - ✓ Årsrapportering

# Sponsors informasjon til utprøvere

**Utprøvere skal ha informasjon om SUSAR:**

-i form av lister

-blindet

-periodisk avhengig av type forskning,  
mengde SUSAR, sikkerhetsprofil til  
utprøvningspreparat

-med vurdering av nåværende sikkerhetsprofil



# Koordinering av databaselukking

(siste etappe i gjennomføringsfasen)



# Databaselukking planlegges

- ✓ Ca. 6 måneder i forkant
- ✓ Helst stedlig møte med
  - Studiegruppen,
  - Datahåndterer(e),
  - Monitor(er),
  - Statistiker
- ✓ Hensikten med møtet:
  - Lage en plan for låseprosessen med datoer og ansvarsfordeling



# Hva skal avklares?

## Monitorering

- Dato avslutningsbesøk
- Noe spesielt som skal sjekkes?

## Datahåndtering

- Samle protokollavvik
- Status for medisinsk koding
- Når skal studiegruppen/statistiker ha data? I hvilken form?
- Dato for siste datakontroller

## Statistikk

- Definere analysepopulasjoner
- Dato for statistisk analyseplan
- Dato for oversendelse av skript (mock report)
- Dato for endelig rapport

## Studiegruppen

- Informere sentrene i forkant av siste monitoreringsbesøk om alt som skal være på plass og tidsfrister frem til databaselukk
- Godkjenne koding, skript osv.

# Et eksempel

## Study X - database lock plan

SG: study group, STAT: statistician, MON: monitor, DM: data manager

| Activity                                          | Due Date                                 | Comment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Responsible    |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Define per protocol criteria                      | 30.09.2022                               | Per protocol criteria should be defined including which concomitant drugs disqualify (SG should preferably refer to ATC levels so that DM can use the information for future drugs). SG will write down the criteria and send them to STAT and DM for review/confirmation of understanding.                                                                             | SG --> STAT/DM |
| Draft SAP                                         | 31.10.2022                               | STAT writes a first draft by 31.10.2022.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | STAT --> SG    |
| Email to sites                                    | 30.09.2022,<br>30.11.2022,<br>02.01.2023 | Send email to relevant sites before the close-out monitoring visit, see dates below.<br>Points to consider are:<br>- ensure all data have been entered into the CRF and that all forms in the CRF have been signed (see guidance from DM)<br>- the sites will have 1 week for answering queries from the monitors<br>- ongoing SAEs should be closed (see list from DM) | SG --> sites   |
| Drammen Patient Last Visit (36 mo. visit)         | 06.07.2022                               | MON in October                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MON1           |
| Bærum Patient Last Visit (36 mo. visit)           | 22.04.2022                               | MON in October                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MON1           |
| AHUS Patient Last Visit (36 mo. visit)            | 27.05.2022                               | MON in October                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MON2           |
| Monitoring visits completed                       | 31.01.2023                               | All queries concerning data in the CRF must be resolved within 1 week after the monitoring visit.                                                                                                                                                                                                                                                                       | MON            |
| Data Entry completed                              | 31.01.2023                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sites          |
| Approval of mock report                           | 31.01.2023                               | STAT will send the mock in Dec 2022. SG will define the outcomes of interest for further papers.                                                                                                                                                                                                                                                                        | STAT --> SG    |
| Medical coding completed                          | 10.02.2023                               | DM sends a draft to SG for approval                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | DM --> SG      |
| Protocol deviations                               | 10.02.2023                               | DM will consider if there any new concomitant drugs which might affect qualification to the per protocol analysis and ask SG for assistance if needed                                                                                                                                                                                                                   | DM --> SG      |
| Access to all protocol deviations                 | 10.02.2023                               | SG will send a finale list of protocol deviations to STAT/DM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SG --> STAT/DM |
| All data management queries resolved              | 17.02.2023                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sites          |
| Medical coding approved by medical monitor        | 17.02.2023                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SG --> DM      |
| Sign all data                                     | 17.02.2023                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sites          |
| Sign SAP (including population allocation)        | 17.02.2023                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | STAT --> SG    |
| Database lock (all data)                          | 28.02.2023                               | Signature of Database Lock form and Data Handling Report. DM informs everybody about database lock performed.                                                                                                                                                                                                                                                           | DM             |
| Statistician downloads study data                 | 28.02.2023                               | STAT downloads the data from Viedoc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | STAT           |
| Population allocation list                        | 03.03.2023                               | STAT sends an email to SG with the numbers of patients excluded based on the different criteria disqualifying from per protocol analysis.                                                                                                                                                                                                                               | STAT --> SG    |
| Results for first paper to the study group        | 10.03.2023                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | STAT --> SG    |
| Discussion about transfer of the rest of the data | 01.03.2023                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | STAT/SG        |

# Avslutning og arkivering



Completion,  
Reporting and  
Archiving

Checklist  
Completion of  
Clinical Trial  
Sponsor

# Rapportering

|                                                                   | <b>FRIST</b>                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rekrutteringsslutt (i hvert land)</b>                          | Innen 15 dager                                                         |
| <b>Rekrutteringsslutt i EØS</b>                                   | Innen 15 dager                                                         |
| <b>Rekrutteringsslutt i alle land</b>                             | Innen 15 dager                                                         |
| <b>Resultater (for fagpersoner) og resultater for legpersoner</b> | <b>Innen ett år etter studieslutt og 6 måneder for pediatristudier</b> |

# Rapportere og informere andre

## Spesialisthelsetjenesten/HelseNorge.no

Registrere studien som avsluttet



Bildet er generert av Copilot

- Sentrene
- Avdelingen og serviceavdelinger
- Økonomiavdeling
- Finansieringskilde?

# Lagring av sponors dokumentasjon

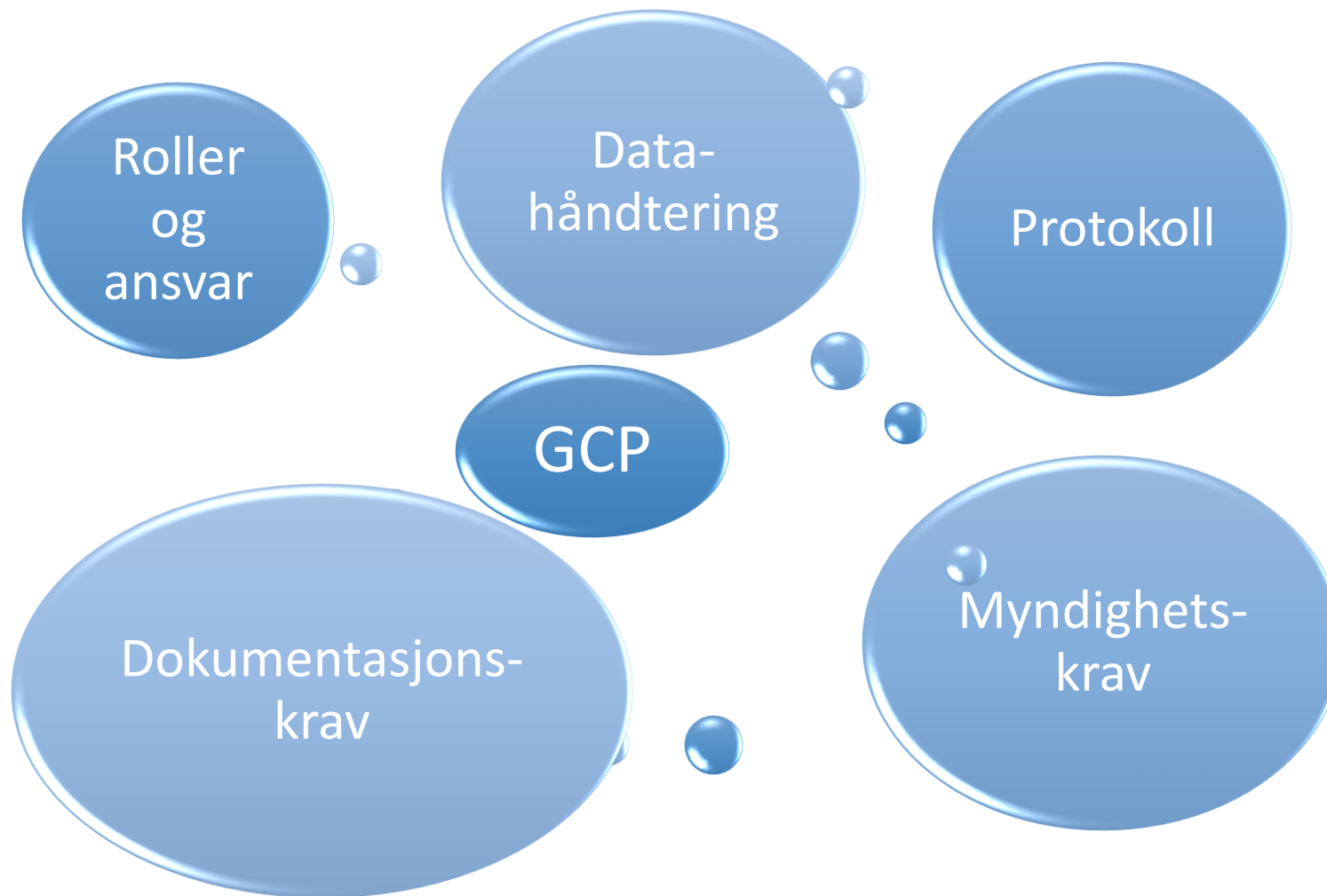


Sponsor skal utpeke personer i sin egen organisasjon som skal være ansvarlig for arkivering av dokumentene



Kun navngitte personer med ansvar for arkivet skal ha tilgang til det

# Sponsor-delen har tatt opp:



# Takk for i dag!

