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

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



Bildet er AI generert

Kliniske studier (NorCRIN) → Drug Trials

Søk i Drug Trials...

Søk

Drug Trials

*** ICH-GCP R3 compliance ***

Sponsor

Principal Investigator (PI)

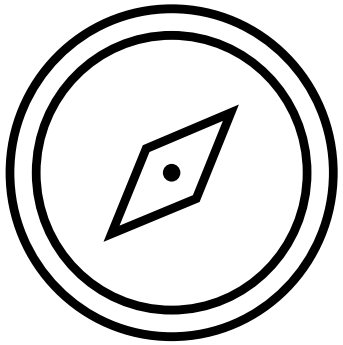
Clinical Trial Unit (CTU)

NB: Oppdaterte prosedyrer fra juli 2025

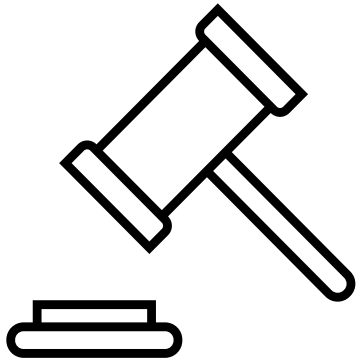
Sponsor-del; plan for ettermiddagen

Sponsor			
	12.00	✓ Roller og ansvar ✓ Planlegging	Martha Colban
	12.30	✓ Protokoll	Bjørn Solvang
	12.45	✓ Kvalitetsstyring	Helen Heyerdahl
	13.10	Pause - Kaffe/Te m.m.	
	13.20	✓ Myndigheter: o DMP o REK KULMU	Kristina Berg Lorvik Dhaksshaginy Rajalingam
	14.30	Pause	
	14.40	✓ Annen formalisering ✓ Dokumentasjon	Bjørn Solvang
	14.50	✓ Datahåndtering	Cecilie Moe
	15.15	✓ Gjennomføring ✓ Avslutning	Martha Colban Helen Heyerdahl
	16.00	Slutt	

Kurset dekker



Good Clinical Practice (GCP R3)



Forordning 536/2014/CTR

\+
annet
lovverk

Gjeldende lovverk



ICH-GCP R3 (2025)
+ Helsinkideklarasjonen (2024)

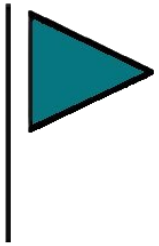
Forordning 536/2014 om klinisk legemiddelutprøving (2022)

Forordning om avanserte legemiddelbehandlinger (2007)
+ tilhørende GCP (2019)

Helseforskningsloven (2009) (revidert, trådd i kraft 1. november 2026)
(gjelder så langt den passer)

Personvernlovgivningen

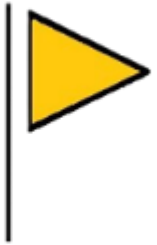
Piler (flagg)



Det finnes en prosedyre eller en mal på www.metodebok.no



Det finnes en spesifisert kilde til mer informasjon.



Det skal finnes en lokal prosedyre

Roller og ansvar



Ikke-kommersielle studier

Roles and Responsibilities

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



Utprøvingspreparat 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 (-)

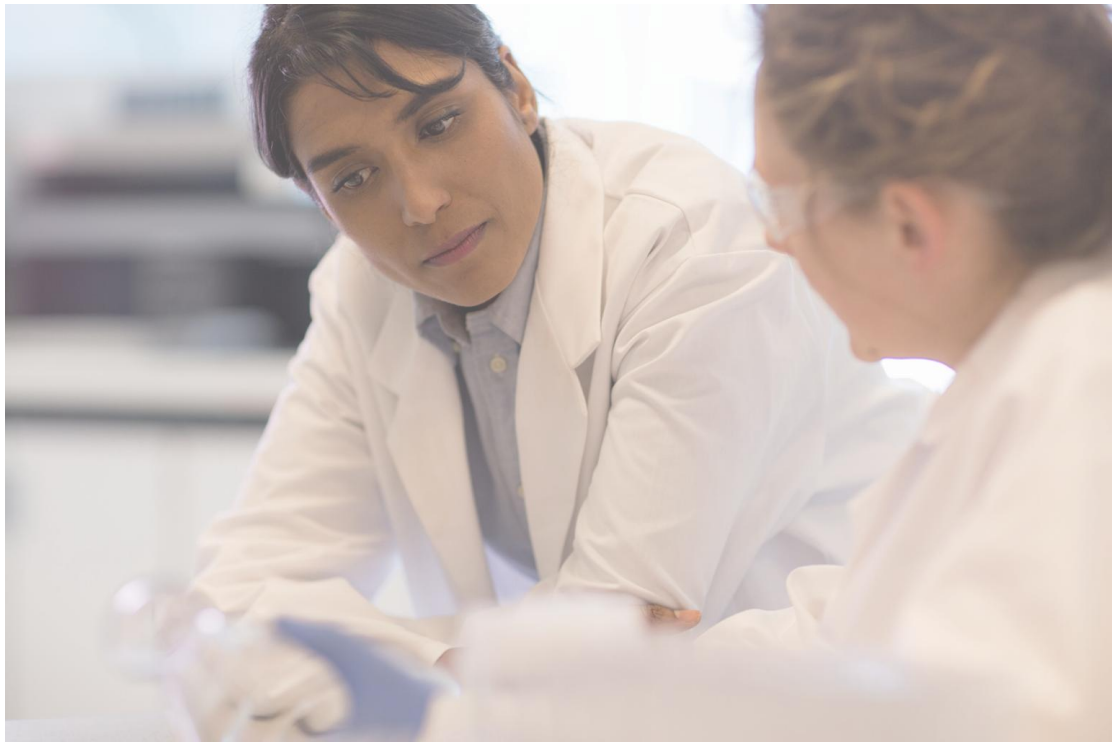
Table listing responsibilities and tasks for sponsor, coordinating investigator and principal investigator

R = Responsible
D = Delegated task

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

Safety Reporting



- 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



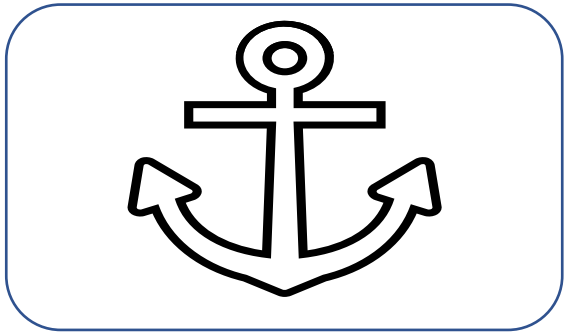
Planlegging av en studie



Valid problemstilling?
WHOs 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: To evaluate the effect of biosimilar infliximab on disease specific disability in patients with chronic low back pain and Modic changes type	–	Primary efficacy endpoint: Oswestry Disability Index at 5 months follow-up	Section 7.1.1 General efficacy assessments
Secondary	Objective B: To evaluate the infliximab on bone patients with chron Modic changes type Objective C: To evaluate the infliximab on pain i low back pain and **(WP1)**			

Procedure	Screening (up to 10 days before Day 1)	Intervention Period 1 week							E/D	Follow-up (3-7 days after last dose)	Notes E/D = Early Discontinuation FU = Follow-up
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8		Phone call	Visits at site: Scr, D1 and D8/E/D 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											Section 8.3.5
Local laboratory tests (include liver chemistries and serum paracetamol)		X							X	X		Appendix 2 and section 8.5.1 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.

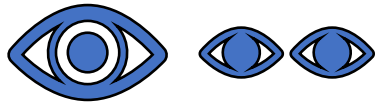


Større fokus på design i GCP R3 enn det har vært tidligere

Design – f.eks. blinding

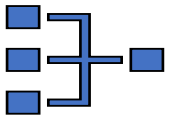


Mulig å ha blindet design?



Definere hvem som skal være blindet

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



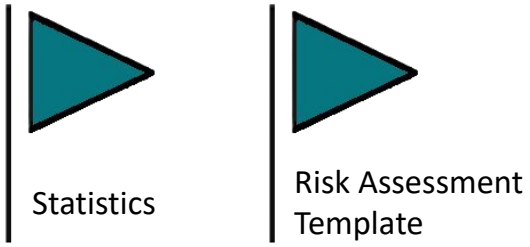
Sette på plass systemer som ivaretar blindingen

- ✓ 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



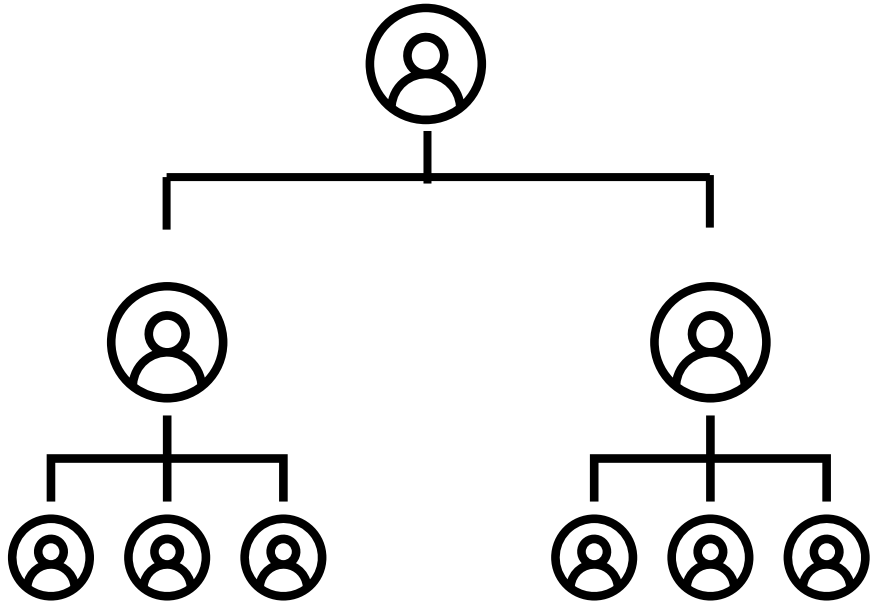
Ved avblinding skal det registreres navn, tidspunkt og grunn for avblinding

Organisering



- 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



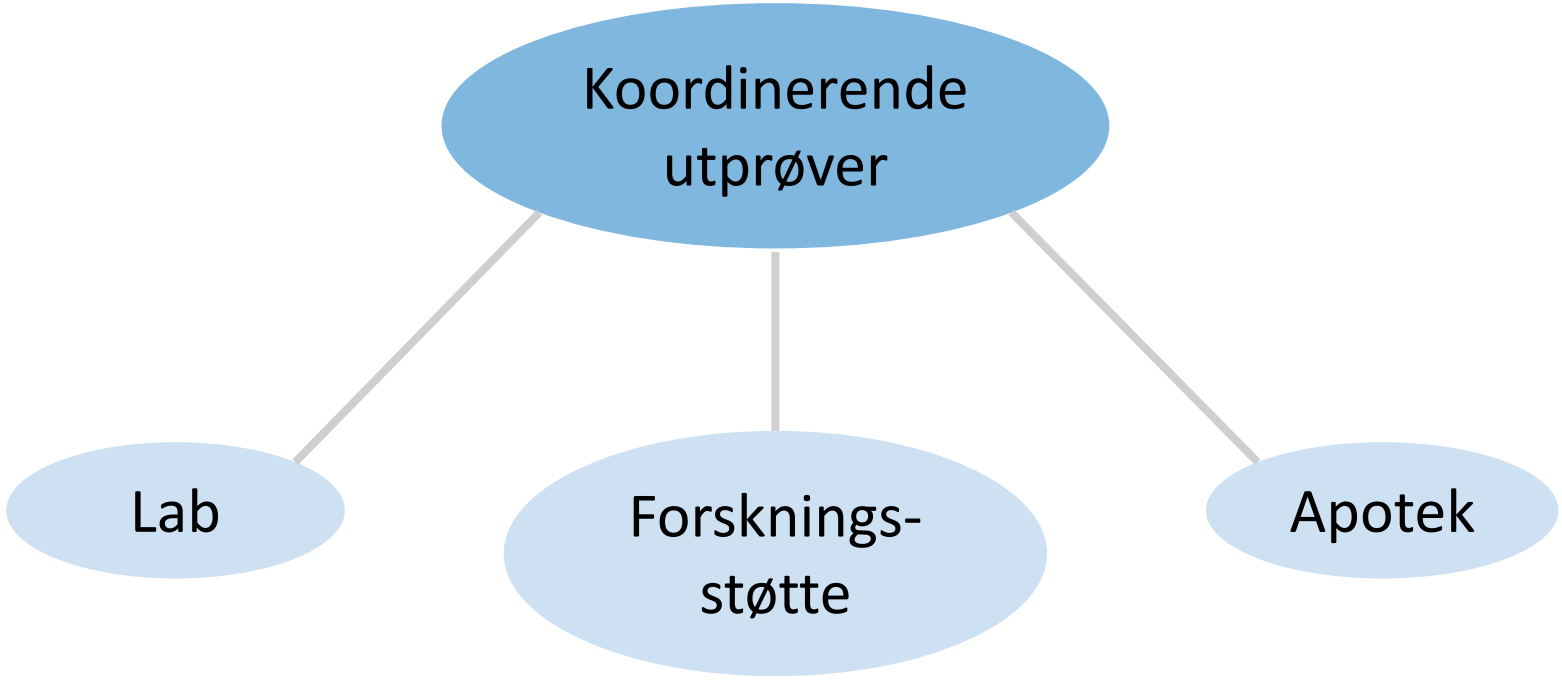
Forskningsstøttefunksjoner

- Monitorering
- Statistikk
- Datafangstløsninger og datahåndtering

Driftsutgifter

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

Fordeling av oppgaver



Det skal inngås avtaler/kontrakter med tjenesteleverandører

Tjenesteleverandører



Kontrakt eller avtale med f.eks.

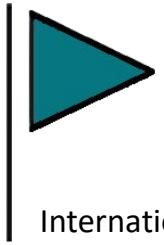
- Forskningsstøtte
- sentral bildevurdering
- DMC



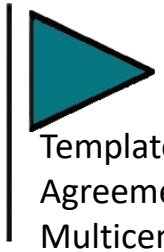
Sponsor har ansvar for:

- 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

Vedlegg til avtale

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.				

Agreement Multicentre Trial

Agreements

Forordningen tillater ko-sponsor:

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

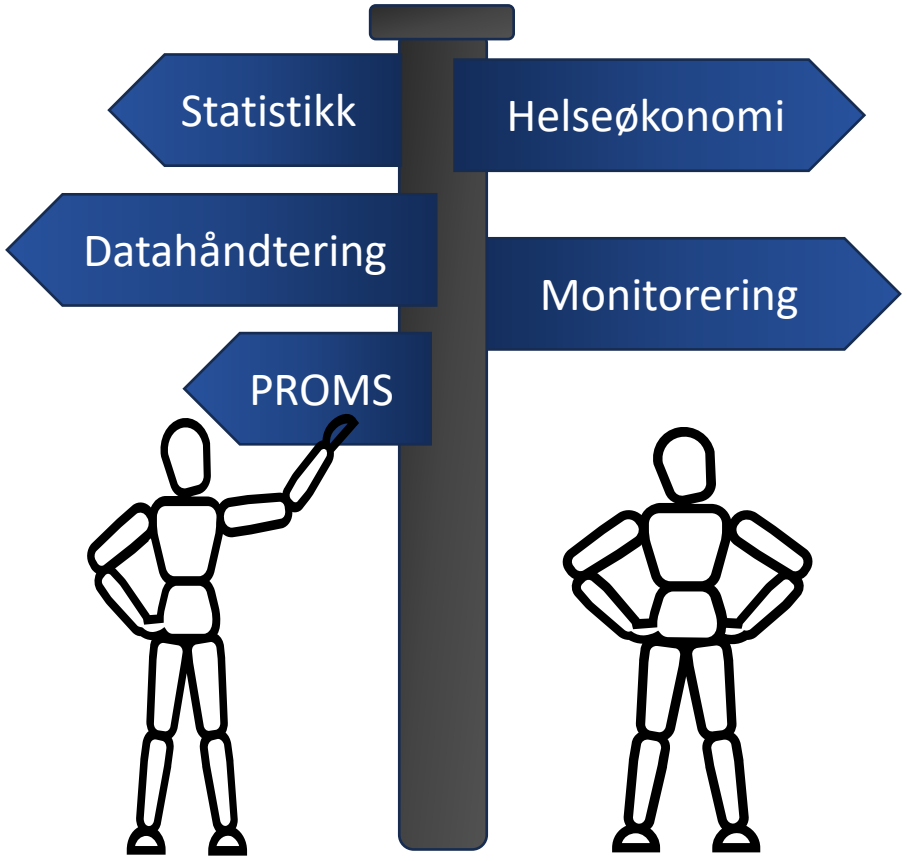
Andre deltagende sentra; kartlegge krav og muligheter

Feasibility Questionnaire Template



- 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

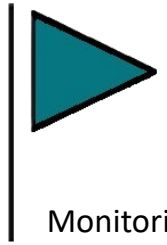
Planlegging- Forskningsstøtte OUS (CTU)



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

Monitorering i akademiske studier i Norge



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

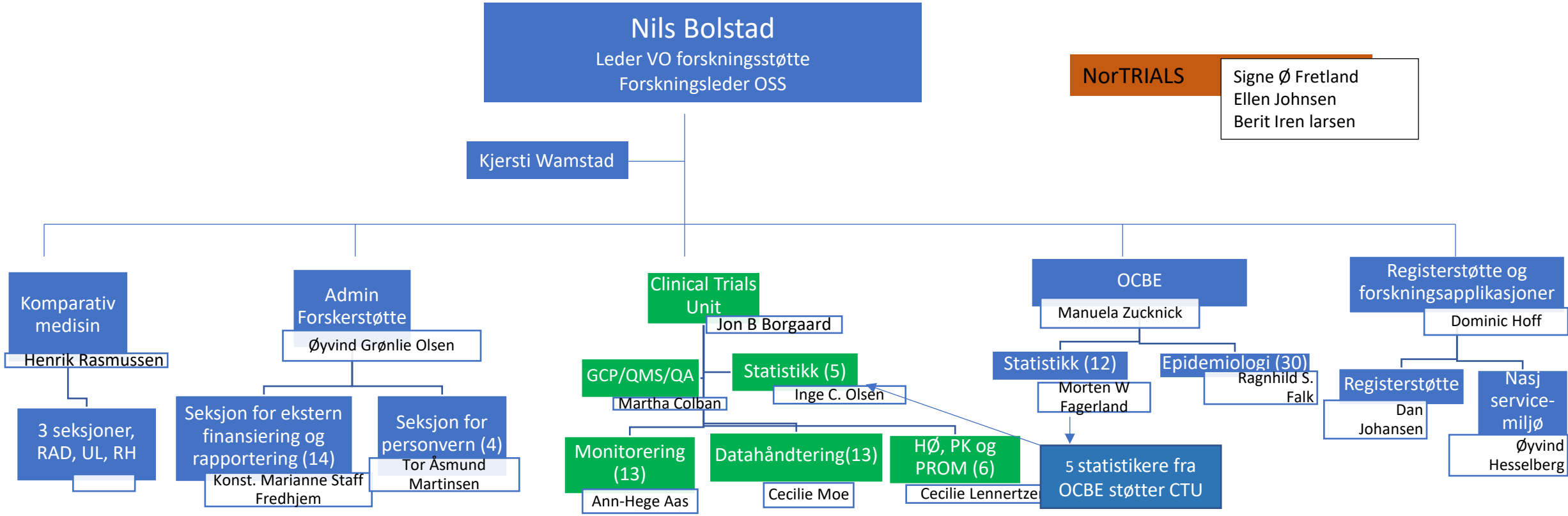
NorCRIN

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



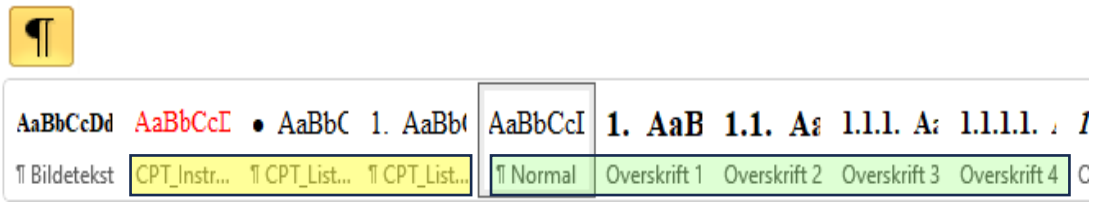
Transcelerate protokollmal

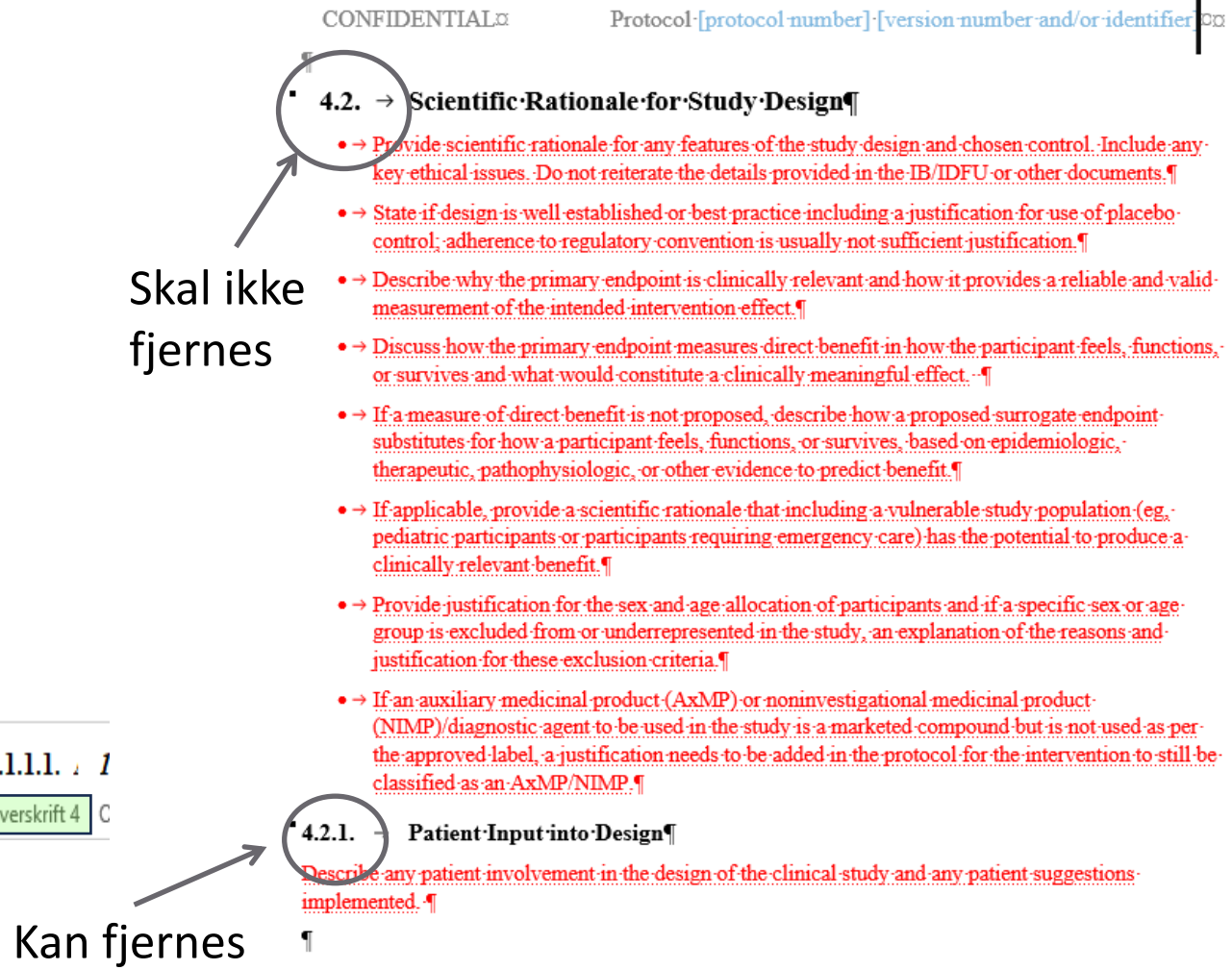
Protocol Template

Rød tekst: instruksjon, av og på med

Grønn tekst: eksempeltekst

Blå tekst: forslag til setninger





Skal ikke fjernes

Kan fjernes

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



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 (up to X days before Day 1)	Intervention Period [Days or Weeks, etc.]									E/D*	Follow-up (X days after last dose)	Notes E/D = Early Discontinuation
		−1	1	2 ± 3	3 ± 3	4 ± 7	5 ± 7	6 ± 14	7 ± 14	8 ± 14			
Informed consent	X												
Inclusion and exclusion criteria	X												[Recheck clinical status before randomization and/or 1st dose of study intervention.]
Demography	X												
Full physical examination including height and weight	X												
Medical history (includes substance usage [and Family history of premature CV disease])	X												
Past and current medical conditions	X												
[Serum OR urine] pregnancy test (WOCBP only)	X												
[Hepatitis B and C screening]	X												

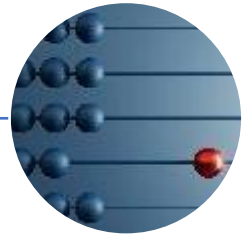
1. Weight, SpO2, respiratory rate, heart rate, capillary refill time,
2. CRP, Hb, WBC (incl. differential counting), Na, K, creatinine, urea, blood gases, procalcitonin, blood culture, PCR pneumococcus
3. Fever, clinical symptoms, adverse events
4. Local analyses: viral PCR and regular bacterial culturing including antimicrobial resistance
5. Regular bacterial culturing, including antimicrobial resistance

Hvilke funksjoner har en protokoll?





Rettferdiggjøre utprøvingen



Hensiktsmessig design, riktig antall pasienter



Seleksjonskriterier som er entydige, helst målbare

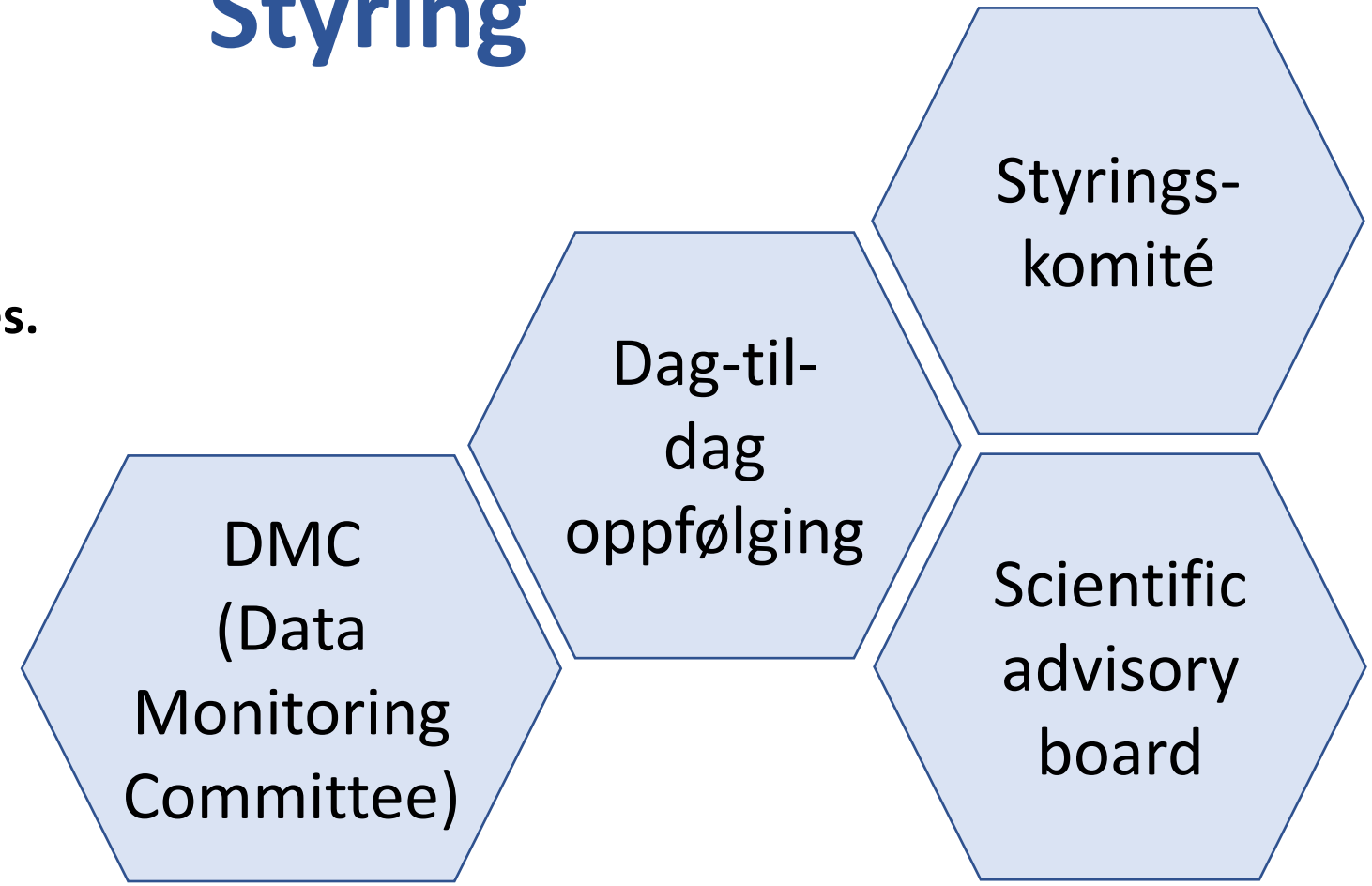


Samsvar mellom formål, endepunkter, vurderinger/prosedyrer og variabler

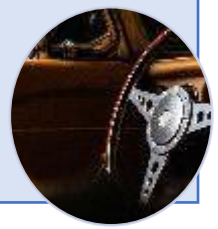
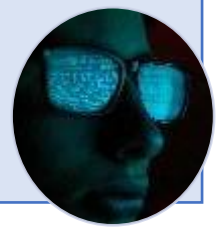
Styring

Roller og ansvar må defineres.

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



Styring og komitéer

Executive Committee (EC) / Trial Management Group:	Steering Committee (SC):	Data Monitoring Committee (DMC) /Data Safety Monitoring Board (DSMB)	Scientific Advisory Board
Ansvar for daglig aktivitet i studien 	Gjelder spesielt for store, komplekse studier 	Mer informasjon kommer straks 	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

DMC charter

EMA: DMC



Alltid en kliniker



Som oftest en statistiker



Noen ganger en person med fokus på etikk

Uavhengig: økonomi, forfatterskap, generering av data til studien

Må ivareta informasjonssikkerhet samt blinding av studiegruppen i en blindet studie

Sikkerhet – hva skal registreres?



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?

Transfer of Clinical Trial Tasks to other Hospitals

- 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 satellittsentret
- 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

Kvalitetsstyring



Quality and Risk Management

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:

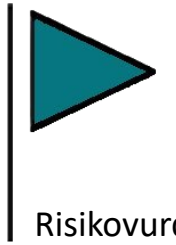
-bestilling
-forsendelse
-lagring
-regnskap
- …



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

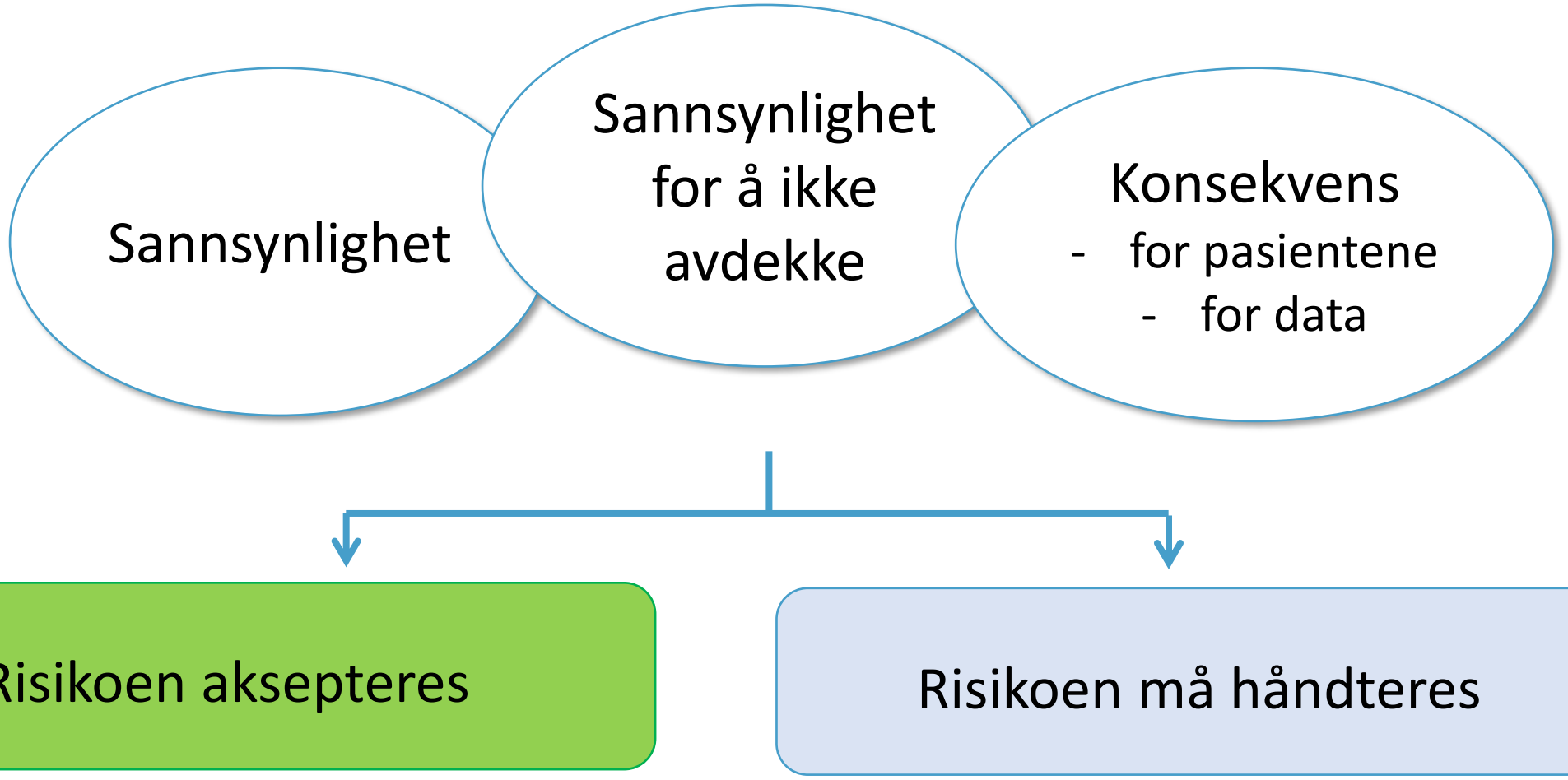


Studiepreparater, f.eks.
- Oppbevaringsbetingelser, administrering, holdbarhet



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)?

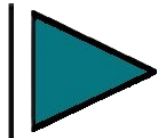


Kommunikasjon: Nyhetsbrev, møter, nettside

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.

2) Discuss the risk factors in column B, using the guidance text in column C to aid the discussion.

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 *(to guide the discussion)*	Comments *(to document the discussion)*	*Risk? 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 unneccessary 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 "Merket område" under "publiser hva", then save, sign an

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

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 gjentagelse (Corrective and preventive action, CAPA).

Avviksrapportering

Protocol Deviation Handling Plan

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





Rapportering skal reflektere Protocol Deviation Handling Plan

Skal være tilgengelig 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



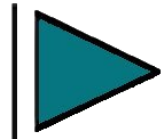
At man informeres om fallgruver, tolkninger osv



Opprettholde motivasjon (studiedeltageres og studiegruppens)

Hvordan sikre at alle har den informasjonen de trenger?

Lage et årshjul og en kommunikasjonsplan



Sponsor Trial Oversight

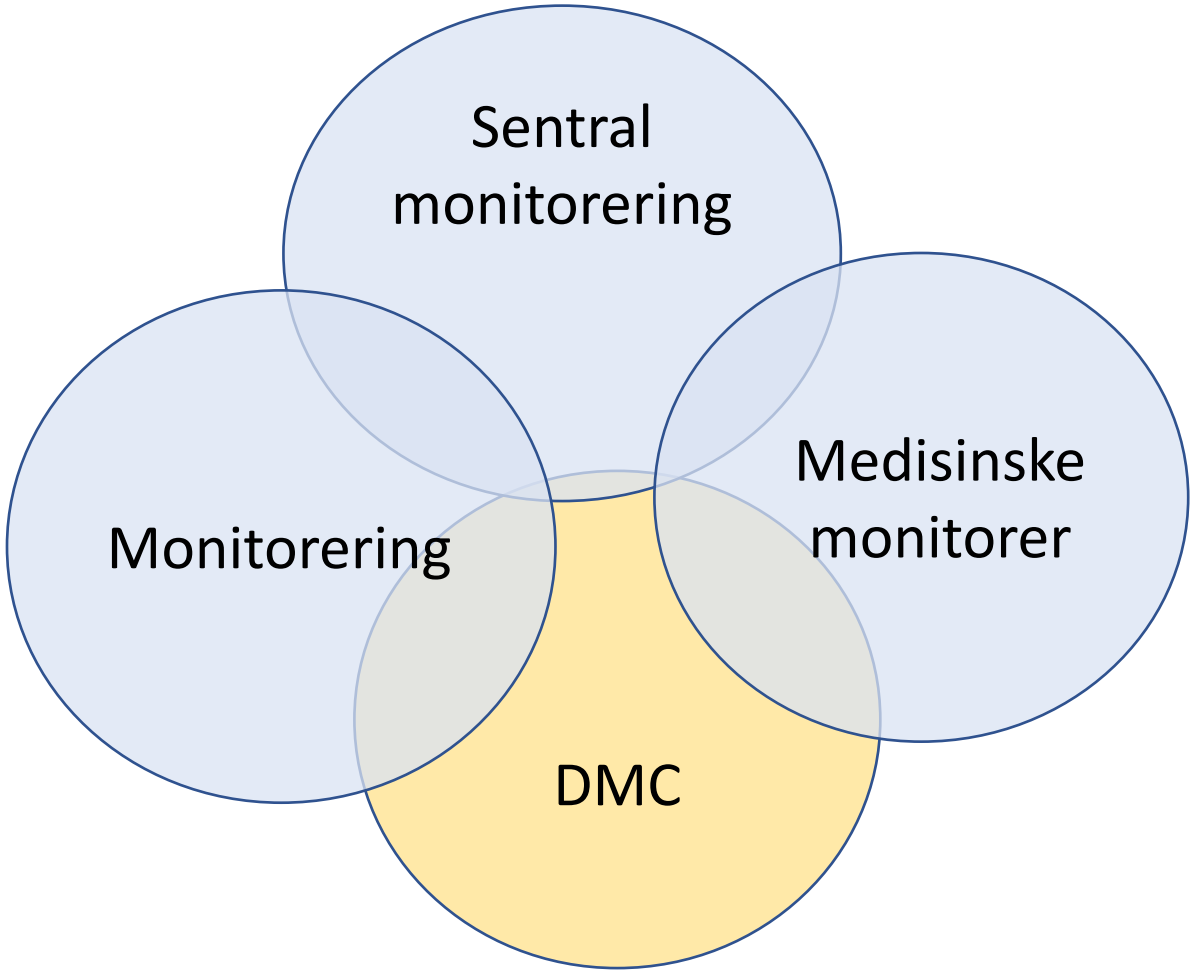
Forkortelser er beskrevet nederst i dokumentet

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

KOMMUNIKASJONSPLAN:

1. **Nytt legemiddel**
   - 1.1. Orienterer TMC, TSC, sykehusapotekene, CMS, industripartnere og DRUP-nettverk, CONNECT, om at nytt legemiddel er inkludert.
   - 1.2. Studieteamet vurderer om det trengs ny avtale.
   - 1.3. Studieteamet igangsetter arbeidet med å utarbeide nytt DSA og samtykke.
   - 1.4. Studieteamet sender forslag til DSA til firma om nødvendig
   - 1.5. Studietemaet sender utkast DSA til sykehusapotekene
   - 1.6. Studieteamet sender utkast DSA og samtykke til relevante myndigheter
   - 1.7. Studieteamet sjekker med DM om at eCRF er kompatibel med nytt legemiddel
   - 1.8. Godkjenningsbrev og godkjent DSA og samtykke sendes til TMC, TSC, apotekene, CMS, Sentrene, industripartnere, DRUP-Nettverk, CONNECT.
   - 1.9. Endringene loggføres
   - 1.10. Oppdatere informasjon i clinicaltrials.gov og spesialisthelsetjenesten
2. **Ny industripartner/avtale**
   - 2.1. Studieteamet orienterer TMC og sykehusapotekene om intensjon om å inngå avtale med nytt firma
   - 2.2. Studieteamet igangsetter arbeidet med DSA og samtykke.
   - 2.3. Studieteamet sender avtaleforslaget til Margrethe og sykehusapotekene
   - 2.4. Studieteamet oppsummerer rapporteringskravene fra firma og informerer de involverte (f.eks. DM)
   - 2.5. Åslaug Helland underskriver avtalen
   - 2.6. Studieteamet orienterer TMC, TSC, sykehusapotekene, CMS, sentre, industripartnere, DRUP-nettverk, økonomiansvarlig og CONNECT.
3. **Oppdatering av hovedprotokoll**
   - 3.1. Studieteamet gjør ikke-vesentlige endringer i protokollen
   - 3.2. Studieteamet forankrer vesentlige endringer i protokollen i TMC
   - 3.3. Endringene loggføres
   - 3.4. Studieteamet vurderer kompatibilitet med monitoreringsplan, eCRF og samtykke.
   - 3.5. Studieteamet informerer TSC, sentrene, sykehusapotekene, industripartnere
   - 3.6. Studieteamet sender protokollendring til relevant myndighet om nødvendig.
   - 3.7. 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 ✓ Planlegging	Martha Colban
	12.30	✓ Protokoll	Bjørn Solvang
	12.45	✓ Kvalitetsstyring	Helen Heyerdahl
	13.10	Pause - Kaffe/Te m.m.	
	13.20	✓ Myndigheter: ○ DMP ○ REK KULMU	Kristina Berg Lorvik Dhaksshaginy Rajalingam
	14.30	Pause	
	14.40	✓ Annen formalisering ✓ Dokumentasjon	Bjørn Solvang
	14.50	✓ Datahåndtering	Cecilie Moe
	15.15	✓ Gjennomføring ✓ Avslutning	Martha Colban Helen Heyerdahl
	16.00	Slutt	

Sponsor	12.00	✓ Roller og ansvar ✓ Planlegging	Martha Colban
	12.30	✓ Protokoll	Bjørn Solvang
	12.45	✓ Kvalitetsstyring	Helen Heyerdahl
	13.10	Pause - Kaffe/Te m.m.	
	13.20	✓ Myndigheter: ○ DMP ○ REK KULMU	Kristina Berg Lorvik Dhaksshaginy Rajalingam
	14.30	Pause	
	14.40	✓ Annen formalisering ✓ Dokumentasjon	Bjørn Solvang
	14.50	✓ Datahåndtering	Cecilie Moe
	15.15	✓ Gjennomføring ✓ Avslutning	Martha Colban Helen Heyerdahl
	16.00	Slutt	

Annen formalisering

Vi starter igjen kl. 14:40☺



Andre instanser



Følg foretakets retningslinjer for personvern og informasjonssikkerhet

F.eks. for HSØ:

1. Melding til Personvern og internkontroll.
   - 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 personvern 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 **<u>første pasient inkluderes.</u>**

CTIS er en godkjent dataleverandør til WHO.

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



Spesialisthelsetjenestens hjemmesider

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

For OUS, 3 meldinger til post.kommunikasjon@ous-hf.no **:**

1

Når studien er åpen for inklusjon

2

Når inklusjon er ferdig

3

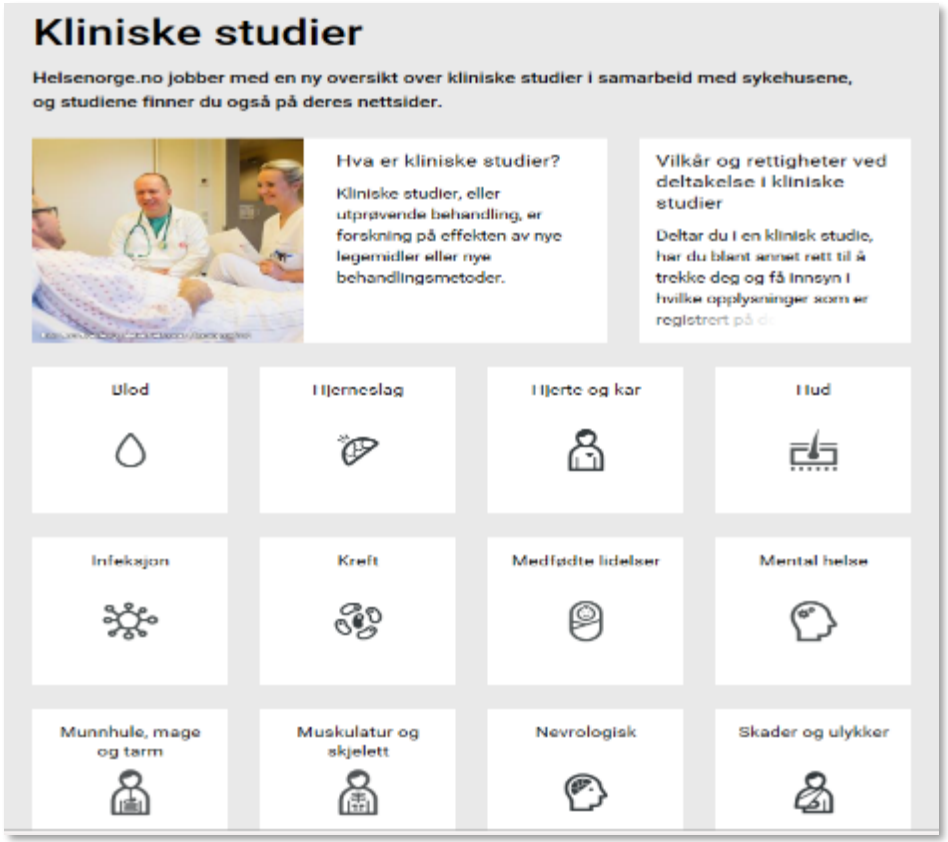
Når studien er avsluttet

Spesialisthelsetjenesten/Helsenorge.no

Spesialisthelsetjenesten



Helsenorge



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

- 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.

Start-up Meeting Agenda

Training and Qualifications

Datahåndtering



Stockbilde fra PowerPoint

ICH GCP E6(R3) og datahåndtering



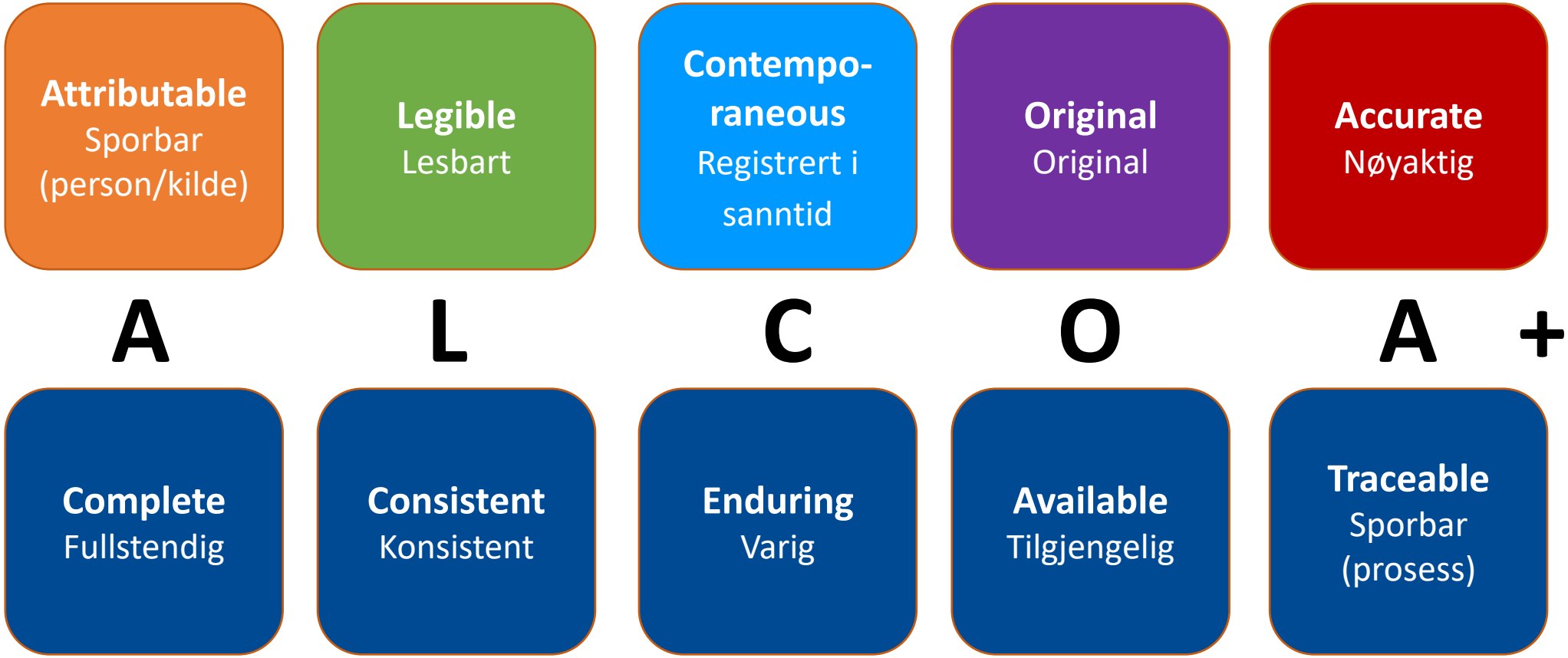
Data Management Plan

Kvalitet og integritet

Oversikt og datastyring

Personvern og informasjonssikkerhet

Dataintegritet ≠ datakvalitet



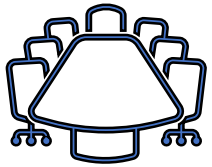
Quality by Design (QbD) i datahåndtering



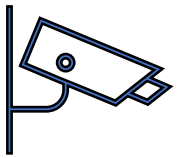
Identifisering av kritiske kvalitetsfaktorer



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**

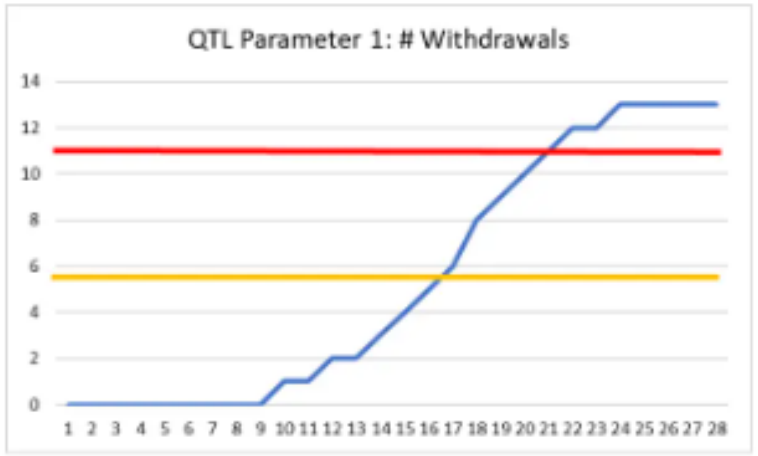


Figure 2a

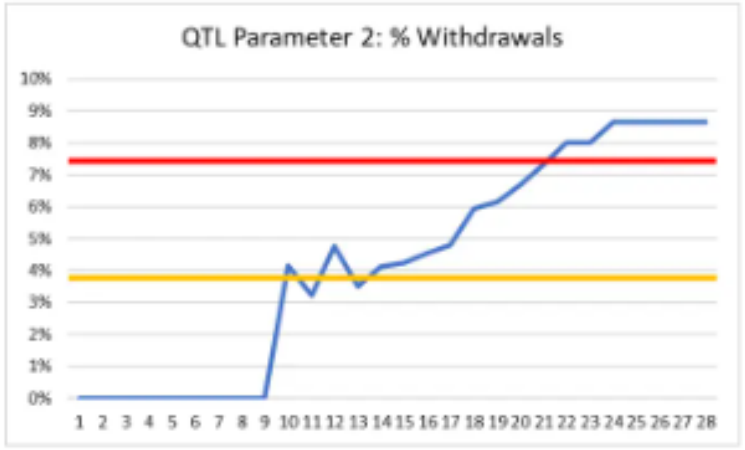
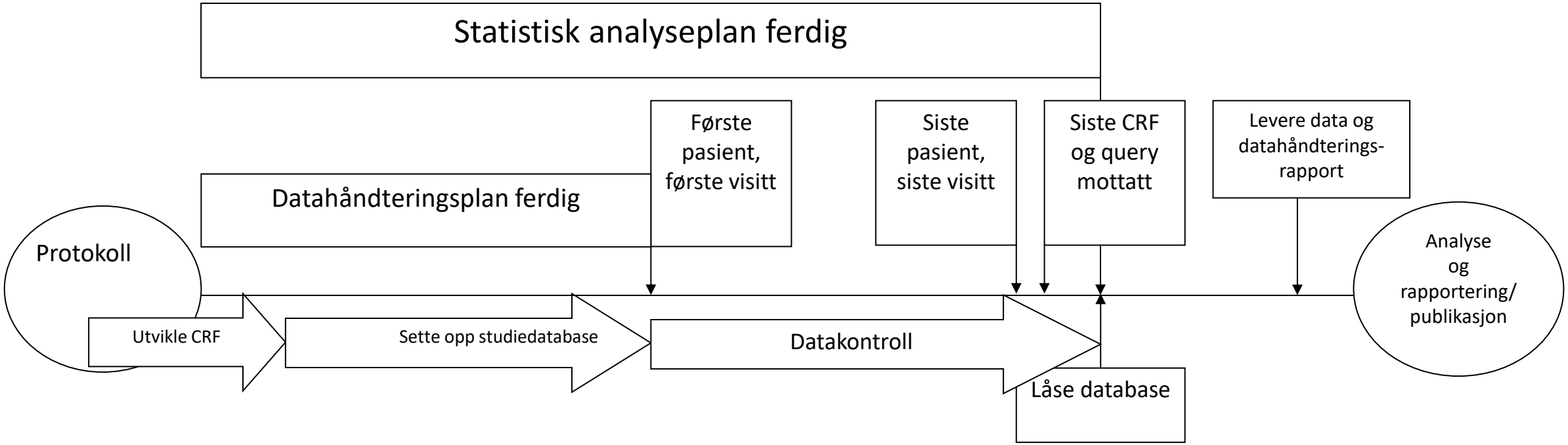
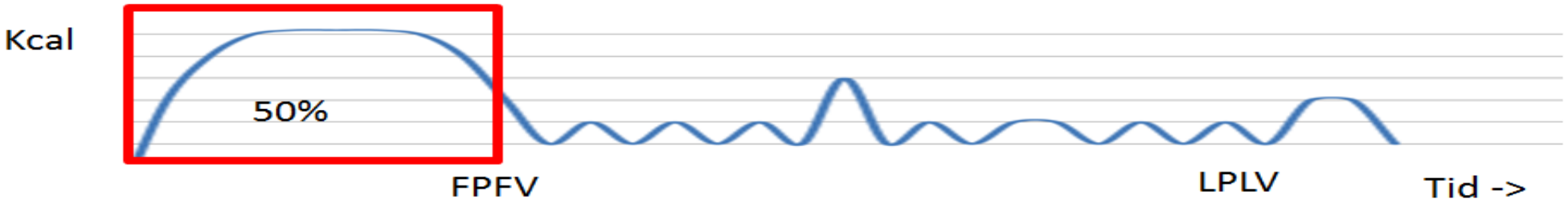


Figure 2b

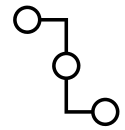
[Defining Quality Tolerance Limits and Key Risk Indicators that Detect Risks in a Timely Manner: Reflections from Early Adopters on Emerging Best Practices (Part 3) (appliedclinicaltrialsonline.com)]

Prosessen i studien





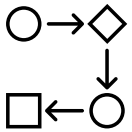
Protokoll fra datahåndterers perspektiv



Sammenstilt hensikt, endepunkter og målinger



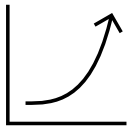
Planlagt datahåndtering inkludert sikring av datakvalitet



Definerte datakilder og oversikt over dataflyten



Schedule of Activities (SoA)



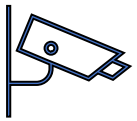
Statistikk: Randomisering, blinding/avblinding, analysepopulasjoner, interimanalyser, statistisk analyse

Hva er studiedata?

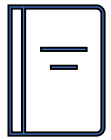
Studiedataene skal inneholde nødvendig informasjon for



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

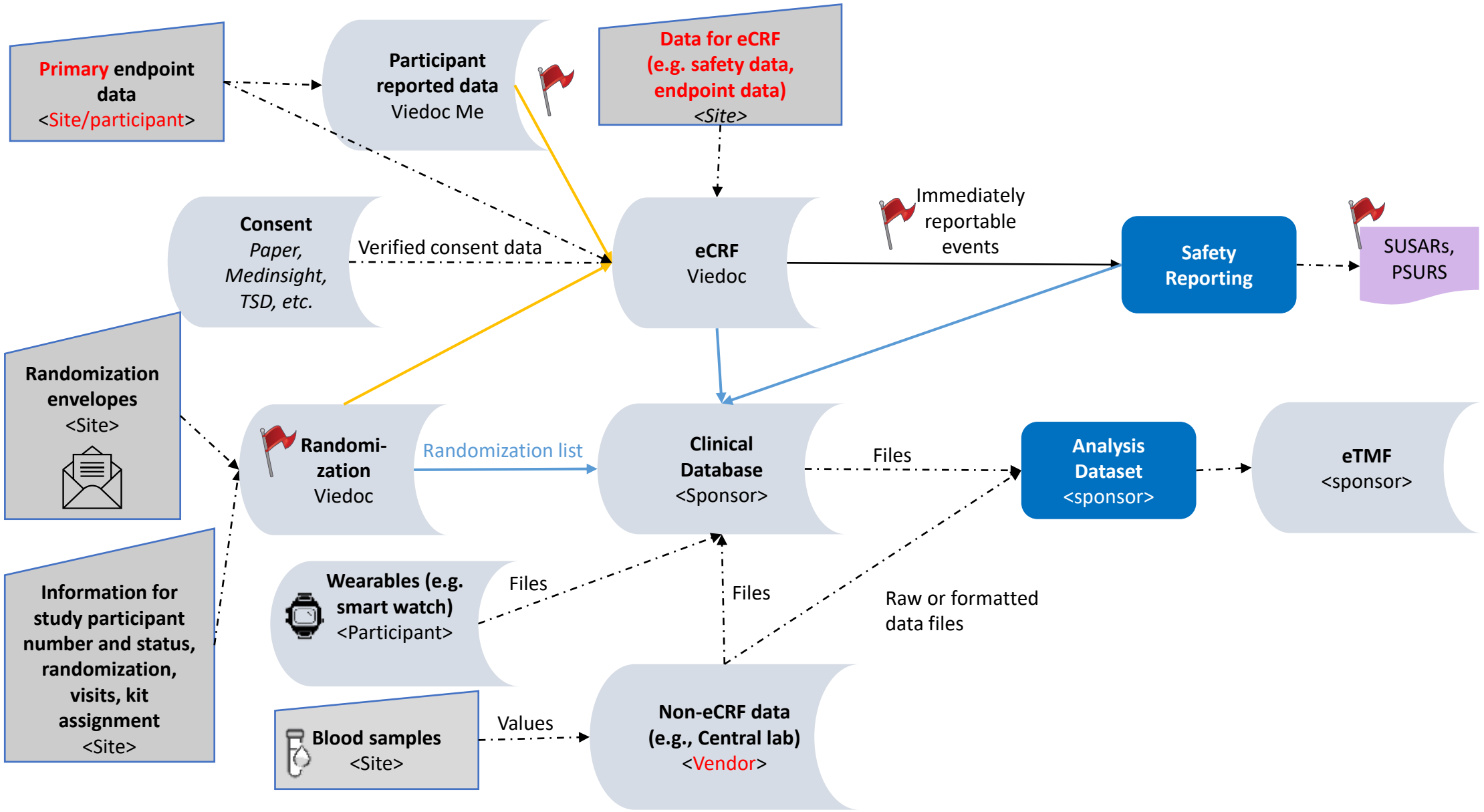
Flere typer av studiedata

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:

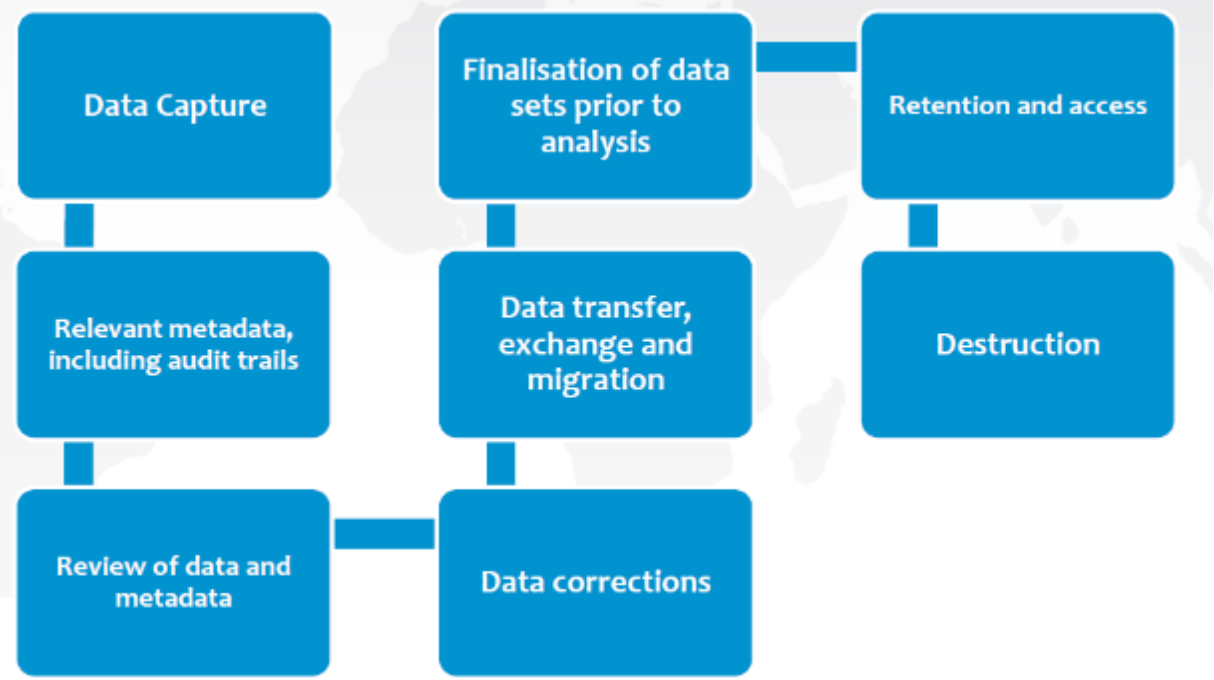
- ✓ Datafangstsystemer
- ✓ Administrasjon av brukerkontoer og tilganger
- ✓ Delegering av oppgaver med hensyn til datahåndtering
- ✓ Dataoverføringer
- ✓ Databasegjennomgang før planlagt avblinding
- ✓ Statistisk analyse i alle stadier av en studie

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)

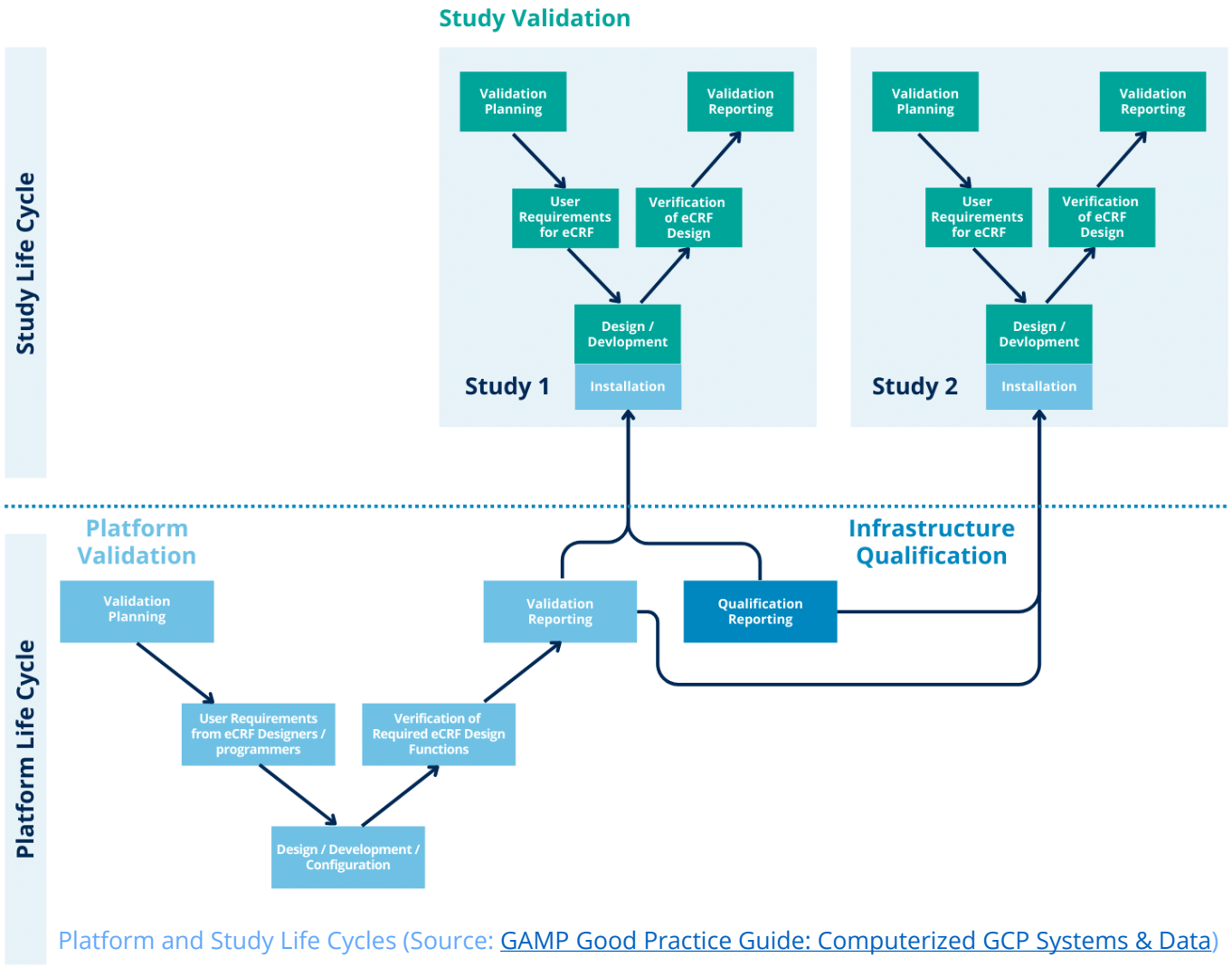
For datafangstverktøy: eCF-Requirements-PR2023-Public-Release-V3

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

Validering av eCRF, det er flere nivåer

Studie nivå

Leverandør / system nivå



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

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

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

Datafangstløsninger

Hva er de godkjente datafangstløsningene hos deg?

TSD

eForsk

Medinsight

Viedoc

Ledidi Core

REDCap

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 templater, 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 Spesialisthelsetjenesten/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
Tilbaketrekning av søknad	Når som helst
«Start of trial» i hvert land	Innen 15 dager
Første studiebesøk i hvert land	Innen 15 dager
Sponsors midlertidig stop eller tidlig avslutning grunnet sikkerhet, **eller andre grunner**	Innen 15 dager
SUSARs	Innen 7 dager (livstruende/død) Innen 15 dager (andre)
Restart etter midlertidig stopp grunnet sikkerhet	Innen 15 dager etter «restart»

Rapportering

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

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

	Simplified Annual Safety Report	Development Safety Update Report (DSUR)
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 utprøvingspreparat for en livstruende sykdom
- Nye funn fra dyrestudier
- At andre studier med samme utprøvingspreparat 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 utprøvingspreparat

-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, 30.11.2022, 02.01.2023	Send email to relevant sites before the close-out monitoring visit, see dates below. Points to consider are: - ensure all data have been entered into the CRF and that all forms in the CRF have been signed (see guidance from DM) - the sites will have 1 week for answering queries from the monitors - 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 disqualifiying 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



Rapportering

	FRIST
Rekrutteringsslutt (i hvert land)	Innen 15 dager
Rekrutteringsslutt i EØS	Innen 15 dager
Rekrutteringsslutt i alle land	Innen 15 dager
Resultater (for fagpersoner) **og resultater for legpersoner**	**Innen ett år etter studieslutt og 6 måneder for pediatristudier**

Rapportere og informere andre

Spesialisthelsetjenesten/HelseNorge.no

Registrere studien som avsluttet



Bildet er generert av Copilot

- Sentrene
- Avdelingen og serviceavdelinger
- Økonomiavdeling
- Finansieringskilde?

Lagring av sponsors dokumentasjon

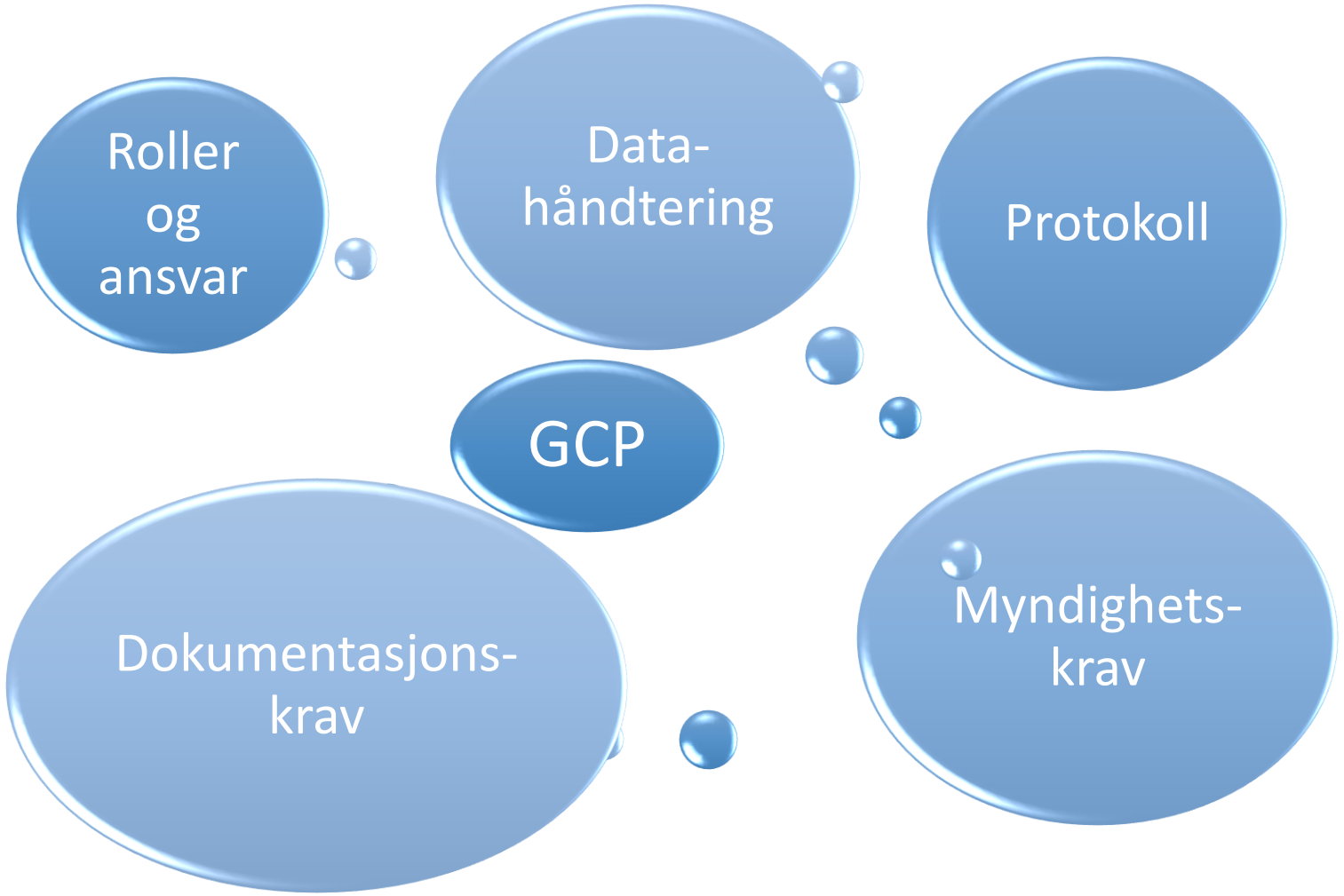


Sponsor skal utpeke personer i sin egen organisasjon som skal være ansvarlig for arkivering av dokumentene



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

Sponsor-delen har tatt opp:



Takk for i dag!

