

Utarbeidelse av protokoll

Kurs i forskerinitierte kliniske studier 25.11.2025

Siri Opsahl Hetlevik

Postdoc, overlege

Revmatologisk avdeling, Rikshospitalet

Versjon til nettpublisering – noen bilder er fjernet



Min bakgrunn

- Overlege på barnerevmatologisk avdeling, Rikshospitalet
- PhD: MCTD i barnealder – en case kontroll studie
- Nasjonal PI i 2 internasjonale studier på sjeldne bindevevssykdommer
- Studielege i MinJIA
- MOVE-JIA: vedlikeholdsbehandling og nedtrapping av medikamenter hos pasienter med barneleddgikt og stabil inaktiv sykdom

Protokoll-erfaring

- Har bare skrevet en!
 - Til gjengjeld ganske nylig
 - Prosjektbeskrivelser her jeg skrevet mange av, og en uendelig rekke søknader

Før du starter

- Få oversikt og sett av tid
- Ikke tenk at du kan gjøre det hele alene
- Vær oppmerksom fra begynnelsen på at CTIS er arbeidskrevende, og det må settes av tid til ikke bare å skrive protokollen

Prosjektbeskrivelse vs protokoll

Prosjektbeskrivelse

- Prosjektskisse
 - Bakgrunn/rasjonale, hypoteser, fremdriftsplan, finansiering
- Finansielle søknader
- Ikke styrende for gjennomføring
- Varierende formelle krav

Protokoll

- Detaljert beskrivelse av gjennomføring –
 - Fokus på *metoder* og datahåndtering
- Regulatoriske søknader
- Styrende for gjennomføring
- Lovhjemlet

Helseforskningsloven 20.06.2025

Kapittel 2. Krav til organisering og utøvelse av medisinsk og helsefaglig forskning

§ 6. Hovedkrav til organisering av forskning

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

Det skal føres internkontroll tilpasset virksomhetens størrelse, egenart, aktiviteter og risikoforhold.

Departementet kan gi forskrift med nærmere krav til organisering av medisinsk og helsefaglig forskning, krav til forskningsprotokollen og til internkontroll, samt gi bestemmelser om prosjektleders og forskningsansvarliges plikter.

0 Endres ved lov 20 juni 2025 nr. 71 (i kraft fra den tid Kongen bestemmer).

Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning

§ 8.Forskningsprotokoll

- For hvert forskningsprosjekt skal det utarbeides en forskningsprotokoll på norsk eller engelsk som minst skal angi
 - prosjektleder
 - en **vitenskapelig utformet prosjektplan** med angivelse av prosjektets formål, begrunnelse, materiale, metoder, sannsynliggjøring av at valgt studiedesign kan gi svar på forskningsspørsmålet og anslåtte tidsrammer for prosjektet
 - hvordan **helseopplysninger skal behandles**, herunder fra hvilke kilder helseopplysninger skal innhentes og om slike opplysninger skal utleveres til andre eller overføres til land utenfor EØS
 - fra hvilke kilder **humant biologisk materiale** skal uttas og om slikt materiale skal utleveres til andre eller overføres til utlandet
 - vurdering av **forskningsetiske utfordringer** ved prosjektet, særlig nytte-risiko aspektet for forskningsdeltakere
 - finansieringskilder, interesser og avhengighetsforhold, herunder forskere og forskningsdeltakeres eventuelle **økonomiske forhold** knyttet til det aktuelle forskningsprosjektet
 - **plan for offentliggjøring** av resultater og opplysninger om mulig utvidet bruk, herunder kommersiell bruk, av forskningsresultater, data eller biologisk materiale.
- Den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk kan kreve nærmere opplysninger i forskningsprotokollen før endelig vedtak blir fattet.

Velkommen til NorCRIN

Norwegian Clinical Research Infrastructure Network (NorCRIN) er et nasjonalt forskningsstøttenettverk mellom landets seks universitetssykehus. Vårt oppdrag er å bidra til å øke kvantitet og kvalitet av kliniske studier, og ivareta Norges rolle i European Clinical Infrastructure Network (ECRIN).

[Om oss](#) →



Forskningsstøtte

[Planlegger du klinisk studie?](#) →

[Forskningsstøtte ved de seks universitetssykehusene](#) →

[Monitoreringstjeneste](#) →

[Kurs](#) →

Prosedyrer

[Prosedyrer kliniske studier](#) →

[Metodbok.no \(templater, sjekklister og avtalemaler\)](#) →

[Studieprotokoll](#) →

[SUSAR rapportering i legemiddelutprøvinger](#) →

Arbeidspakker

[Brukermedvirkning](#) →

[Industrisamarbeid](#) →

[Alle arbeidspakker](#) →

Samarbeid

[ECRIN](#) →

[Samarbeidende forskningsnettverk](#) →

[Nordisk samarbeid om kliniske studier](#) →

Prosedyrer

Prosedyrer kliniske studier →

Metodebok.no (templater, sjekklister og avtalemaler) ↗

Studieprotokoll →

SUSAR rapportering i legemiddelutprøvnings →

Kliniske studier (NorCRIN) → Templates for Drug Trials → Protocol - Template

Protocol - Template



Sist oppdatert: 09.07.2025 [Mer informasjon](#) ▾



Changes from previous version: Appendix 10.1.8 is revised according to ICH-GCP R3 with regards to data governance and oversight of data acquisition tools.

Download [Protocol - Template](#)

Title Page

Protocol Title:

<Start of suggested text>

A(n) [intervention model] [primary purpose], [study phase], [blinding] [number]-arm study to investigate [health measurement/outcome] with [investigational intervention] [intervention form] compared with [investigational intervention] [intervention form] in [male and/or female] participants [X to X years of age] with [condition/disease]

<End of suggested text>

Protocol Version: [version number]

Compounds: [number or name]

Brief Title:

<Start of suggested text>

A study to investigate [health measurement/outcome] with [investigational intervention] [intervention form] compared with [investigational intervention] [intervention form] in participants aged [X to X years of age] with [condition/disease]

<End of suggested text>

Study Phase: [study phase]

[Acronym]:

Sponsor Name: [insert institution responsible for the trial and name of sponsor representative according to local procedure]

Legal Registered Address:

[Manufacturer]: [insert manufacturer]

Regulatory Agency Identifier Number(s):

EU CT No: [for drug trials]

EUDAMED: [for medical device investigations]

Approval Date:

Sponsor Signatory:

[Name]	Date
[Title]	

Sponsor functions including Medical Monitors, Coordinating Investigator, and Principal Investigator Names and Contact Information can be found in Appendix 10

Protocol Amendment Summary of Changes Table

<Start of common text>

DOCUMENT HISTORY	
Document	Date
[Amendment X]	[Day-Mon-Year]
[Amendment X]	[Day-Mon-Year]
[Amendment X]	[Day-Mon-Year]
Original Protocol	[Day-Mon-Year]

Amendment [X] (Day-Month-Year)

<End of common text>

<Start of suggested text>

This amendment is considered to be [substantial] [nonsubstantial but relevant for the supervision of the trial (article 81.9)] [nonsubstantial] based on the criteria set forth in Regulation 536/2014 of the European Parliament and the Council of the European Union (because it neither significantly impacts the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial).

<End of suggested text>

<Start of common text>

Overall Rationale for the Amendment:

[INSERT rationale statement]

Section # and Name	Description of Change	Brief Rationale
[INSERT]	[INSERT]	[INSERT]
[INSERT]	[INSERT]	[INSERT]
[INSERT]	[INSERT]	[INSERT]

<End of common text>

Table of Contents

Title Page	1
Protocol Amendment Summary of Changes Table	3
Table of Contents	4
List of Abbreviations [and Definitions of terms]	12
1. Protocol Summary	13
1.1. Synopsis	13
1.2. Schema	14
1.3. Schedule of Activities (SoA)	15
2. Introduction	19
2.1. Study Rationale	19
2.2. Background	19
2.3. Benefit/Risk Assessment	19
2.3.1. Risk Assessment	20
2.3.2. Benefit Assessment	20
2.3.3. Overall Benefit Risk Conclusion	20
3. Objectives, Endpoints, and Estimands	21
4. Study Design	24
4.1. Overall Design	24
4.2. Scientific Rationale for Study Design	24
4.2.1. Patient Input into Design	24
4.3. Justification for Dose	24
4.4. End-of-Study Definition	25
5. Study Population	26
5.1. Inclusion Criteria	26
5.2. Exclusion Criteria	27
5.3. Lifestyle Considerations	27
5.3.1. Mashi and Dietary Restrictions	27
5.3.2. Caffeine, Alcohol, and Tobacco	28
5.3.3. Activity	28
5.3.4. Other Restrictions	28
5.4. Screen Failures	28
5.5. Criteria for Temporarily Delaying [Enrollment/Randomization/Administration of Study Intervention]	29
6. Study Intervention(s) and Concomitant Therapy	30
6.1. Study Intervention(s) Administered	30
6.1.1. Medical Devices	31
6.2. Preparation, Handling, Storage, and Accountability	32

6.3. Assignment to Study Intervention	32
6.4. [Blinding, Masking]	33
6.5. Study Intervention Compliance	35
6.6. Dose Modification	35
6.6.1. Retreatment Criteria	35
6.7. Continued Access to Study Intervention after the End of the Study	36
6.8. Treatment of Overdose	36
6.9. Prior and Concomitant Therapy	36
6.9.1. Rescue Medicine	37
7. Discontinuation of Study Intervention and Participant Discontinuation/Withdrawal	38
7.1. Discontinuation of Study Intervention	38
7.1.1. Liver Chemistry Stopping Criteria	38
7.1.2. QTc Stopping Criteria	38
7.1.3. Temporary Discontinuation	39
7.1.4. Rechallenge	39
7.2. Participant Discontinuation/Withdrawal from the Study	39
7.3. Lost to Follow up	40
8. Study Assessments and Procedures	41
8.1. Administrative [and General/Baseline] Procedures	41
8.2. [Efficacy and/or Immunogenicity] Assessments	41
8.3. Safety Assessments	41
8.3.1. Physical Examinations	42
8.3.2. Vital Signs	42
8.3.3. Electrocardiograms	42

8.7. Genetics	50
8.8. Biomarkers	50
8.9. Immunogenicity Assessments	51
8.10. [Health Economics OR Medical Resource Utilization and Health Economics]	51
9. Statistical Considerations	53
9.1. Statistical Hypothesis/Hypotheses	53
9.1.1. Multiplicity Adjustment	54
9.2. Analysis Sets	55
9.3. Statistical Analyses	57
9.3.1. General Considerations	57
9.3.2. Primary [Endpoint(s)/Estimand(s)] Analysis	57
9.3.3. Secondary [Endpoint(s)/Estimand(s)] Analysis	57
9.3.4. [Tertiary/Exploratory/Other] [Endpoint(s)/Estimand(s)] Analysis	57
9.3.5. [Other] Safety Analyses	57
9.3.6. Other Analyses	58
9.4. Interim [Analysis/Analyses]	58
9.5. Sample Size Determination	58
10. Supporting Documentation and Operational Considerations	60
10.1. Appendix 1: Regulatory, Ethical, and Study Oversight Considerations	60
10.1.1. Regulatory and Ethical Considerations	60
10.1.2. Informed Consent Process	61
10.1.3. Recruitment strategy	62
10.1.4. Data Protection	62
10.1.5. Committees Structure	62

10.3.9. Urgent safety measures	77
10.4. Appendix 4: Contraceptive and Barrier Guidance	78
10.4.1. Definitions	78
10.4.2. Contraception Guidance	78
10.5. Appendix 5: Genetics	79
10.6. Appendix 6: Liver Safety: Suggested Actions and Follow-up Assessments [and Study Intervention Restart/Rechallenge Guidelines]	80
10.7. Appendix 7: Medical Device AEs, ADEs, SAEs, SADEs, USADEs and Device Deficiencies: Definitions and Procedures for Recording, Evaluating, Follow-up, and Reporting in Medical Device Studies	81
10.7.1. Definition of Medical Device AE and ADE	81
10.7.2. Definition of Medical Device SAE, SADE and USADE	81
10.7.3. Definition of Device Deficiency	82
10.7.4. Recording and Follow-Up of Medical Device AE and/or SAE and Device Deficiencies	82
10.7.5. Reporting of Medical Device SAEs	84
10.7.6. Reporting of SADEs	85
10.8. Appendix 8: Country-specific Requirements	86
10.9. Appendix 9: Protocol Amendment History	87
10.10. Appendix 10: Contact details	90
11. References	92

List of Abbreviations [and Definitions of terms]

<Start of suggested text>

[SAR]	Serious Adverse Event
[SUSAR]	Suspected unexpected serious adverse reaction
[abbreviation or term]	[definition/explanation]
[abbreviation or term]	[definition/explanation]

<End of suggested text>

Legg en plan og finn en venn!

- Vennen kan være:
 - En eller annen som har skrevet en protokoll
 - Jo likere forskningsprosjekt jo bedre
 - Clinical Trial Unit CTU
- Ta det steg for steg

1: Finansiering

- Ikke kast bort tid og arbeid på å skrive protokoll før finansiering er på plass
- Prosjektbeskrivelsen er også grunnlag for protokollen
 - Bakgrunn/rasjonale
 - Hypoteser
 - Fremdriftsplan
 - Finansiering
 - Synopsis, samarbeidspartnere osv

2: Få hjelp

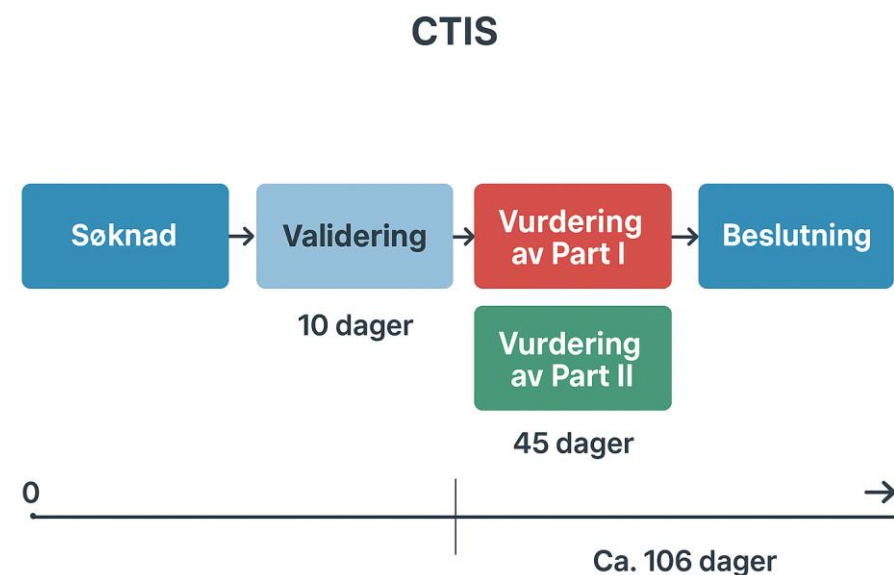
- Å skrive en protokoll er ikke en «one-person job»
 - Gratis rådgivning
 - Kjøp av monitorering, eCRF, datahåndtering
- Regional forskningsstøtte CTU
- Statistiker
- Brukerrepresentanter
- En venn! Få tak i tidligere protokoller
- En stakkars kliniker/forsker MÅ få hjelp til CTIS!

3: Tidsfrister

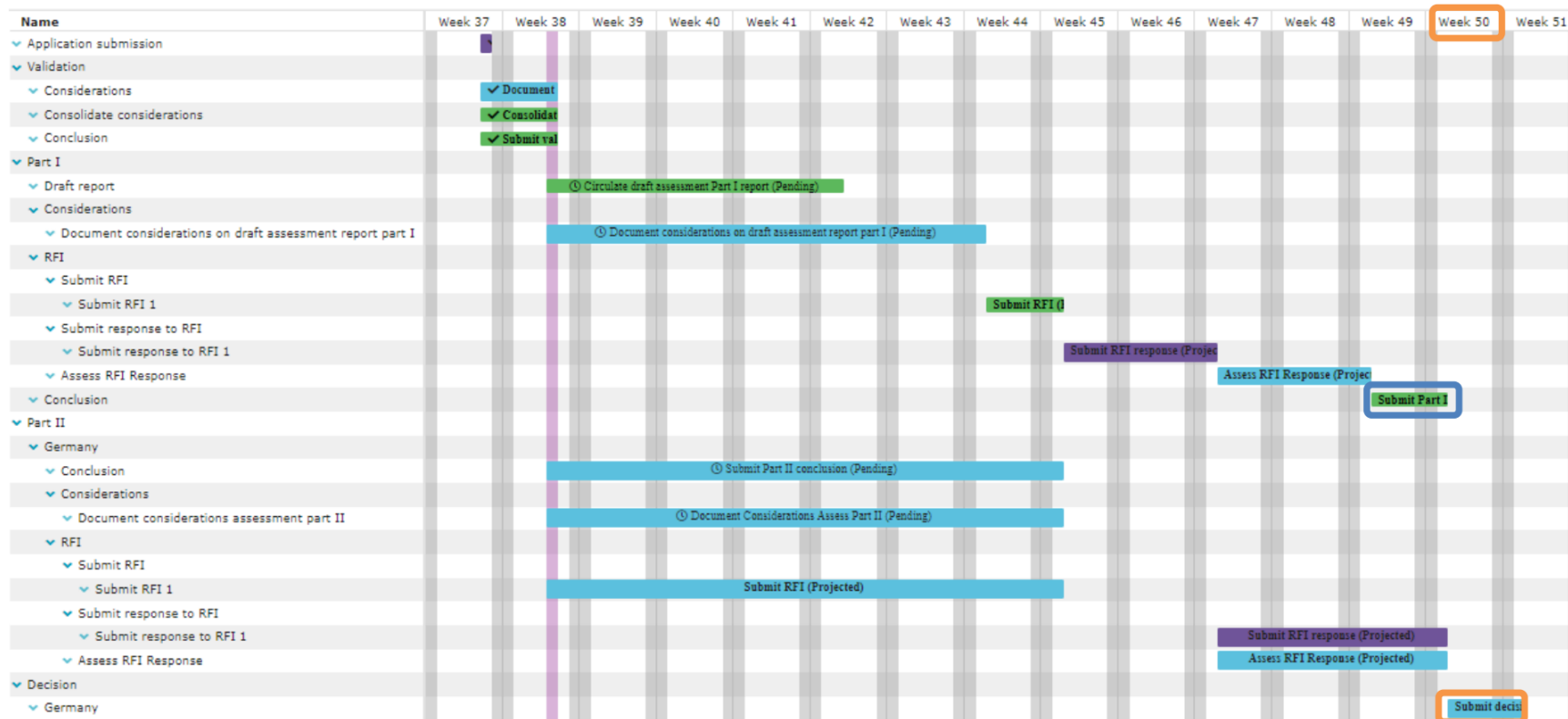


Clinical Trials

- CTIS
- Både REK og Statens legemiddelverk svarer i CTIS
- Obs obs! svarfrist er 10 virkedager
 - EU er ikke like opptatt av fellesferie etc som vi er...
 - Ikke glem å sette av tid til alle dokumenter utover protokollen som skal sendes inn



3: Tidsfrister



3: Tidsfrister

- Regn med at noe alltid er galt/mangler ved hver innsending
- Regn med å få RFI på «alt»
- Diskuter med CTU vedrørende alle tidsaspekter
- Ikke send inn i mai...

4: Arbeidsfordeling

- Vær flere!
- Sett dato for første inklusjon
- Trippelsjekk når dere må sende inn i CTIS for å få til det
- Dobbeltsjekk at noen (flere enn en) er tilgjengelig for å svare ut RFlene innen fristen
- Fordel arbeidsoppgaver og ansvarsområder
 - En sitter med hovedansvaret for protokollen
 - En hovedansvarlig for CTIS

5: Kom i gang

1. Gå tilbake til prosjektbeskrivelsen og bruk det som kan brukes der i templatet
2. Bruk tid og energi på synopsis
3. Objectives, endpoints and estimands
 - Denne brukes i stor grad av den som setter opp eCRF og til SAP
 - Jo mer spesifikk jo lettere for de å bruke og tolke og letter gjennomføring, men setter også begrensninger

6: Bygg hele protokollen

- Inklusjons og eksklusjonskriterier
- Schedule of Activities
- Få hjelp av statistiker
- Ikke glem å sette av tid til alle vedleggene og alle CTIS-dokumenter som skal sendes inn
- Følg templatet slavisk og se hva andre har gjort

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	4	5	6	7	8				
Informed consent	X													
Inclusion and exclusion criteria	X													[Recheck clinical status before randomization and/or first dose of investigational intervention.]
Demography	X													
Full physical examination including height and weight	X													
Medical history (includes substance use [and family history of premature CV disease])	X													Substances: [drugs, alcohol, tobacco, and caffeine]
Current medical conditions	X													
[Highly sensitive serum OR urine] pregnancy test (WOCBP only)	X	X									X	X		[refer to Section 8.3.5 Pregnancy Testing for instruction on timepoints]
[HIV, Hepatitis B and C screening]	X													
Laboratory tests (include liver chemistries)	X	X					X			X				

© 2015-2021 Takeda/Calacta BioPharma

7: Rediger og juster

- Få noen som ikke er dypt inne i studien til å lese over deler eller hele protokollen
- Det som er åpenbart for deg er ikke åpenbart for utenforstående
- Fikk hjelp av CTU til noe korrekturlesing og råd
- Protokollen og øvrige dokumenter kan endres etter CTIS-godkjenning
 - Samle opp flere endringer til endringsmelding
 - Nokså knotete i CTIS å sende endringsmeldinger

Pasientinformasjon og samtykke

Helseforskningsloven

Kapittel 4. Samtykke

0 Kapitteloverskrift endres ved lov [20 juni 2025 nr. 71](#) (i kraft fra den tid Kongen bestemmer).

§ 13. Hovedregel om samtykke

Det kreves samtykke fra deltakere i medisinsk og helsefaglig forskning, med mindre annet følger av lov.

Med samtykke menes enhver frivillig, spesifikk, informert og utvetydig viljesytring fra deltakeren der vedkommende ved en erklæring eller tydelig bekreftelse gir sitt samtykke til behandling av helseopplysninger eller humant biologisk materiale. Samtykket skal bygge på spesifikk informasjon om et konkret forskningsprosjekt med mindre det er adgang til å avgi et bredt samtykke, jf. [§ 14](#).

Dersom forskningsdeltakeren kan anses å være i et slikt avhengighetsforhold til den som ber om samtykke, at forskningsdeltakeren vil kunne føle seg presset til å gi samtykke, skal det informerte samtykket innhentes av en annen som forskningsdeltakeren ikke har slikt forhold til.

Departementet kan gi forskrifter om krav til samtykke.

0 Endret ved [lov 15 juni 2018 nr. 38](#) (ikr. 20 juli 2018 iflg. meddelelse [17 juli 2018 nr. 1195](#)). Endres ved lov [20 juni 2025 nr. 71](#) (i kraft fra den tid Kongen bestemmer).

Pasientinformasjon og samtykke

- Bruk REK sine maler
 - [Informasjonsskriv barn, ungdom og voksne – Rekportalen](#)
- Så kort som mulig, det viktigste først
- Enkelt språk, bruk brukerrepresentantene til å lese igjennom og komme med innspill
- Husk alderskategorier:
 - Voksne, ungdom 12-16 år, barn under 12 år
 - Hos ungdom 16-18 år må også foresatte signere ved legemiddelstudier
- Ta høyde for mulig vitenskapelig utvidelse
 - Anvendelse av biobank
 - Utveksling av materiale

[Plass for logo]

[versjonsnummer]

VIL DU DELTA I FORSKNINGSPROSJEKTET

[SETT INN ALLMENN FORSTÅELIG
PROSJEKTTITTEL]?

[Fjern den merkede teksten og hakeparentesene og sett inn din egen tekst. Tenk på god lesbarhet ved valg av skrift.]

FORMÅLET MED PROSJEKTET OG HVORFOR DU BLIR SPURT

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å [sett inn kort informasjon om formålet med studien. Fortell hvorfor personen spørres om deltakelse og opplys eventuelt om hvordan prosjektleder eller institusjonen har identifisert vedkommende.]

HVA INNEBÆRER PROSJEKTET FOR DEG?

[Sett inn hovedtrekkene i hva som skjer i prosjektet, om det blir tatt prøver, undersøkelser, intervju, filming, m.m. Angi hvordan deltakelse eventuelt vil innebære avvik fra ordinær behandling. Angi også ca. tidsbruk. Informasjonen skal være kort og konsis.]

I prosjektet vil vi innhente og registrere opplysninger om deg. [Forklar hvilke typer opplysninger som vil bli registrert. Hvis opplysninger skal sammenstilles (kobling av opplysninger/registre), må typen kilde (for eksempel pasientjournal, spørreskjemaopplysninger, blodprøveresultater) og hvilke registre (for eksempel Kreftregisteret, Reseptregisteret, og lignende) angis.]

MULIGE FORDELER OG ULEMPER

[Sett inn informasjon om påregnelige fordeler og forventede risikoer, ulemper, bivirkninger og ubehag. Hvis forskning skal kombineres med behandling, må det gis en klar redegjørelse for fordeler og ulemper knyttet til den behandlingen man vil få hvis man deltar i forskningsprosjektet, sammenlignet med den behandlingen man ellers får.]

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE DITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Det vil ikke ha noen negative konsekvenser for deg eller din behandling [dersom pasient] hvis du ikke vil delta eller senere velger å trekke deg. Dersom du trekker tilbake samtykket, vil det ikke forskes videre på dine opplysninger og ditt biologiske materiale. Du kan kreve innsyn i opplysningene som er lagret om deg, og disse vil da utleveres innen 30 dager. Du kan også kreve at dine opplysninger i prosjektet slettes og at det biologiske materialet destrueres. Adgangen til å kreve destruksjon, sletting eller utlevering gjelder ikke dersom materialet eller opplysningene er anonymisert eller publisert. Denne adgangen kan også begrenses dersom opplysningene er inngått i utførte analyser, eller dersom materialet er bearbeidet og inngår i et annet biologisk produkt [tilpass dette avsnittet til om du samler inn bare helseopplysninger, eller også biologisk materiale].

Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte prosjektleder (se kontaktinformasjon på siste side).

Pasientinformasjon og samtykke

- «Recruitment and Informed consent procedure»
- Hovedregel at helsepersonell uten behandlingsansvar for pasienten skal innhente samtykke
- Vanskelig å få til i mange situasjoner
- Argumenter godt og ha kontakt med REK vedrørende dette

Helseforskningsloven

«Dersom forskningsdeltakeren kan anses å være i et slikt avhengighetsforhold til den som ber om samtykke, at forskningsdeltakeren vil kunne føle seg presset til å gi samtykke, skal det informerte samtykket innhentes av en annen som forskningsdeltakeren ikke har et slikt forhold til»

Annen studiedokumentasjon

- En rekke dokumenter i CTIS, ikke glem å sette av tid til disse
- Case report form (CRF, eCRF)
 - Baseres direkte på protokollen
 - Elektronisk eller (delvis) på papir

Annen studiedokumentasjon

- Inkluderer forsikring og erstatningsordning til deltakere, CV og delegasjonslogg for studiepersonell, SmPC for legemidlene etc
- Statistisk analyseplan (SAP)
- Standard operating procedure (SOP) – eks på frivillige deler av studien som ikke gjennomføres av alle
- Monitoreringsplan, datahåndteringsplan osv

Risikovurdering av protokoll

- Møte mellom sponsor, studieledelsen, CTU, monitor
- Typiske problemer
 - Rekruttering av deltakere
 - Feilvurdering av tilgjengelig antall pasienter
 - Feilvurdering av motivasjon for deltakelse
 - For strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier
 - Dårlig definerte endepunkter
 - Ulik pasienthåndtering

Risikovurdering av protokoll

Illustrasjon fjernet i versjon som publiseres på nett

Oppsummering

- Forskningsprotokollen er et formelt dokument hjemlet i Helseforskningsloven
- Forskningsprotokollen er et arbeidsdokument for studiegjennomføring
- Bruk det du har fra før, finn en venn, følg templatet og vær mentalt forberedt på CTIS-systemet