

Utarbeidelse av protokoll

Praktisk kurs i forskerinitierte kliniske studier
24.11.2020

Dag Henrik Reikvam
Overlege PhD
Infeksjonsmedisinsk avd.
OUS Ullevål

Oversikt

- Min bakgrunn
- Hva er en forskningsprotokoll?
- Råd for utarbeidelse av protokoll
 - 6-stepsplan
- Pasientinformasjon og -samtykke
- Annen studiedokumentasjon
 - CRF
 - SOP
- Risikovurdering av protokoll

Min bakgrunn



- Cand. med. 1998
- Spesialist indremedisin og infeksjonssykdommer
- PhD 2006-11 mukosal immunologi
 - Basalforskning, dyreforsøk
- Post doc (50%) K.G. Jebsen-senter for betennelsesforskning 2015-17
- Post doc (50 %) HSØ 2018 -

Mine kliniske studier

1. OUSHIVProbiot2 (REK 2015/2015)
 - Eksplorativ fase II-studie med probiotikaintervensjon
 - Translasjonsstudie
 - Finansiering *ikke* sikret ved protokollutarbeidelse
 - Utarbeidet alene
2. Nuc-Stop (REK 2018/988, EudraCT 2018-000724-34)
 - Fase III-studie med legemiddelintervensjon
 - Kliniske endepunkter med biobanking for eksplorative subanalyser
 - Finansiering sikret før protokollutarbeidelse
 - Utarbeidet med to kollegaer, utstrakt kjøp av tjenester
3. TITAN
 - Internasjonal multisenterstudie med legemiddelintervensjon med tre Investigational Medicinal Products uten markedsføringstillatelse
 - Intitert fra Aarhus universitetssykehus
 - Kliniske endepunkter med biobanking for eksplorative subanalyser
 - Protokoll utarbeidet i Danmark. Norsk oversettelse og tilpassing



Hva er en forskningsprotokoll?

Hva skiller protokoll fra prosjektbeskrivelse?



Prosjektbeskrivelse vs. protokoll

Prosjektbeskrivelse

- Prosjektskisse
 - Bakgrunn/rasjonale, hypoteser, metoder, framdriftsplan, datahåndtering, finansiering
- Brukes til finansielle søknader
- Ikke styrende for gjennomføring
- Varierende formalkrav

Protokoll

- Detaljert beskrivelse av gjennomføring
 - Bakgrunn/rasjonale, hypoteser, metoder, framdriftsplan, datahåndtering, finansiering
- Brukes til regulatoriske søknader
 - REK, SLV, PVO etc
- Styrende for gjennomføring
- Lovhjemlet

Helseforskningsloven 01.07.2009

§ 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

....

Departementet kan gi forskrift med nærmere krav til ... forskningsprotokollen.....

https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44#KAPITTEL_1

Forskrift om organisering av helseforskning 01.07.2009

§ 8. Forskningsprotokoll

For hvert forskningsprosjekt skal det utarbeides en forskningsprotokoll på norsk eller engelsk som minst skal angi

a) **prosjektleder**

b) 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

c) 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

d) fra hvilke kilder **humant biologisk materiale** skal uttas og om slikt materiale skal utleveres til andre eller overføres til utlandet

e) vurdering av **forskningsetiske** utfordringer ved prosjektet, særlig nytte-riisiko aspektet for forskningsdeltakere

f) finansieringskilder, interesser og avhengighetsforhold, herunder forskere og forskningsdeltakeres eventuelle **økonomiske forhold** knyttet til det aktuelle forskningsprosjektet

g) **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.

<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-07-01-955>

Oversikt

- Min bakgrunn
- Hva er en forskningsprotokoll?
- Råd for utarbeidelse av protokoll
 - 6-stepsplan
- Pasientinformasjon og samtykke
- Annen studiedokumentasjon
 - CRF
 - SOP
- Risikovurdering av protokoll

1. Sikre finansiering!

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



- Studier koster penger
 - Bortkastet å legge ned arbeid i protokoll som ikke har finansiering
- Prosjektbeskrivelse grunnlag for protokoll
 - Bakgrunn/rasjonale, hypoteser, metoder, framdriftsplan, datahåndtering, finansiering

2. Søk hjelp!

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



- Regional forskningsstøtte – Clinical Trial Unit (CTU)
 - Rådgivning gratis
 - Anbefaler kjøp av totalpakke: monitorering, eCRF, datahåndtering
- Statistiker for nøyaktig styrkeberegning
- Brukerrepresentanter
 - Råd om pasientrekruttering
 - Uklarheter i informasjon til samtykke
- Tidligere protokoller

3. Enes om arbeidsplan og tidsfrister

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

- REK tidsfrister for nye prosjekter 8-10x per år.
- Bli enig i dato for første inklusjon
- Fordel arbeidsoppgaver og ansvarsområder



4. Formuler og definer!

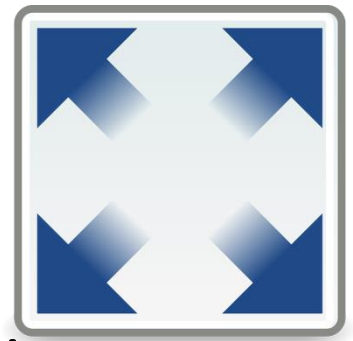
6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

- Hypoteser og endepunkter
- Inklusjons- og eksklusjonskriterier
 - Konkrete, etterprøvbare, kvantiterbar
 - Viktig gjennomarbeidet til REK-søknad
- Vurder definisjoner opp mot gjennomførbarhet
- Dialog med CTU/statistiker/monitor
- Synopsis tilstrekkelig!



5. Bygg ut hele protokollen

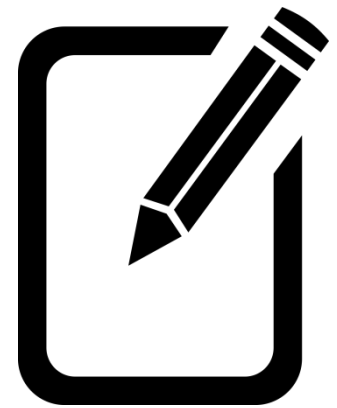
6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



- Innhold i studiebesøk, studiemedisinhåndtering, safety/adverse events m.m.
- Transcelerate-templatet
 - <https://www.norcrin.no/>
- Bruk tekstpakker fra prosjektbeskrivelse
- Dialog med CTU
- Vurder presisjonsnivå
 - Mer spesifikt letter gjennomføring, men setter begrensninger

6. Rediger og juster

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



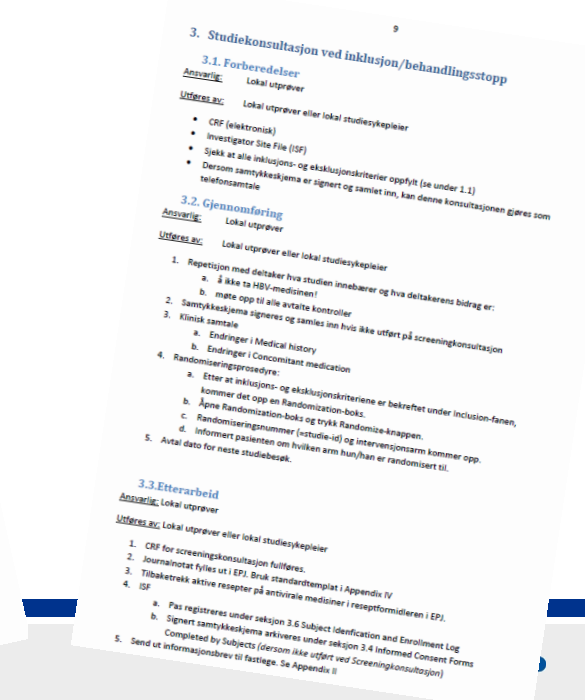
- Gjennom arbeid med andre studiedokumenter
- Kan også endres etter REK-godkjenning
 - Dialog med CTU/monitor
 - Samle opp endringer til endringsmelding til REK

Pasientinformasjon og -samtykke

- Bruk REKs mal https://helseforskning.etikkom.no/frister/malforinformasjonsskriv?p_dim=34672
- Enkelt språk
 - Bedre «roughly right than precisely wrong»
 - Bruk brukerrepresentant eller bekjente til å lese gjennom
- Ta høyde for mulig vitenskapelig utvidelse
 - Anvendelse av biobank
 - Utveksling av materiale
- Så kort som mulig!
 - Leses gjennom på 2-3 min

Annen studiedokumentasjon

- Case report form (CRF)
 - Baseres på protokollen
 - Elektronisk vs. papir
- Standard operating procedure (SOP)
 - Beskriver i detalj all pasienthåndtering



Risikovurdering av protokoll

- Rekruttering og inklusjon av pasienter
 - For strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier
 - Feilvurdering av pasientens motivasjon for deltakelse
 - Feilvurdering av pasienttilfang
- Dårlig definerte endepunkter
- Uensartet pasienthåndtering

- Tiltak:
 - Lag en SOP for gjennomføringen
 - Simuler studiebesøk
 - CTU og monitor bidrar til risikovurdering

Risk assessment

	A	B	C	D	E	I	J
1	Protokoll: Nuc-STOP						
2	EUdraCT nummer: 2018-000724-34						
3	Sponsor: Oslo Universitetssykehus						
4	Sentre evaluert						
5	Vurderingspanel involvert						
6	Dato og versjon for risikovurdering: Versjon 1, 6/9-2018						
7	Tema	Elementer (kan justeres)	VURDERING AV MULIG RISIKO	STRATEGI FOR Å MINSKERISIKO (protokoll, avtaler, monitoreringsplan, SOPer, opplæring eller monitorering osv.)	KONTROLL ved monitorering		
8	1 Studieorganisasjon og ledelse	1.1. Organisasjon	Bør avklare regulatoriske krav i Etiopia. Studiesykepleier, ev. back-up personell for studiepersonell? Forankring i forskningsledelse (ous: avdelingsleder) og ev. i forskergruppe.	Asgeir? To risiki: Ikke inkludert nok pasienter og at protokollen ikke blir fulgt (brudd på regel for rebehandling). Lage en inklusjonsplan, mål om å bli ferdig med rekrutteringen innen 12 mnd. Lage en plan for hva man gjør hvis ikke rekrutteringen går som planlagt. Holde studiesentrene varme med nyhetsbrev og fokus på antall screenede og inkluderte. Vurderer å inkludere flere sentre. At protokoll følges for rebehandling, monitoreres. Noen av sentrene vil ikke bruke studiekoordinator, og bør oppfordres til å involvere en studiesykepleier.			
9		1.2. Finansielle ressurser	Hva koster penger? * monitorering * lab, røntgen, MR... * datafangstløsning/DM * studiesykepleier * biobank, f.eks. fryser, spesielle rør (f.eks. PAX rør til RNA baserte analyser) * forsikring tegnes via Legemiddelsvarsforeningen, LAF * ...	Husk: Pasienter som deltar i kliniske studier har rett til å få dekket sine reisekostnader på samme måte som annen pasientoppfølging gjennom pasientreiser (gjelder fra 01.10.2016). Nuc-Stop: Pasienter med HBV dekkes under "allmennfaglige smittsomme sykdommer" Postdoc analyser av respons er foreløpig ikke finansiert. Fortsetter å søke midler.			
10		1.3. Avtale	CTU utarbeider avtale om monitorering og ev. datahåndtering; sponsor bruker organisasjonsoversikt fra pkt.1.1 som utgangspunkt for hvilke avtaler som må inngås. Ved internasjonale studier må ansvarsfordelingen klargjøres.	Bruk (eks) NorCRIN-maler. Asgeir?			
		1.4. SOP og kvalitetssystemer	Skal prosedyrer fra NorCRIN benyttes? Hvilke andre studiespesifikke prosedyrer skal benyttes? Eks: Lab (blodprøver, biopsier osv.), DMC, legemiddeldistribusjon, biobank, andre endepunktmålinger? Sikkerhet? Avblinding? Blindet administrering?	Asgeir?			

Oppsummering

- Forskningsprotokollen er et
 - formelt dokument hjemlet i Helseforskningsloven
 - arbeidsdokument for studiegjennomføring
- Protokollutarbeidelse
 - Start med studiedesign og kjernedefinisjoner: hypoteser, endepunkter, inklusjons- eksklusjonskriterier
 - Formelle formuleringer til sist
- Pasientinformasjon og –samtykke
 - REKs mal og hold det kort og enkelt
- Andre nyttige studiedokumenter
 - SOP for studiebesøk