

Utarbeidelse av protokoll

Praktisk kurs i forskerinitierte kliniske studier

21.11.2023

Gro Owren Nygaard

Overlege, PhD

Nevrologisk avdeling, OUS

og

Forsker, Institut for Klinisk Medisin, UiO



Multipel Sklerose Forskningsgruppen
Oslo Universitetssykehus

- Takk til infeksjonsmedisiner overlege PhD Dag Henrik Reikvam for tidligere presentasjoner og inspirasjon til dette foredraget!



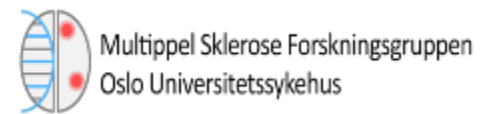
- **Utarbeidelse av protokoll**
- *Utforming av protokoll (brukermedvirkning, pasientinformasjon, samtykke og annen studiedokumentasjon)*
- *Erfaring med risikovurdering av protokoll*
-

Oversikt

- Min bakgrunn
- Råd for utarbeidelse av protokoll
 - 6-stepsplan
- Brukermedvirkning
- Pasientinformasjon og -samtykke
- Annen studiedokumentasjon
 - CRF
 - SOP
- Risikovurdering av protokoll

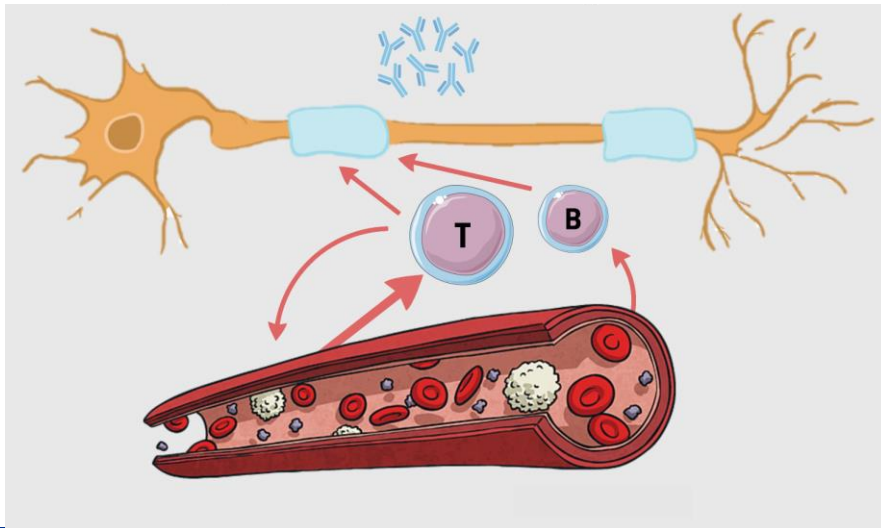
Min bakgrunn

- Cand. med. 2004 m forskerlinje anatomisk institutt, UiO
- Legevakta 2006-2008
- Nevrologisk avdeling 2008-
- PhD 2016
- Prosjektleder 50% NOR-MS (HSØ og NFR) 2020-
- Prosjektleder Nevrovax 2021-
- Forsker UiO 50% 2023-



Multipel sklerose (MS) er en immunmediert lidelse i sentralnervesystemet

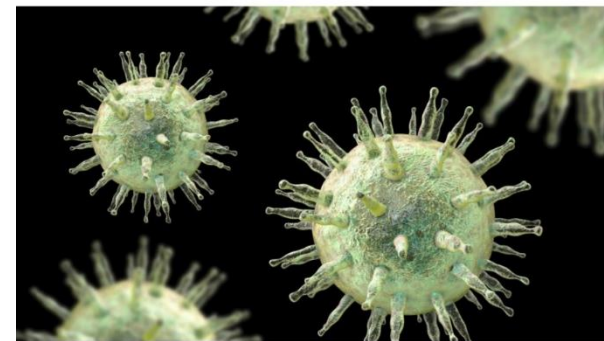
- Alder ved diagnose 20-40 år
- Livslang sykdom
- 13 000 personer med MS i Norge



Forskning

Kysseyke mulig hovedårsak til MS

I så fall kan en vaksine forebygge mot sykdommen.



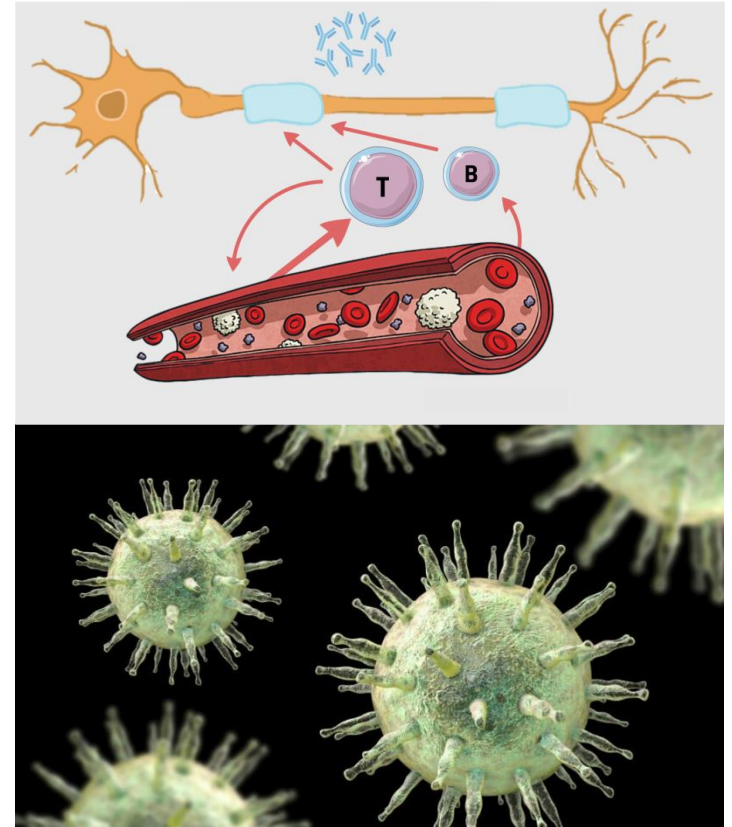
KYSSESYKE: Epstein-Barr-virus (HBV) er et herpesvirus som forårsaker kysseyke.

Illustrasjonsfoto: Kateryna Kon/ Shutterstock/ NTB

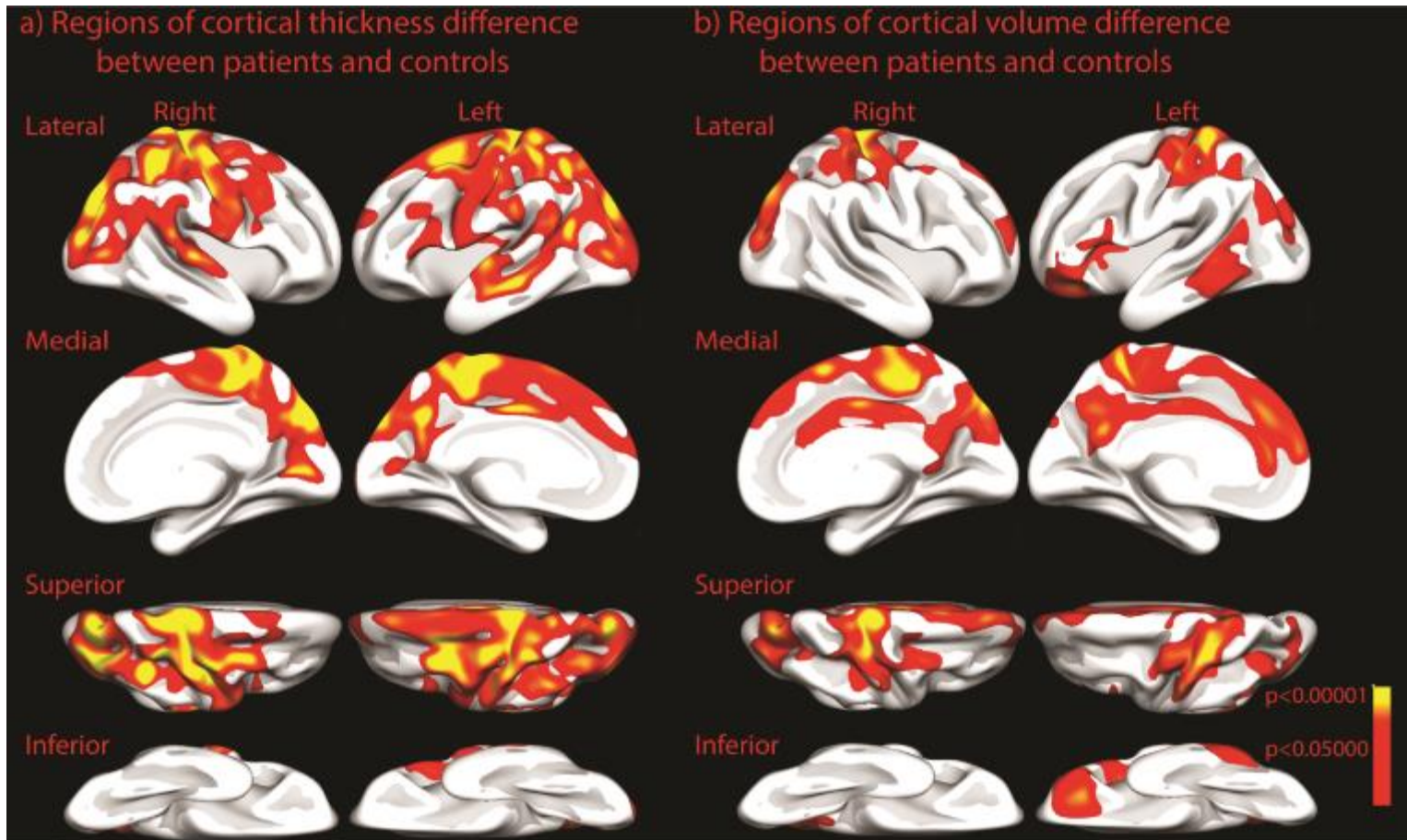
Oslo Universitetssykehus er landets største MS-klinikk

>3000 MS-pasienter i Oslo

80 nydiagnostiserte MS-pasienter årlig



PhD i 2016: studere MS-pasienter tidlig i sykdomsforløpet



2018: overlegestilling OUS

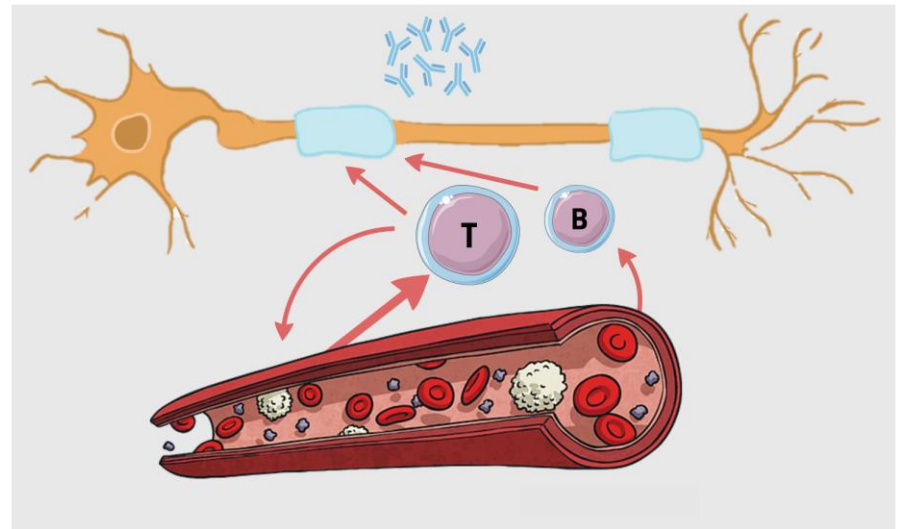
- Enige om å bruke høyeffektiv behandling
- Uenige om *hvilken* behandling som burde velges

Kladribin:

- midlertidig immunsuppresjon
- ny (kostbar)

Rituksimab:

- spesifikk B-celleterapi
- off-label (billig)



2018: overlegestilling OUS

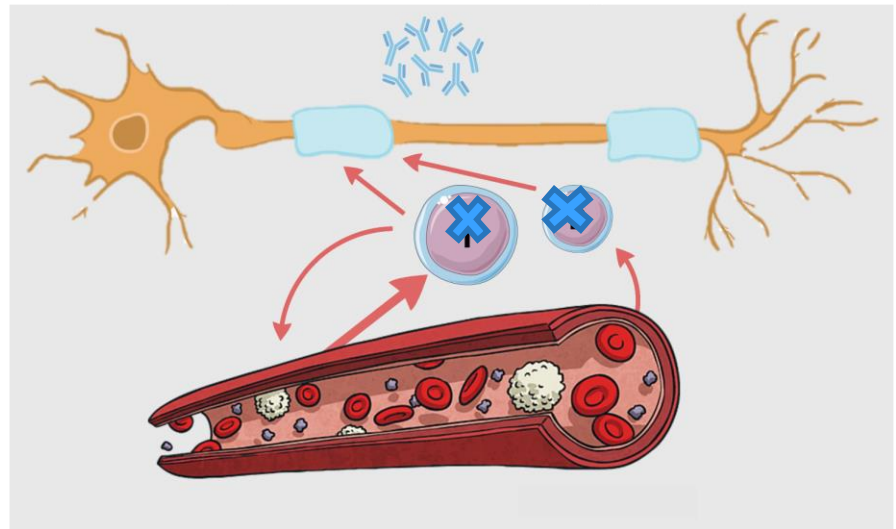
- Enige om å bruke høyeffektiv behandling
- Ikke enige om hvilken behandling som burde velges

Kladribin:

- midlertidig immunsuppresjon
- ny (kostbar)

Rituximab:

- spesifikk B-celleterapi
- off-label (billig)



2018: overlegestilling OUS

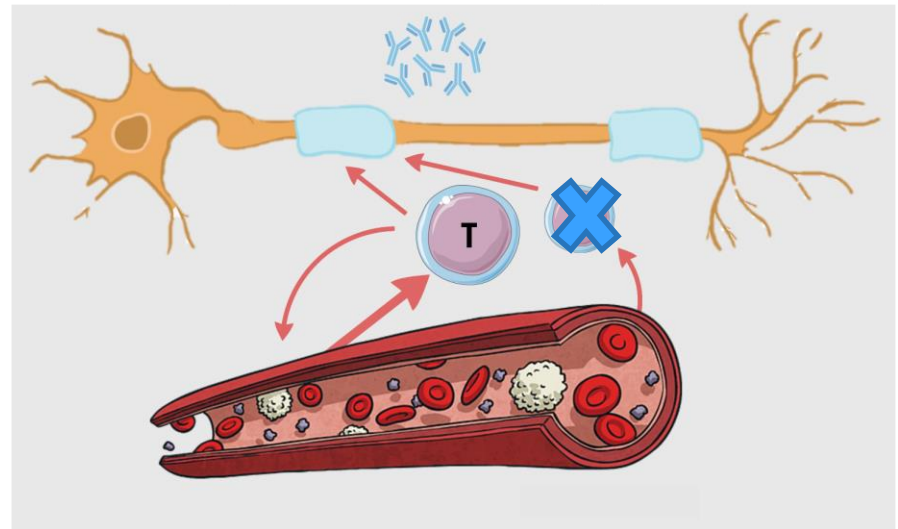
- Enige om å bruke høyeffektiv behandling
- Ikke enige om hvilken behandling som burde velges

Kladribin:

- midlertidig immunsuppresjon
- ny (kostbar)

Rituksimab:

- spesifikk B-celleterapi
- off-label (billig)



Startet planlegging våren 2019 og inklusjon samme høst

- Fristilling fra avdelingen 50% i noen måneder, mye egeninnsats
- Involvering av avdeling, klinikk, kolleger, fagdirektør, brukerorganisasjon
- Hjelp fra Forskningsstøtte
- Inklusjonskriterier og oppfølging svært lik vanlig klinisk praksis





En prospektiv studie med blindet endepunkt

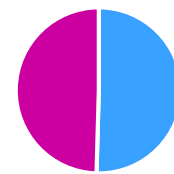
Randomisering 1:1 rituksimab og cladribin

264 pasienter, 10 sykehus, alle helseregioner

Primært endepunkt antall nye MR-lesjoner etter to år



Andel pasienter inkludert fra OUS og resten av landet



Status:
Oppstart oktober 2019
Fullinkludert august 2022

1. Sikre gjennomføringsvilje, forankring og finansiering!

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

- Kliniske studier er veldig mye jobb:



Du må brenne for prosjektet

Personlig engasjement

- Kliniske studier er teamarbeid:

Sikre at du forankring hos ledelse, kolleger og brukere

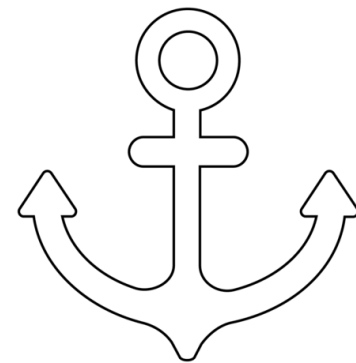


Mange uformelle og formelle møter

- Kliniske studier koster penger

Sikre finansiering (og vær optimist)

Avtale og backup-plan



2. Søk hjelp!

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

- Bruk kolleger og bekjente
- 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



3. Enes om arbeidsplan og tidsfrister

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

- Tidsfrister for søknader
- Bli enige om dato for initieringsmøte og første inklusjon
- Fordel arbeidsoppgaver og ansvarsområder



4. Formuler og definer!

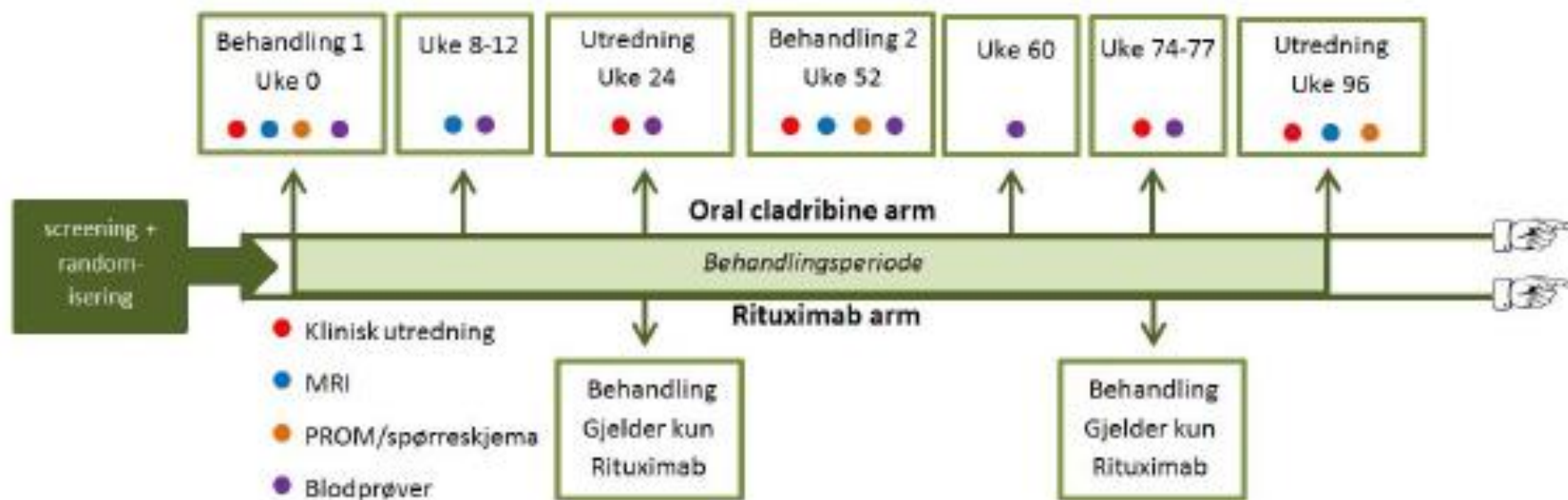
6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

- Hypoteser og endepunkter
- Inklusjons- og eksklusjonskriterier
 - Konkrete, etterprøvbare, kvantiterbar
- Vurder det ideelle opp mot det realistiske
- Dialog med CTU/statistiker/monitor
- Synopsis tilstrekkelig!



Tegn opp hvordan du ser for deg studien

Figur 1. Oversikt over studiets tidslinje



Figur 1: Dette er en skjematisk oversikt over hva som skjer når i løpet av studien.

Table 1 Objectives, endpoints and assessments

Objectives	Endpoints	Assessments
<p>WP1 - PROBE study:</p> <p>To assess if B-cell immunosuppression with rituximab is non-inferior to pulsed immune reconstitution therapy with cladribine for the treatment of RRMS.</p>		
Objectives	Endpoints	Assessments
<p>WP1 Objective 1:</p> <p>to evaluate the difference in effectiveness between the treatments</p>	<p>Primary endpoint:</p> <p>The primary endpoint is the number of new or enlarging cerebral MRI T2 lesions per patient from week 12 to week 96</p>	<p>Cerebral MRI taken at week 12 and 96 weeks</p> <p>Section 7.1</p> <p>Conventional MRI assessments</p>
	<p>Key secondary endpoints include:</p> <p>Number of new or enlarging cerebral MRI T2 lesions per patient from week -6 to week 12</p>	<p>Cerebral MRI taken at week -6 and week 12</p> <p>Conventional MRI assessments</p>

5. Bygg ut hele protokollen

6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll



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

6. Rediger og juster

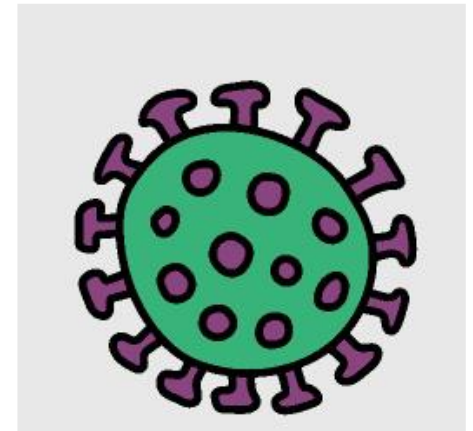
6-stepsplan for utarbeidelse av protokoll

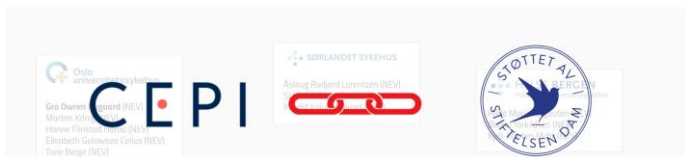


- Gjennom arbeid med andre studiedokumenter
- Kan også endres etter godkjenning
 - Dialog med CTU/monitor
 - Samle opp endringer til endringsmeldinger

NOR-MS ble startet før finansiering var på plass

- Sterk intern forankring
- Senere åpen prosjektstøtte fra HSØ og NFR
- Inklusjonskriterier og oppfølging svært lik vanlig klinisk praksis
- Rask inklusjonsrate første halvår
- Nødvendig med mer personale
- Nødvendig med mer tid
- Aktuelt med ny studie





Blodprøver fra >5000 pasienter

Bidrag til nasjonale vaksinasjonsråd, råd til pasienter og klinikere

Research Letter
January 24, 2022

Immunogenicity and Safety of a Third SARS-CoV-2 Vaccine Dose in Patients With Multiple Sclerosis and Weak Immune Response After COVID-19 Vaccination

Marton König, MD, PhD¹; Hilde Marie Torgauten, MD²; The Trung Tran, PhD³; Trygve Holmøy, MD, PhD⁴; John Torgils Vaage, MD, PhD³; Fridtjof Lund-Johansen, MD, PhD³; Gro Owren Nygaard, MD, PhD¹

Figure. Development of Anti-SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain (RBD) IgG Levels in Patients With Multiple Sclerosis Who Were Treated With Anti-CD20 or Fingolimod and Underwent Revaccination

Antibody sample and treatment group	Approximate Anti-SARS-CoV-2 spike RBD levels (AU)
S2 anti-CD20	0 - 70
S3 anti-CD20	0 - 300
S2 fingolimod	0 - 70
S3 fingolimod	0 - 140



Av og til kan det gå skikkelig fort

- Juni 2021 vaksineresponser hos immunsupprimerte var dårlige
- Protokoll laget og godkjent på under en uke
- Juli 2021 studie av 3. vaksine
- Høsten 2021: første resultater og endrede retningslinjer



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>

Pasientinformasjon og -samtykke

- Bruk oppdatert mal
- Enkelt språk
 - Få inspirasjon fra andres informasjonsskriv
 - Bruk brukerrepresentant eller bekjente til å lese gjennom
- Ta høyde for mulig vitenskapelig utvidelse
 - Anvendelse av biobank
 - Utveksling av materiale
- Så kort som mulig!

Pasientinformasjon

NOR-MS- Informasjonsskriv og samtykke 19.02.20 v 1.4



FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I LEGEMIDDELUTPRØVING

Norsk studie av cladribin og rituksimab ved Multipel Sklerose (NOR-MS). En prospektiv åpen multisenter-studie med blindet endepunkt.

Dette er en forespørsel til deg om å delta i et forskningsprosjekt der vi sammenligner legemiddelet rituksimab med legemiddelet cladribin (Mavenclad).

Formålet med studien er å finne ut om rituksimab er like effektivt, trygt og brukervennlig som cladribin. Rituksimab er ikke en godkjent på vanlig måte som MS-medisin, men det er mange studier som tyder på at den er like effektiv, trygg og brukervennlig som andre høyeffektive behandlinger mot MS, og medikamentet brukes mot MS også i Norge. Denne studien vil gi oss svar på om behandling med rituksimab er likeverdig med behandling med cladribin.

Rituksimab og cladribin virker på litt forskjellig måte. Rituksimab gis som infusjon hvert halvår og fører til at en undergruppe immunceller i blodet (CD20-positive B-celler) blir sterkt redusert over tid. Dette demper MS-aktiviteten drastisk.

Cladribin gis som to korte tablettkurer (i uke 0 og uke 4 ved starten av behandlingen) og dette gjentas etter ett år. Behandlingen fører til at flere typer immunceller (B-celler og noen T-celler) i kroppen blir midlertidig redusert, og at de senere delvis endrer virkemåte. Denne behandlingen fører også til at MS-aktiviteten dempes drastisk. Etter gjennomført behandling vil man vanligvis oppnå en langvarig beskyttelse mot aktivitet i MS-sykdommen.

Det er aldri gjort noen studier tidligere for å sammenligne disse to typene MS-behandlinger direkte. Denne studien er derfor viktig for å finne ut hvordan vi bør behandle MS-pasienter best mulig i fremtiden.

I tillegg til å se på effekt, sikkerhet og pasienttilfredshet, skal vi undersøke om det er bestemte markører, enten fra MR-bilder eller fra blodprøver, som kan bidra til å forutse hvilken medisin som vil være best egnet hos den enkelte pasient. Vi vil også undersøke de helseøkonomiske konsekvensene av å tilby de forskjellige medikamentene.

Du er valgt ut til å forespørres fordi du oppfyller kriteriene for deltakelse i studien: du er mellom 18 og 65 år og har attakvis MS med tegn på sykdomsaktivitet det siste året (MR-forandringer eller et nytt attack). Legen din mener at du vil ha utbytte av høyaktiv behandling med rituksimab eller cladribin. Du kan med disse behandlingene ikke planlegge å bli gravid de neste to årene, du må bruke prevensjon dersom du er kvinne i fertil alder og du

Side 1 / 10

NOR-MS- Informasjonsskriv og samtykke 19.02.20 v 1.4

kan ikke ha noen kjent kreftsykdom eller ha fått behandling med medikamentene rituksimab, cladribin, alemtuzumab eller ha fått stamcellebehandling tidligere. Du må heller ikke ha blitt behandlet med fingolimod eller natalizumab de siste 6 månedene. Alle pasienter ved sykehuset der du behandles, som oppfyller kriteriene over, kan bli forespurt om å delta.

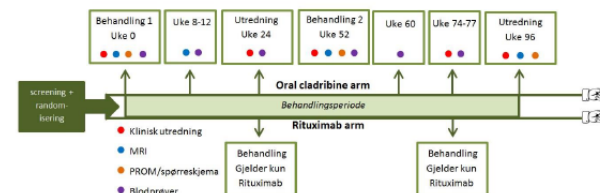
Neurologisk avdeling ved Oslo Universitetssykehus er ansvarlig for studien. Den daglige oppfølgingen av deg vil foregå av legen som behandler deg på det sykehuset der du hører til.

HVA INNEBÆRER STUDIEN?

Dersom du deltar i studien, vil vi ved en automatisert metode trekke tilfeldig ut (randomisere) om du skal behandles med rituksimab eller cladribin. Dette er en "open label" studie, som betyr at både du og legen din vil vite hvilket legemiddel du bruker. Det er like stor sjanse for å havne i hver gruppe. Du vil bli fulgt opp i tråd med vanlige rutiner i Norge for den aktuelle behandlingen. Du vil bli kalt inn til undersøkelser og blodprøver før oppstart, ved oppstart av behandlingen og etter ca 8, 24, 52, 60, 77 og 96 uker. Det gjøres MR før oppstart og etter 12, 48 og 96 uker. Du vil bli bedt om å fylle ut et elektronisk spørreskjema før studien starter og etter ett og to år. Når vi tar vanlige rutineblodprøver av deg, vil vi be om å ta noen ekstra glass til forskning.

Dersom du allerede bruker annen MS-medisin, vil overgangen til rituksimab eller cladribin følge vanlige retningslinjer for den aktuelle behandlingen. Dersom du bruker noen andre faste medikamenter, vil legen som følger deg undersøke om de kan kombineres med MS-behandlingen.

Figur 1. Oversikt over studiets tidslinje



Figur 1: Dette er en skjematisk oversikt over hva som skjer når i løpet av studien.

Side 2 / 10



Annen studiedokumentasjon

- Case report form (CRF)
 - Baseres på protokollen



- Standard operating procedure (SOP)
 - Beskriver i detalj all pasienthåndtering
 - Råd: spør om inspirasjon fra andre studier!

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

Risikovurdering

Kopi av 20190613_sop-lm-1-10-vedlegg-1-v-3-0-mal-risikovurdering - Excel

Gro Owren Nygaard

TEMA	MOMENTER TIL DISKUSJON	EKSEMPLER PÅ STRATEGI FOR Å MINNSKE RISIKO	BESKRIVELSE AV MULIG RISIKO
1. Studieorganisasjon og ledelse			
1.1 Organisasjon	a. Organisasjon, inkl. studiepersonell og backup b. Intern forankring c. Ved internasjonal studie: Avklar regulatoriske krav d. Informasjonsflyt	a. Bruke NorCRINs mal for organisasjonsoversikt d. Kommunikasjonsplan, nyhetsbrev etc.	50% tilgjengelig studiesykepleier er ansatt. Helle er prosjektkoordinator. Intern forankring OK. Viktig med god informasjonsflyt - planer om regelmessige nyhetsbrev. Etterhvert vurdere å lage nettside. Telefonkonferase med de andre sentrene. Kan være lurt å ha årlig møter der alle, inkl. studiesykepleiere samles. OUS får interne midler dersom ikke internt.
1.2 Kostnader	a. Finansieringsgrunnlag b. Budsjettposter - Monitorering - Datafangstlading/datahåndtering - Statistiker - Legemidler; sponsor/HU må dekke egenandel for legemiddel - Apotek - Serviceavdelinger; laboratorier, radiologi, patologi - Biobank; rør, oppbevaring, frakt - Studiesykepleier - Forsikring Legemiddelansvarsforening - Annet	a. Søke om eksterne midler, ta kontakt med regional forskningsstøtte Pasienter som deltar i kliniske studier har rett til å få dekket sine reisekostnader på samme måte som annen pasientoppfølging gjennom pasientreiser	Kan studiesykepleiere kjøpes fri for å jobbe med studien, spes på uerfarne sentre? Kan være lurt med minst 20% en dag i uken. Apotek skal ikke gjøre noe studiespesifikt. Vurdere om pasientene skal ta med seg medikamentet tilbake ved neste visit. Studiesykepleier ordner med blodprøver til biobank. Det skal lages en egen protokoll for biobankhåndtering. Lagres lokalt i en fryser, sendes etterhvert i grupper til OUS og videre til Sverige Prosedyrse på dette lages. Radiologisk avd må få en prosedyre.
1.3 Avtale	a. Nødvendige avtaler - Samarbeidsavtale CTU - Interne avtaler - Avtale med andre sentre - Avtale med NKU i andre land (tydelig ansvarsfordeling) b. Bidragsstudier (delvis finansiert av legemiddelfirma)	a. Ta utgangspunkt i organisasjonsoversikten, bruke NorCRINs maler b. Kontakte regional forskningsstøtte for hjelp med avtale	Inngå avtale med alle sentrene. Huske på at studien må godkjennes av PVO ved alle sentrene dersom det er retningslinjer. Interne avtaler på hvert senter i forhold til lokale prosedyrer.
1.4 Trial Master File	a. Papir og/eller elektronisk	a. Bruke NorCRINs maler	Helle setter opp ISF/TMF for alle sentrene. Sentrene må informasjon om evt revideringer av

Klar

Oppsummering

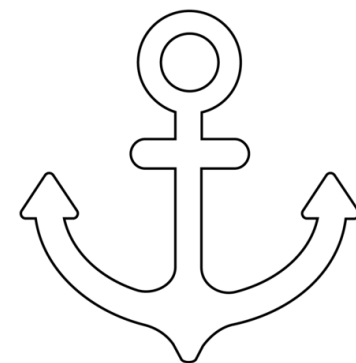
- Forskningsprotokollen er et
 - formelt dokument hjemlet i Helseforskningsloven
 - arbeidsdokument for studiegjennomføring

Det finnes maler for nesten alt

Benytt deg av andres erfaringer

De tre viktigste forutsetningene for gjennomføring:

- Du må brenne for prosjektet
- Det må være forankret
- Det må være økonomisk gjennomførbart



TARGET MS:

En klinisk studie for å teste antiviral behandling mot MS

NEWS CAREERS COMMENTARY JOURNALS COVID-19 Science

Science Current Issue First release papers Archive About Submit manuscript

HOME > SCIENCE > VOL. 375, NO. 6578 > LONGITUDINAL ANALYSIS REVEALS HIGH PREVALENCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS ASSOCIATED WITH MULTIPLE...

REPORT MULTIPLE SCLEROSIS

Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis

KJETIL BJORNEVIK MARIANNA CORTESE BRIAN C. HEALY JENS KUHLE MICHAEL J. MINA YUMEILENI STEPHEN J. ELLEDGE DAVID W. NIEBUHR ANN L. SCHER [...] AND ALBERTO ASCHERIO +1 authors Authors Info & Affiliations

SCIENCE • 13 Jan 2022 • Vol 375, Issue 6578 • pp. 296-301 • DOI:10.1126/science.abb8222

293 768 229

RELATED PERSPECTIVE

Epstein-Barr virus and multiple sclerosis

BY WILLIAM H. ROBINSON, LAWRENCE STEINMAN

Stronger evidence for viral connection

Abstract Acknowledgments Supplementary Materials References and Notes Letters (10)

Stronger evidence for viral connection

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system. The underlying cause of this disease is not known, but Epstein-Barr virus is thought to be a possible culprit. However, most people infected with this common virus do not develop multiple sclerosis, and it is not feasible to directly demonstrate causation of this disease in humans. Using data from millions of US military recruits monitored over a 20-year period, Bjornevik *et al.* determined that Epstein-Barr virus infection greatly increased the risk of subsequent multiple sclerosis and that it preceded the development of disease, supporting its potential role in the pathogenesis of multiple sclerosis (see the Perspective by Robinson and Steinman).

We use cookies to improve your experience and enable functionality and security of this site. Data may be shared with third parties. Further detail is available in our [Privacy Policy](#). By accepting all cookies, you consent to our use of cookies and use of data. MAN

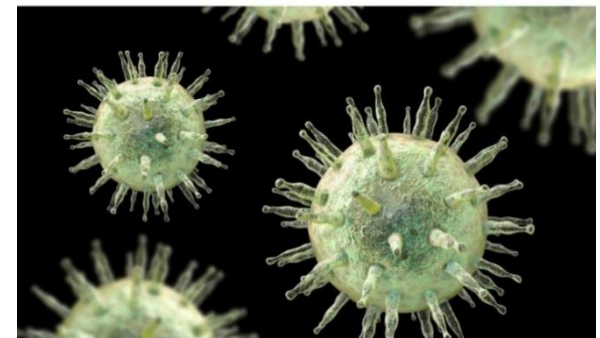
< Dagbladet GON

NYHETER Mer >

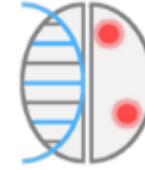
Forskning

Kysseysyke mulig hovedårsak til MS

I så fall kan en vaksine forebygge mot sykdommen.

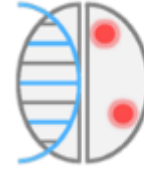


KYSSESYKE: Epstein-Barr-virus (HBV) er et herpesvirus som forårsaker kysseysyke. Illustrasjonsfoto: Kateryna Kon/ Shutterstock/ NTB



Klinisk forskning er team-arbeid!





Takk for oppmerksomheten!

