



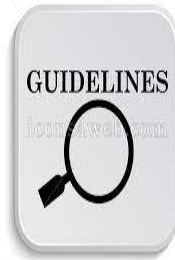
Sponsor

Sponsor

12.30	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Roller og ansvar ✓ Planlegging 	Martha Colban
13.00	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Protokoll 	Cecilie Lennertzen
13.15	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kvalitetsstyring 	Martha Colban
13.30	Pause - Kaffe/Te/Frukt	
13.40	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Myndigheter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Statens legemiddelverk ○ REK ○ Erfaringer ○ Kahoot 	Ingvild Aaløkken (SLV) Marianne Carson (REK) Martha Colban
15.30	Pause	
15.40	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Annen formalisering ✓ Dokumentasjon 	Bjørn Solvang
15.55	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Datahåndtering 	Cecilie Moe
16.15	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gjennomføring ✓ Avslutning 	Martha Colban
16.30	Slutt	



Innbefatter



Good Clinical Practice (GCP R2)



Forskrift om klinisk utprøving
av legemidler på mennesker
basert på direktivene 2001/20
og 2005/28



Forordning 536/2014



Piler (Flagg)



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



Det finnes en spesifisert kilde til mer informasjon.
Disse vil bli ettersendt i eget lenkedokument.



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

Hovedutprøver



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

Koordinerende utprøver kan være utprøver i egen institusjon, eller ikke

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 avd. har nok ressurser, pasientgrunnlag, infrastruktur og støttepersonell. Signere avtaler

Sponsors ansvar



Utprøvningspreparat gjøres gratis tilgjengelig for forsøkspersonen



Monitorering av legemiddelutprøvingen utføres



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

De fleste sponsoroppgaver er delegert til koordinerende utprøver



Fra Roles and Responsibilities in Clinical Trials

APPENDIX

Table 1 listing responsibilities and tasks for sponsor, coordinating investigator and principal investigator:

Flow chart	Tasks	Sponsor (institution)	Coordinating investigator	Principal investigator
	R = Responsible D = Delegated task			
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



Oppgavene til koordinerende utprøver

Beskrives gjennom de kommende presentasjonene



Planlegging



Planlegging

Valid problemstilling?
WHO's database

Hvilke ressurser trengs?

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 1 (WP1)

Primary efficacy endpoint: – Oswestry Disability Index at 5 months follow-up

Section 7.1.1 [General efficacy assessments](#)

	Screening consultation	Baseline measures	Treatment Period			Withdrawal visit	End of study visit	Safety registration
			Time	Day 14 (+/- 3 days)	Day 42 (+/- 5 days)			
Secondary Objective B: To evaluate the effect of biosimilar infliximab on bone marrow oedema in patients with chronic low back pain and Modic changes type 1 (WP2)	Within 6 weeks before treatment starts	Day 0						
Objective C: To evaluate the effect of biosimilar infliximab on pain in patients with chronic low back pain and Modic changes type 1 (WP1)								
Medical History and Demographics	X							
Informed consent	X							
Inclusion/exclusion evaluation	X	(X)						
Referral for MRI ¹⁾	X					X	X	
Referral for Chest X-ray	X							
Clinical safety evaluation ²⁾		X	X	X	X	X	X	



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.

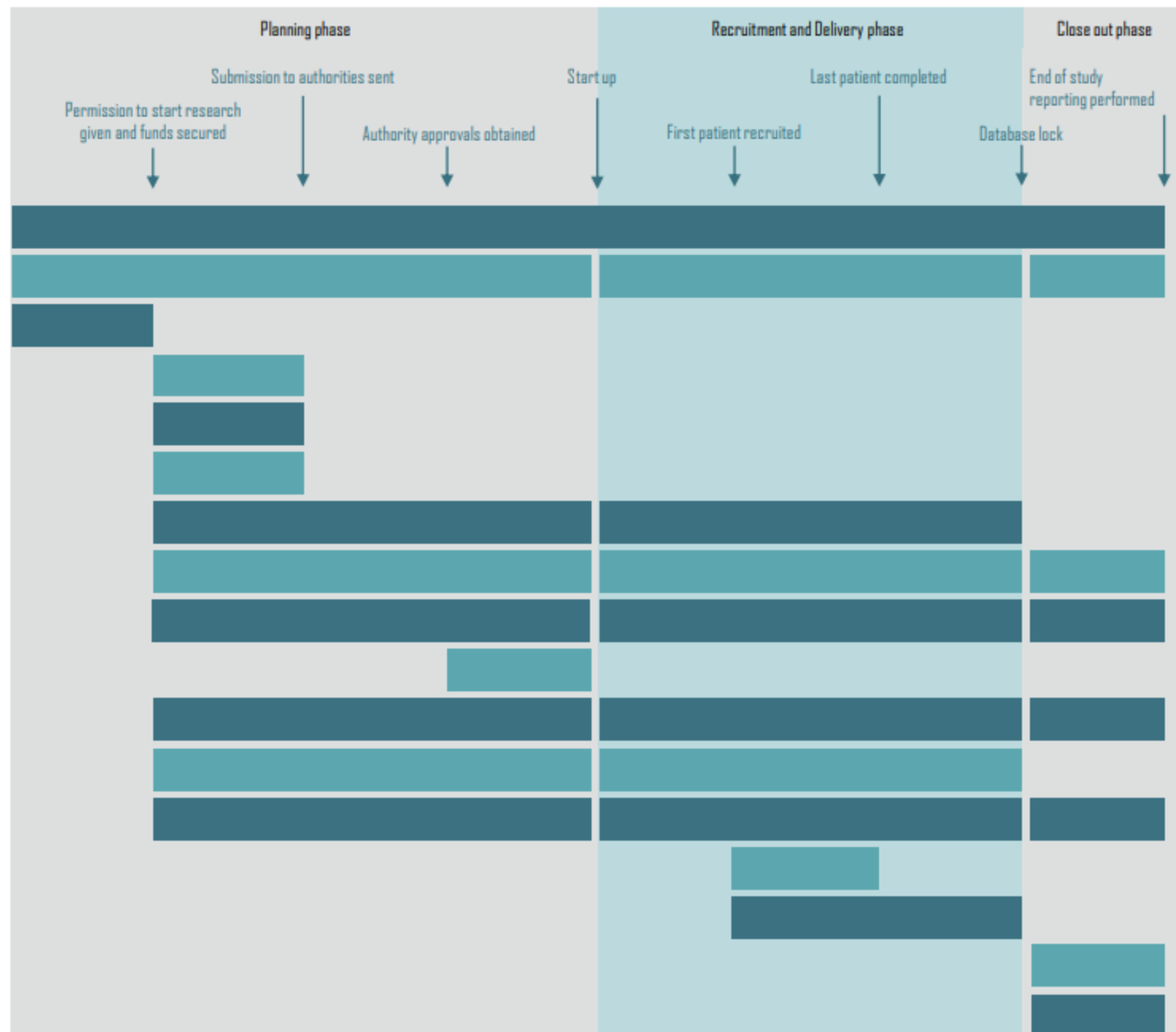
Kommer sterkere inn med GCP R3 (ca 2024)

Flowchart for use of the CT procedures (SOPs)

[See Introduction video to Flowchart >>](#)

The fields to the right are clickable

General
Checklists
Internal research permission and securing funding
Application to authorities
Protocol writing
Informed consent document writing
Contracts/ agreements
Creating and maintaining study files
Risk evaluation
Training and start up
Data management
Handling of investigational medicinal product
Protocol deviation handling
Consent process
Submissions and reports
Reporting at the end of the trial
Close-out and archiving

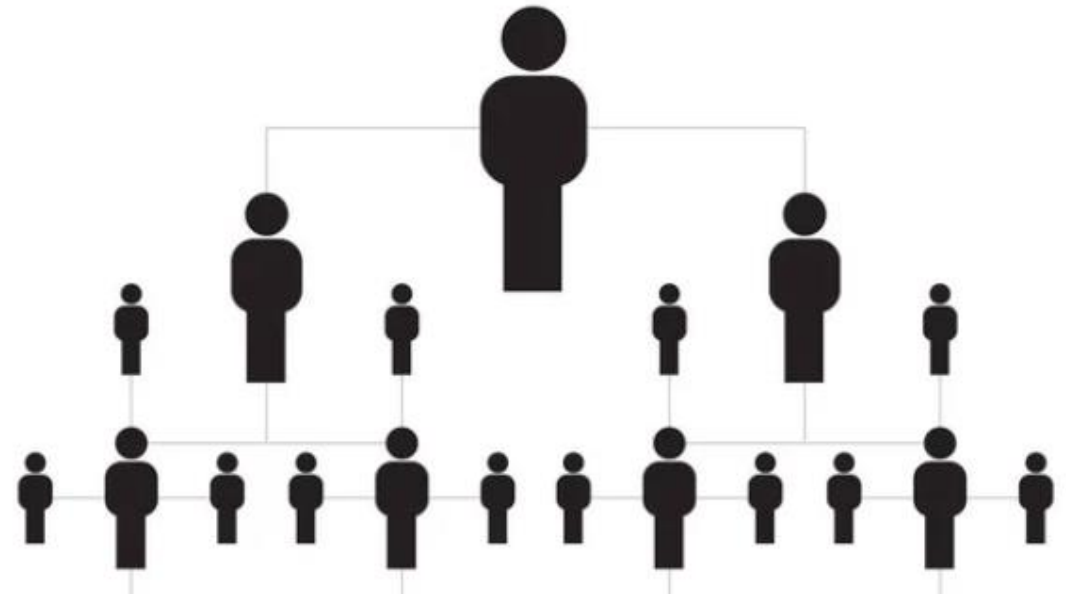


Organisering

Statistics

Risk Assessment
Template

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



Kostnader

Personellkostnader

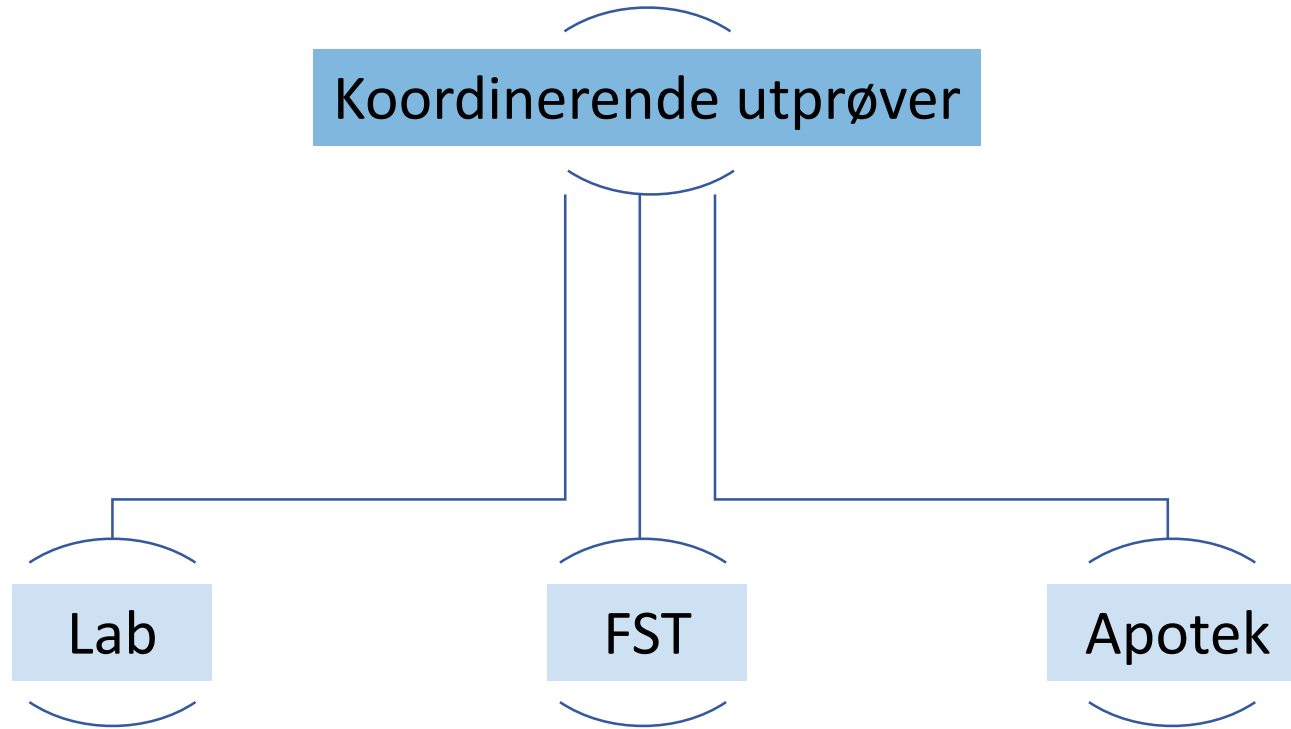
- Koordinerende utprøver
- Studiesykepleiere/prosjektkoordinator
- Klinikere
- Vitenskapelige stillinger – phd, postdoc, forskere
- Andre støttepersonell nødvendig for å gjennomføre oppgavene – ingeniører, radiografer, etc



Driftsutgifter

- Studieprosedyrer: CT, MR, labanalyser m.m.
- Biobank
- Monitorering
- Datafangstløsninger og datahåndtering
- Statistikk
- Utprøvningspreparat: innkjøp, bruk av apotek, ev. blinding, distribusjon og import
- Forsikring
- Fraktkostnader for biologiske prøver eller utstyr
- Forbruksvarer
- Publiseringkostnader
- Honorering av brukerutvalg eller andre faglige utvalg

Fordeling av oppgaver



Det skal inngås avtaler med de som skal utføre oppgaver i andre juridiske enheter.
Man skal sørge for bekreftelse fra interne serviceavdelinger.

Underleverandører



F.eks. Forskningsstøtte

- Kontrakt eller avtale



Sponsor har ansvar for:

- at underleverandør er kvalifisert
- å ha oversikt over oppgaver utført av underleverandør
- å godkjenne de enkelte oppgavene

Internasjonale studier

Template Study
Agreement
Multicenter Study

Working
instruction
International
Trials

! Ansvaret forblir alltid hos
sponsor

Sponsor

Viktig å avklare fordeling av arbeidsoppgaver
mellom

Sponsor/Koordinerende
utprøver i Norge

CTU/utprøvere i andre land

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

Lage vedlegg til avtale med nøyaktig spesifisering

Andre deltagende land; kartlegge krav og muligheter

SITE FEASIBILITY
Site Feasibility Survey for <i>specify trial</i> Enter sponsor institution



<p>NorCRIN NORWEGIAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURES NETWORK</p> <p>SOP 2.16 attachment 01</p>	SAFETY REPORTING SPECIFICS <u>insert</u> EudraCT number and protocol title
--	---

Deling av sponsoroppgaver

Appendix 2 Task Allocation Matrix

Agreement
Multicentre
Trial

Vedlegg til avtale

Insert Trial Short Name

Full title: SPECIFY

EudraCT no.: SPECIFY

PI: Principal Investigator

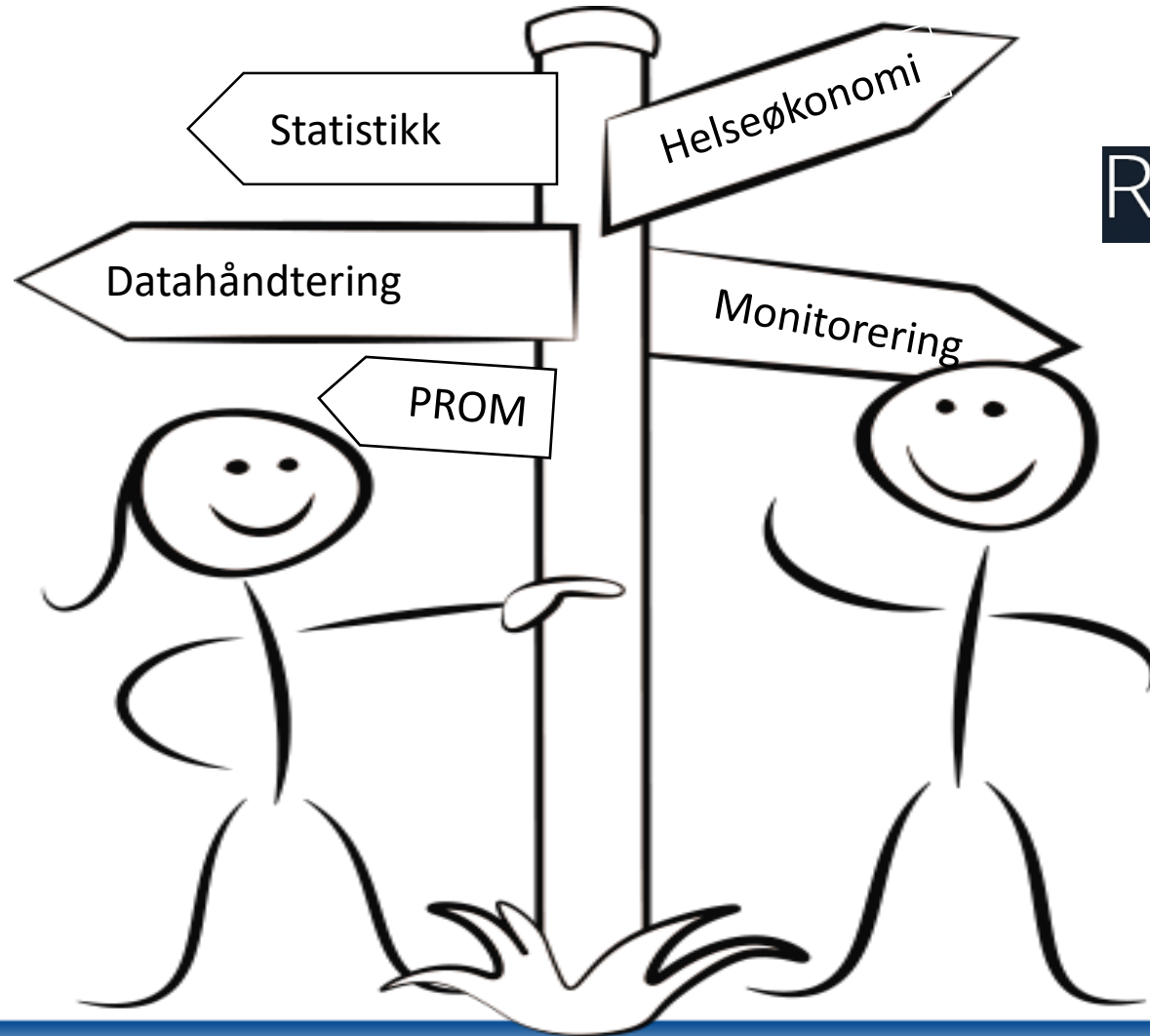
R: Responsible to perform the task.

C: Contributor to the task

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

Forordningen tillater kosponsor

Planlegging- Forskningsstøtte OUS (CTU)



Regional forskningsstøtte



Anmodningsskjema

Kontakt oss: ctu@ous-hf.no

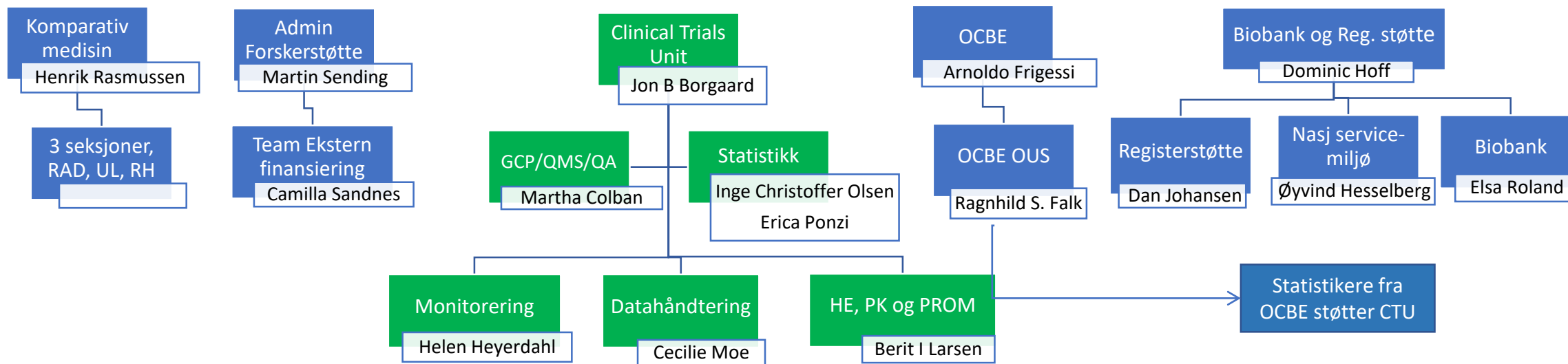
VO Forskningsstøtte og CTU

Kristin Bjordal

Leder VO forskningsstøtte
Forskningsleder OSS

NorTRIALS

Signe Ø. Fretland
Ellen Johnsen



Protokoll

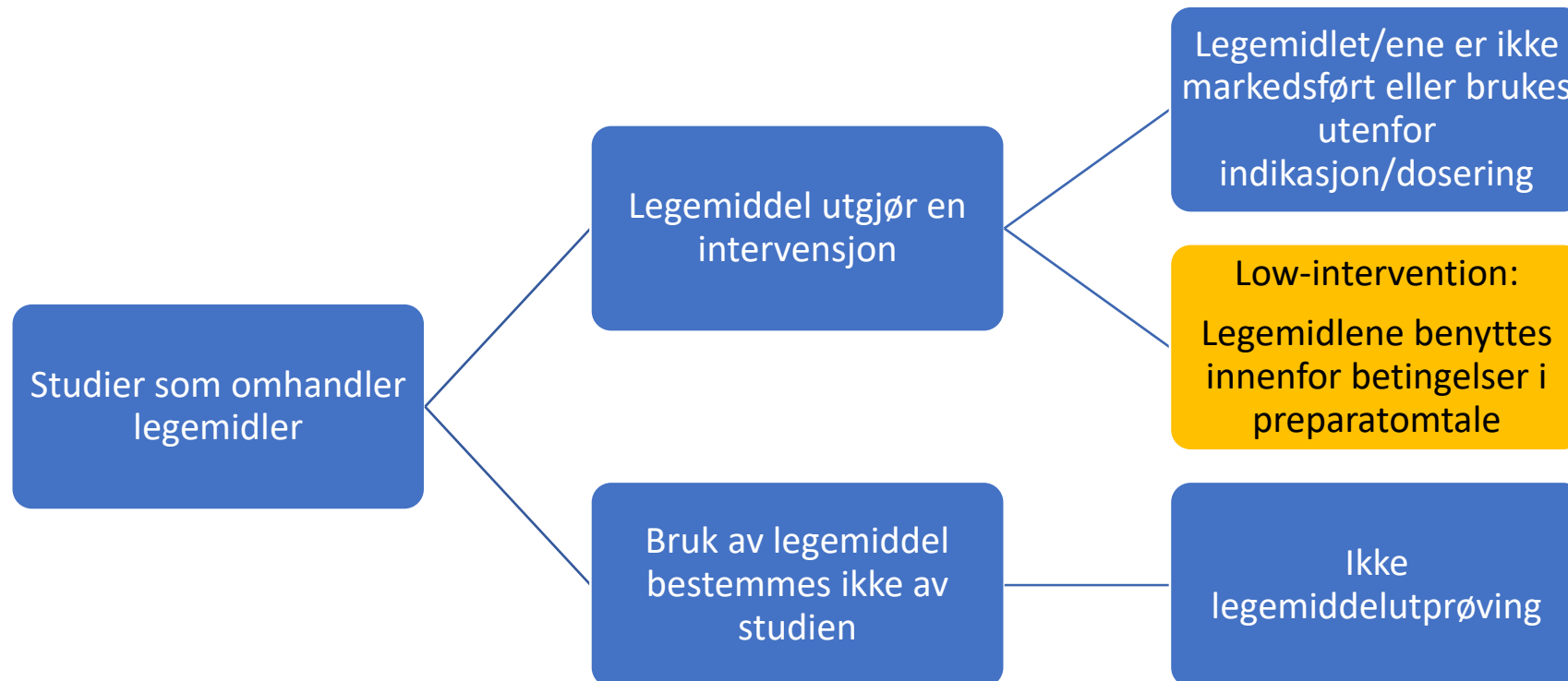


Protocol

EMA
guidelines



Avgjøre hvilke type studie man planlegger



Hjelpemidler



Kan ikke fjernes

- 4. → Study-Design¶
- 4.1. → Overall-Design¶
 - Do not include study schema. ¶
 - Do not include the SoA here. ¶
 - Use bullets rather than lengthy text, if possible. ¶
 - Include a brief summary of the study design (e.g., parallel, crossover, single-group) and control method (e.g., placebo, active comparator, low dose, historical, or none [uncontrolled]), single- or multicenter, include the kind of control group to be used, if any, e.g., High-level description of the study population (e.g., healthy volunteers, patients with a acute lung injury). ¶
 - Level and method of blinding (e.g., open-label, single-blind, double-blind, double-blind [sponsor unblinded], matching placebo, double-dummy), and the methods to be used to minimize bias on the part of participants, investigators, and analysts. ¶
 - Study intervention assignment method (e.g., randomization, stratification, both). Do NOT state block size. If assignment to intervention is by randomization, describe when randomization occurs relative to screening. Do not put sample size justification here. This is covered in Section 9: Statistical Considerations. ¶
 - Refer to any use of an Independent Data Monitoring Committee, Dose Escalation Committee, or similar review group and cross reference Appendix 10.1.5 Committees Structure. ¶
 - Total duration of study participation for each participant with sequence and duration of study periods (e.g., screening, run-in, fixed dose titration, follow-up/washout periods). ¶
 - Describe any provisions for extending the study or entry to roll-over studies (cross reference Section 6.7 Continued Access to Study Intervention after the End of the Study). Do not duplicate information. ¶
 - Include any plans to obtain long-term follow-up information regarding the participant's safety or survival status as noted in the ICF and assent form. ¶
 - See therapeutic area libraries for additional guidance for studies in specific therapeutic areas. ¶
 - A protocol deviation is related to a data point or process identified in the protocol or documents referenced in the protocol (e.g., laboratory manual). When designing the study, limit items that may generate deviations whenever possible. Reduce the number of reference documents to those essential for the conduct of the study. ¶
- 4.2. → Scientific Rationale for Study-Design¶
 - Provide scientific rationale for any features of the study design and chosen control. Include any key ethical issues. Do not reiterate the details provided in the Investigator's Brochure/IDF or other documents. ¶
 - State if design is well established or best practice including a justification for use of placebo control. A reference to regulatory convention is not a usually sufficient justification. ¶

Rød tekst: instruksjon, av og på med ¶

Grønn tekst: eksempeltekst

Blå tekst: forslag til setninger

Mange land, inkludert Norge, krever synopsis på nasjonalt språk

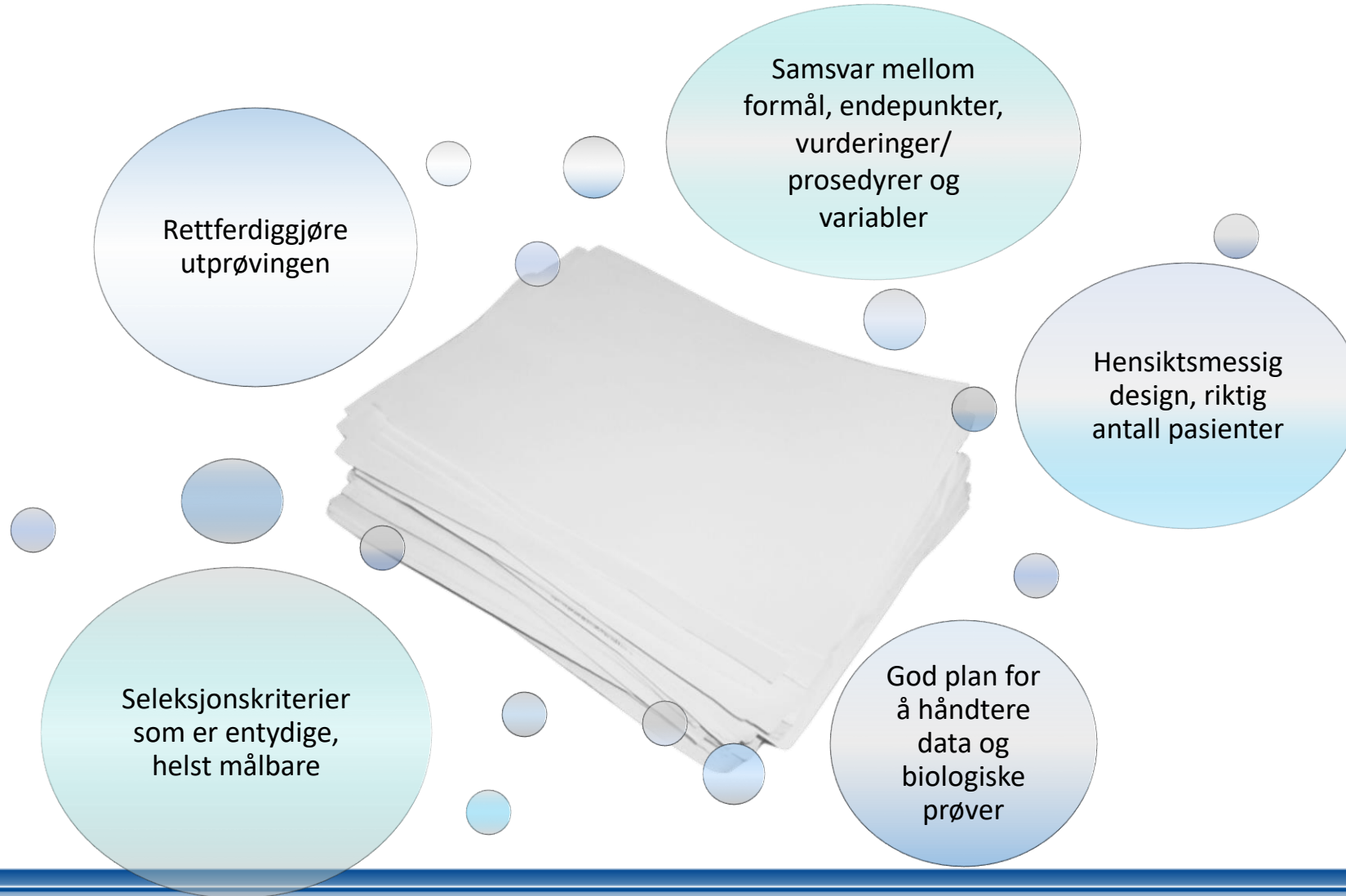
- Describe why the primary endpoint is clinically relevant and how it provides a reliable and valid measurement of the intended treatment effect. ¶
- Discuss how the primary endpoint measures direct benefit in how the participant feels, functions, or survives and what would constitute a clinically meaningful effect. ¶
- If a measure of direct benefit is not proposed, describe how a proposed surrogate endpoint substitutes for how a participant feels, functions, or survives, based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiology, or other evidence to predict benefit. ¶
- If applicable, provide a scientific rationale that including a vulnerable study population (e.g., pediatric participants or participants requiring emergency care) has the potential to produce a clinically relevant benefit. ¶
- Provide justification for the gender and age allocation of participants and if a specific gender or age group is excluded from or underrepresented in the study, an explanation of the reasons and justification for these exclusion criteria. ¶
- If an Auxiliary Medicinal Product (AMP) or Non-Investigational Medicinal Product (NIMP) diagnostic agent to be utilized in the study is a marketed compound but is not used as per the approved label, a justification needs to be added in the protocol for the intervention to still be classified as AMP/NIMP. ¶

- 4.2.1. → Participant-Input-into-Design¶
 - Describe any participant involvement in the design of the clinical trial and any participant suggestions implemented. ¶
- 4.3. → Justification for Dose¶
 - Provide justification for the selection of the doses of all study interventions. Cross reference Section 6.5: Dose Modification as needed. ¶
 - For a device product, state the rationale for the proposed route of administration (e.g., injection plane or technique, method of implantation) for each study intervention and provide justification for its selection. Consider adding suggested text below for device products. ¶
 - For First Time in Human (FTIH) studies, the scientific rationale for the starting dose should be briefly described. ¶
 - If the study design foresees 'dose escalation', describe the maximum allowed increase from one subset to the next and mention on which data it is based (e.g., non-clinical studies) ¶
 - <Start of suggested text> ¶
 - For this device, the term "dose" refers to [insert as appropriate]. ¶
 - <End of suggested text> ¶

Kan fjernes



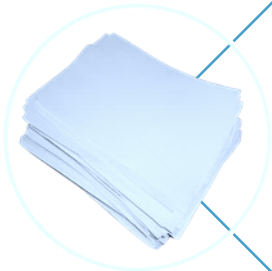
Hvilke funksjoner har en protokoll?



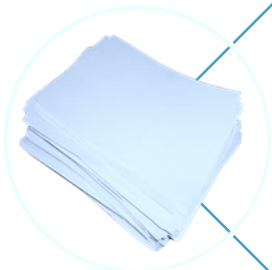
Protokolltillegg (**amendment/modification**)



En skriftlig beskrivelse av forandringer eller en formell oppklaring av protokoll



En endring kan gjelde hele studien eller bare enkelte sentra



Vesentlige endringer skal godkjennes av myndigheter

Styring

Definere:

Hensikt og rolle
Gjeldende retningslinjer
Møtestruktur
Konfidensialitet
Medlemmer

Scientific
advisory
board

Dag-til-
dag
oppfølging

Styrings-
komité

DMC
(Data
Monitoring
Committee)

Komitéeer

Executive Committee

Executive Committee / Trial Management Group:

- Ansvar for den daglige aktiviteten i studien (prosjektleder, hoved-utprøvere, statistiker osv.)



Steering Committee:

- Er ikke nødvendig i alle studier
- Gjelder spesielt for store, komplekse studier
- Kan være i tillegg til eller en erstatning av EC
- Kan ha samme medlemmer som EC, men må i tillegg ha noen uavhengige medlemmer
- Anbefales å ha en uavhengig leder (chairperson). SC gjør anbefalinger til EC eller sponsor



Data Monitoring Committee (DMC):

- Se egne lysark

DMC – Formål

Formål	Eksempler på data	Eksempler på konklusjon
Sikkerhet	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



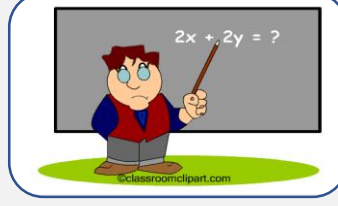
DMC - Sammensetning

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

DMC - Hvilke studier?



Randomiserte kontrollerte studier med død eller vesentlig morbiditet som endepunkt



Sterkt anbefalt for **bekreftende** studier (fase 3 og 4)



Kan være lurt i **eksplorative** studier (fase 1 og 2), men ofte vanskelig å få til



DMC charter skal sendes inn med søknad til myndigheter



Sikre at målene kan nåes

Objectives	Endpoints/estimands	Assessments
------------	---------------------	-------------

- Helst bare ett primært formål og 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.

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												<ol style="list-style-type: none"> 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 <u>antimicrobial</u> resistance 5. Regular bacterial culturing, including antimicrobial resistance
Inclusion and exclusion criteria	X												
Demography	X												
Full physical examination including height and weight	X												
Medical history (includes substance usage [and Family history of premature CV disease])	X											Substances: [drugs, alcohol, tobacco, and caffeine]	
Past and current medical conditions	X												
[Serum OR urine] pregnancy test (WOCBP only)	X												
[Hepatitis B and C screening]	X												



Sikkerhet – hva skal registreres?

Risk proportionate
approaches in
clinical trials



I utgangspunktet skal alle uønskede hendelser (AEer) registreres



For velkjente preparater kan det argumenteres i protokoll for mindre registrering



Viktig å definere start- og stopptidspunkt for registrering



Kvalitetsstyring – GCP R2-krav



Hva menes med kvalitetsstyring?



At man har et kvalitetssystem på plass



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



At man har oversikt over avvik fra protokollen og regelverk



At man har en god kommunikasjon med involverte parter

Kvalitetsstyring - generelt

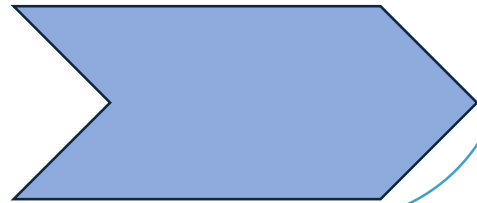
Kvalitetssystem

Generelt:

- Forskningsinstruks for helseforskning
- Forskningsprosedyren

I tillegg for legemiddelutprøvinger:

- Roles and Responsibilities
- Forskningsprosedyren for legemiddelstudier



Prosedyrer for legemiddelstudier

www.norcrin.no



Kvalitetsstyring - studiespesifikt

Trengs det studiespesifikke prosedyrer i tillegg til protokoll?



Protokoll

Viktigste oppslagsverk

Bør henvises til detaljerte prosedyrer hvis nødvendig

MOTTAK/RECEIVED		UTLEVERING/DISPENSED				RETUR/RETURNED				INSTRUKSJONER/INSTRUCTIONS		
Medisin/Drug	Antall/Number	Dato/Date	Sign./Signature	Plas. nr./Place. no.	Antall/Number	Dato/Date	Sign./Signature	Lager/Inventory	Antall/Number	Dato/Date	Sign./Signature	Plas. nr./Place. no.
KALMOR 10/11	1	13.10.11	[Signature]	01	100	13.10.11	[Signature]	400	10	13.10.11	[Signature]	10/11

Legemiddelhåndtering:

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



Biobanker:

- takning
- lagring
- forsendelse
- analyse

Identifisering av risiko, eksempler



Preparater og studieprosedyrer

- Skal beskrives i protokoll



Studiedeltagerne

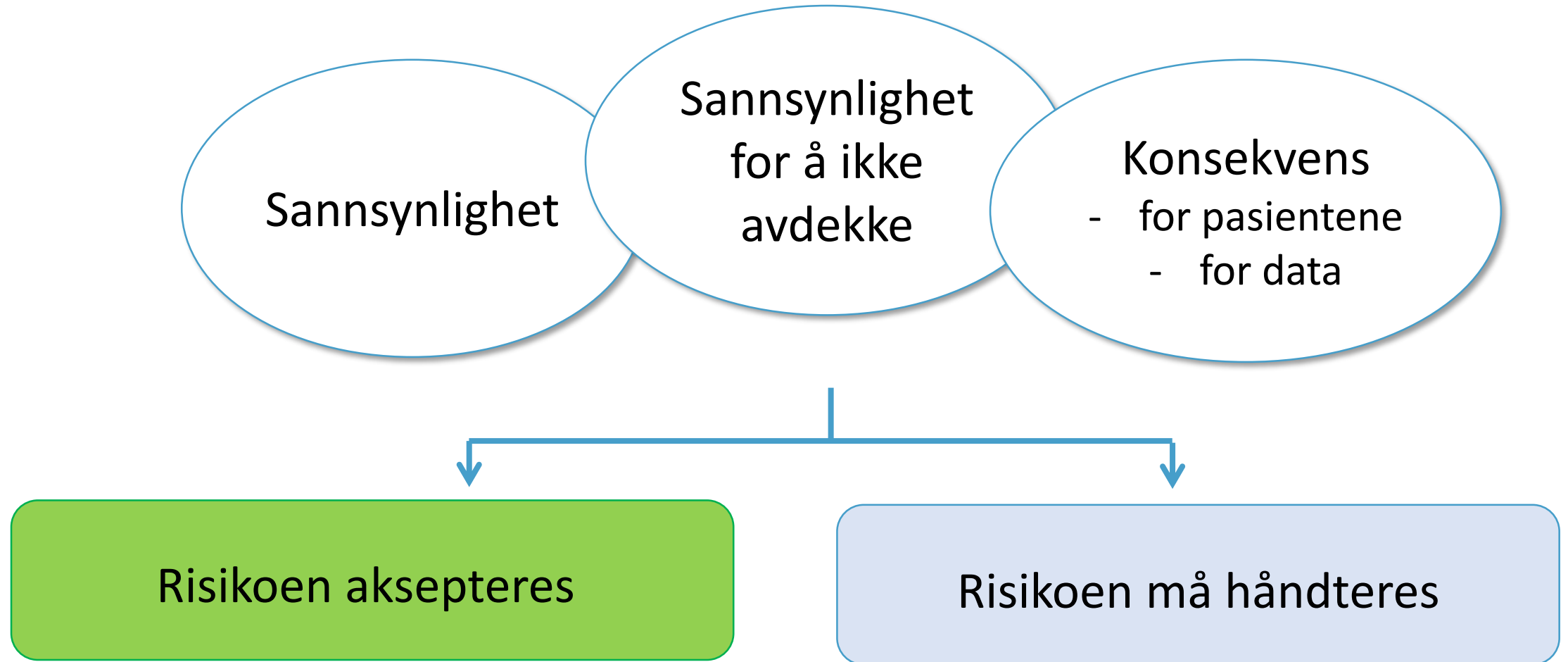
- Barn, andre med manglende samtykkekompetanse
- Sannsynlig med stort frafall



Organisering

- Mange sentra, land
- Mange utprøvere per senter
- Uerfarent studiepersonell

Vurdering av risiko



Hvordan redusere risiko, eksempler



Skrive en god protokoll? En prosedyre?



Monitorering?

On-site monitorering

Sentral monitorering (datahåndtering)

L

Opplæring?



Sikkerhetskomité /Data Monitoring Committee (DMC)?



Kommunikasjon: Nyhetsbrev, møter, nettside

For studiegruppen (husk innlogging)

For pasienten (husk REK godkjenning)

Eksempel på risikovurdering

Risk Assessment
Template

RISK ASSESSMENT		Protocol	
EU CT number:			
Date and version of the risk assessment:		Sponsor	
		Participants	
		Centers evaluated	
TOPIC	TOPICS FOR DISCUSSION	EXAMPLES OF STRATEGIES TO MINIMIZE RISKS	DESCRIPTION OF POSSIBLE RISKS
1. Organization and management of the study			
1.1 Organization	<ul style="list-style-type: none"> a. Organization, including study personnel and back-up b. Internal anchoring (Intern forankring) c. International studies: clarify regulatory requirements d. Information flow e. Keeping the timelines in the regulatory process 	<ul style="list-style-type: none"> a. Use the NorCRIN template for organizational overview d. Communication plan, newsletters etc. e. Clear expectations regarding timelines 	
1.2 Costs	<ul style="list-style-type: none"> a. Funding b. Budget - Monitoring - Data capture system/data management - Statistician - Drugs; Sponsor / PI must cover the deductible (egenandel) for the study drug - Pharmacy - Service departments; laboratory, radiology, pathology - Biobank; tubes, storage, shipment - Study nurse - Liability insurance (The Drug Liability Association, Legemiddelansvarsforeningen) - Other 	<ul style="list-style-type: none"> a. Apply for external funding, contact regional research support <p>In Norway, patients participating in clinical trials have the right to have their travel expenses covered in the same way as regular hospital visits through patient travel.</p>	
1.3 Agreement	<ul style="list-style-type: none"> a. Essential agreements - Cooperation agreement with CTU - Internal agreements 		

Eksempel på risikovurdering

RISK ASSESSMENT								
EU CT number:		Protocol						
Date and version of the risk assessment:		Sponsor						
		Participants						
		Centers evaluated						
RISK NO	DESCRIPTION OF POTENTIAL RISK	WHAT IS THE PROBABILITY OF IT OCCURRING? (low,medium,high)	WHAT IS THE CONSEQUENCE? (low,medium,high)	WHAT IS THE RISK OF NOT DETECTING THE RISK? (low,medium,high)	IS THE RISK ACCEPTED? (Y/N)	NEED FOR A THRESHOLD VALUE	HOW TO MANAGE THE RISK	CONTROLLED BY (Enter or choose from the drop-down)
1	Slow recruitment	Medium	Medium	Low	Yes	50 patients per year	open new sites	Project leader
2	Errors in sample handling	Low	High	Low	No		staff training	Project leader
3								

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 protokollskrivning

Nødvendig for å kunne skrive en monitoreringsplan

Gjennomgang og ev. oppdatering f.eks. årlig 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

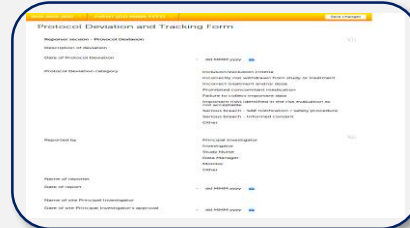
Protocol Deviation
Handling

Sponsor skal ha oversikt over alle avvik i studien

Kilder kan være:



Databasen



Elektronisk
rapportering av avvik

Specify the site no, subject no and visit no if applicable

Site No. Subject ID Visit No Date of protocol deviation: DDMMYYYY

Deviation category

- Inclusion/exclusion criteria
- Wrongly not withdrawn from treatment or study
- Wrong treatment or incorrect dose
- Excluded concomitant medication
- Failures to collect important data (specify the different variables if needed)
- Otherwise serious breach
- SAE notification/safety procedure
- Informed consent

Rapportering av
avvik på papir

Når det oppstår vesentlige avvik skal disse rettes opp og det skal innføres tiltak som hindrer/begrenser gjentagelse (Corrective and preventative action, CAPA).

Avviksrapportering

Sponsor skal definere hva som skal rapporteres fortløpende

Det kan gjøres i:



Protocol Deviation
Handling Plan



Protokollen

Alvorlige avvik (Serious Breaches)

Påvirker i vesentlig grad

- Datakvaliteten
- Deltagernes sikkerhet
- Deltakernes rettigheter

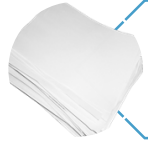
Skal meldes til myndigheter i involverte land via CTIS snarest

- Maks 7 dager etter at sponsor er klar over det



Kommunikasjonsplan

Hvordan sikre at alle har den informasjonen de trenger?



At man følger samme protokoll



At alle kjenner til risiko/nytte-forholdet i studien



At man har utprøvningspreparat nok



At det informeres om bytte av personell



At man informeres om fallgruver, tolkninger osv



Opprettholde motivasjon (studiedeltageres og studiegruppens)



Lage et årshjul og en kommunikasjonsplan

Forkortelser er beskrevet nederst i dokumentet

1. Januar	1.1 <u>Monitorering</u> 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 <u>Årsrapportering</u> 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	Sjekk 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. Studieteamet 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

Sponsor

12.30	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Roller og ansvar ✓ Planlegging 	Martha Colban
13.00	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Protokoll 	Cecilie Lennertzen
13.15	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kvalitetsstyring 	Martha Colban
13.30	Pause - Kaffe/Te/Frukt	
13.40	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Myndigheter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Statens legemiddelverk ○ REK ○ Erfaringer ○ Kahoot 	Ingvild Aaløkken (SLV) Marianne Carson (REK) Martha Colban
15.30	Pause	
15.40	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Annen formalisering ✓ Dokumentasjon 	Bjørn Solvang
15.55	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Datahåndtering 	Cecilie Moe
16.15	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gjennomføring ✓ Avslutning 	Martha Colban
16.30	Slutt	

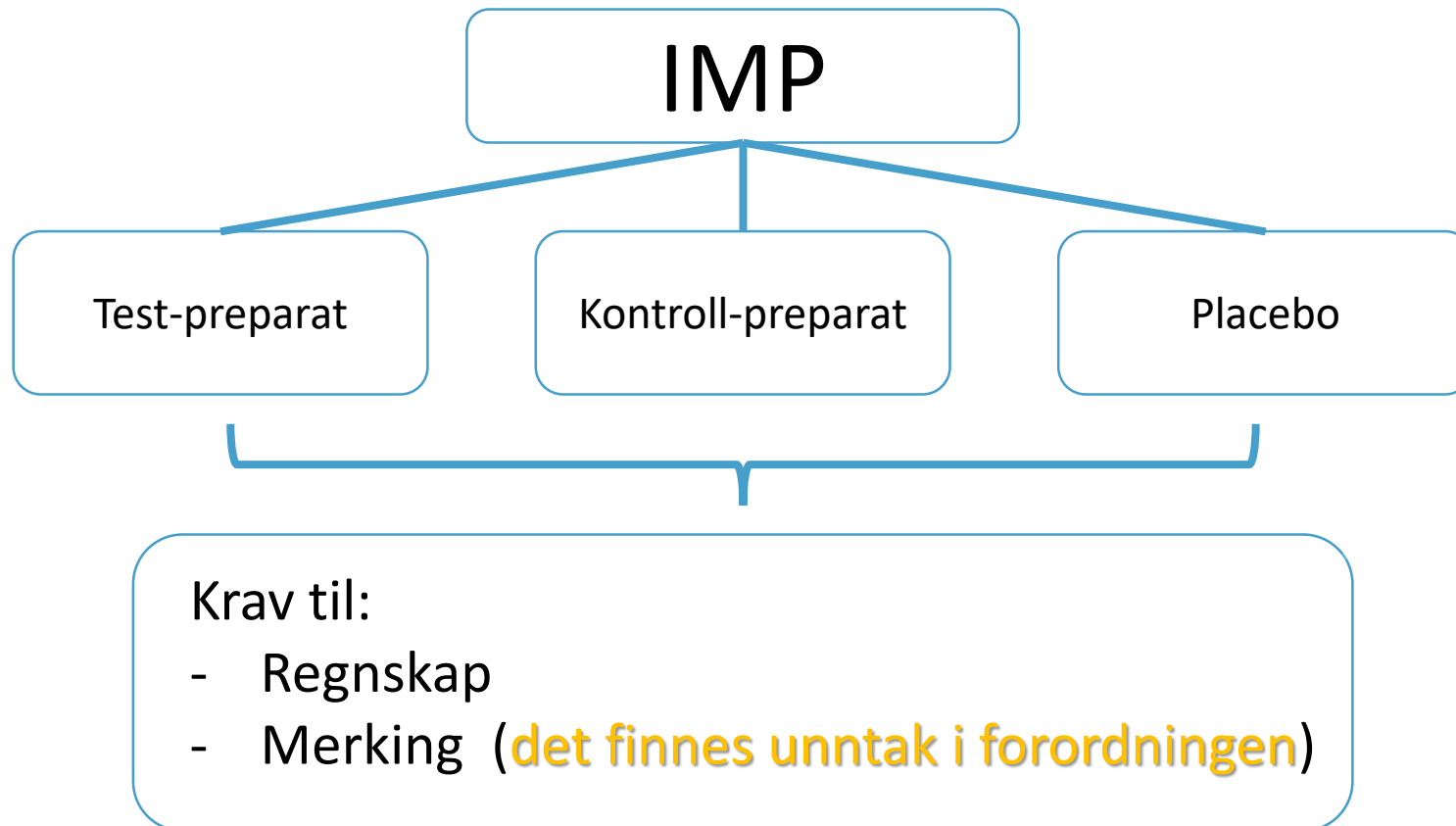


Utprøvningspreparat



Definisjon av utprøvningspreparat

Utprøvningspreparat = Investigational Medicinal Product (IMP)



Referanse for sikkerhetsvurdering

Investigator's Brochure (IB)

- Preparater som ikke har markedsføringstillatelse
- Angi sidetall der forventede bivirkninger er listet opp.

Preparatomtale (SmPC)

- Preparater med markedsføringstillatelse
- Bivirkningene listet der vil regnes som forventet

- En økning i hyppighet, spesifisitet eller alvorlighet vil være uventet

Merking



Merking skal være på norsk

-Kan søke unntak fra norsk hvis IMP blir gitt av helsepersonell



Ikke-markedsførte preparater (IMP og tilleggsmidikasjon (auxilliary products)) eller preparater som er blindet skal merkes



Markedsførte preparater som ikke er blindet trenger generelt ikke å merkes, med mindre det er viktig for å:

→ ivareta deltagerens sikkerhet

→ sikre god datakvalitet



Merkingseksempler

Studiemedikasjon

Dosering: 1 tablett 4 ganger daglig.

Deltakers identifikasjonsnummer:

Utprøver: Bjørn Åsheim Hansen (tlf 41645886).

Infeksjonsmedisinsk seksjon, Sykehuset i Vestfold

Til klinisk utprøving – se også pakningsvedlegg

Utlevert dato: Sign:

Ekstramerking på hyllevare

Fullstendig merking på blindet preparat

EudraCT: 2012-005246-38 Batch hvis Ritalin: Batch hvis Placebo: Utløpsdato:	TIL KLINISK UTPRØVING	BESØK 1: Pretest	Doserert av: Kragørø tablettfabrikk Sign.: Dato: Placebo inneholder: Laktose, Maisstivelse, Gelatin, Mikrokrystalinsk cellulose, Magnesiumstearat, Vannfri silika
	Utprøver:	Dosekode: __ __.1.1	
	Utredningspoliklinikk for ADHD Sykehuset i Vestfold HF Postboks 2168 3103 Tønsberg Tel: xxxxxxxxx	Pasient ID:	
	Deltager skal ikke ta med preparatet hjem.	Inneholder enten Ritalin™ tabl. eller tilsvarende Placebo i antall: Dosen gis peroralt 1,5 timer før testing Oppbevares tørt, beskyttet mot lys og i temperatur under 30 °C	

NOR-SWITCH studien



Lokal Hovedutprøver:

Navn Guro Løvik Goll
Adresse Diakonveien 12 N-0370 Oslo
Telefonnr. 90885859.

Pasient nr.

Blandings nr.

Legemiddel til Intravenøs infusjon

Dosering mg

Blandet dato kl.

Brukes senest dato kl.

Dersom den ferdige infusjonsløsningen ikke benyttes umiddelbart kan den lagres i opptil 24 timer i kjøleskap (+2 – 8°C)

Preparat til klinisk utprøving

Blindet administrasjon

Etterlevelse/Samsvar/Compliance



Viktig for å kunne beskrive effekt og sikkerhet av en legemiddelbehandling



Anbefales å registrere i CRF



Bør måles på en hensiktsmessig måte

Distribusjon



Utprøvningspreparatene skal pakkes slik at man unngår skade og kontaminering



Sponsor skal ikke sende utprøvningspreparat til sentre før alle godkjenningene er på plass



Sponsor skal sørge for at sentrene har nok utprøvningspreparat

Import av legemidler

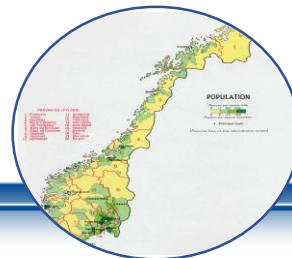
Utenfor EØS



EØS



Norge



Import krever tilvirkertillatelse

Innførsel til Norge krever importtillatelse:

Apotek, godkjente grossister, tilvirkere.
(HFene har ikke)

Tilvirkning av utprøvningspreparat

Gjelder for blindete studier (og ikke markedsførte preparater)



Er det mulig å blinde IMPen?



Finne tilvirker for gitt formulering, se liste på norcrin.no



Må ha en måte å kunne avblinde på



Viktig å sørge for tilgang til preparatet i hele studieperioden

(preparatet som tilvirkes spesielt for en studie har ofte kort holdbarhet)

Apotek og andre kan søke om tillatelse til ommerking av holdbarhetsdato

Informasjonsskriv og samtykke



Informert samtykke: Spesielle grupper

Direktivene

Deltagere uten
samtykkekompetanse

Barn

Forordningen

Deltagere uten
samtykkekompetanse

Barn

Cluster trials

Gravide og ammende

Akutte situasjoner

Maler for informasjonsskriv



[Informasjonsskriv barn under 12 år](#)

[Informasjonsskriv ungdom mellom 12 og 16 \(Under 18 år\)](#)

[Informasjonsskriv voksne](#)

[Informasjonsskriv generell biobank](#)

[Informasjonsskriv legemiddelutprøving](#)

[Informasjonsskriv legemiddelutprøving \(Clinical Trials Regulation \(CTR\)\)](#)

Hovedinformasjon på 2 sider

- Kapittel A - utdypende forklaring av hva studien innebærer
- Kapittel B - personvern, biobank, økonomi og forsikring



Pasientinformasjon/Samtykke utforming

[Sett inn korttittel på studien, dato og versjonsnummer]

[Plass for logo] [versjonsnummer]

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

FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I LEGEMIDDELUTPRØVING

[SETT INN EN KORTERE, ALLMENT FORSTÅELIG STUDIETITTEL]

[SETT INN FULLSTENDIG TITTEL PÅ LEGEMIDDELSTUDIEN SLIK DENNE FREMKOMMER I SØKNAD, MEN OVERSATT TIL NORSK]

Dette er en forespørsel til deg om å delta i et forskningsprosjekt som innebærer utprøving av legemiddelet: [Navnet på legemiddelet, eventuelt generisk navn] [Sett inn informasjon om formålet med studien, hvorfor personen er valgt ut til å forespørres, hvordan institusjonen har identifisert den forespurte og selskapet/virksomheten som er ansvarlig. Informasjonen skal være kortfattet og allment forståelig.]

HVA INNEBÆRER DELTAKELSE I STUDIEN FOR DEG?

[Sett inn hovedtrekkene i hva som skjer i studien, om det blir tatt prøver eller gjort undersøkelser, hvilke medisiner som gis, eventuelt placebo og andel deltakere som får placebo, eventuell seponering av tidligere behandling, begrensninger i bruk av andre legemidler og naturpreparater. Beskriv hvor lenge den inkluderte må forventes å delta i studien inkludert angivelse av omtrentlig tidsbruk. Angi om relevant, hva som er den vanlige behandlingen som vil gis, dersom den forespurte ikke ønsker å være med i studien, inkludert en beskrivelse av oppfølgingstiltak dersom deltakeren går ut av studien. Detaljer utdypes i kapittel A. Informasjonen skal være kort, konsis og forståelig for en lekperson.]

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

I studien vil vi også innhente prøver fra deg. [Forklar hvilke typer og antall prøver/materiale som vil bli innhentet og lagret og hvorfor de skal innhentes. Prøvene som tas av deg, skal oppbevares i en forskningsbiobank i Norge tilknyttet studien. Dersom prøver skal sendes og/eller lagres i utlandet, så presiser det her. Nærmere informasjon kan gis i Kapittel B.]

1

[Sett inn korttittel på studien, dato og versjonsnummer]

KAPITTEL A- UTDYPENDE FORKLARING OM HVA STUDIEN INNEBÆRER

[Følgende aspekter kan utdypes i den grad de er relevante og nødvendige, samt grupperes hensiktsmessig med eventuelle egne overskrifter.]

- Alternative prosedyrer eller behandling man får dersom man er pasient under behandling og velger ikke å delta i studien eller trekkes fra studien
- Eventuelle farmakogenetiske undersøkelser
- Eventuelle genetiske analyser og om disse blir del av en sentral DNA-bank
- Om farmasøytisk spesialpreparat uten markedsføringstillatelse kan inngå i utprøvingen.
- Eventuell oppfølgingsbehandling
- Tidsskjema – hva skjer og når skjer det
- Utfyllende om bivirkninger
- At studiedeltageren eller verge vil bli opplyst så raskt som mulig dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke deltakerens villighet til å delta i studien
- At studiedeltageren skal opplyses om mulige beslutninger/situasjoner som gjør at deres deltagelse i studien kan bli avsluttet tidligere enn planlagt
- Omtrentlig angivelse av hvor mange deltakere som deltar i studien
- Eventuell kompensasjon til dekning av utgifter for deltakere

KAPITTEL B - PERSONVERN, BIOBANK, ØKONOMI OG FORSIKRING

HVILKE OPPLYSNINGER OM DEG SAMLES INN?

Opplysninger som registreres om deg er [Forklar på en overordnet måte hvilke typer opplysninger som vil registreres. Dersom det er behov for kobling mot forskriftsregulerte registre, journaler i andre virksomheter eller andre registre, beskrives det ved å angi hvert register. Hvilke typer opplysninger som er nødvendig fra slike registre eller journaler etc., skal forklares (eks Krefregisteret, Fødselsregisteret, Dødsårsaksregisteret, eller innhenting av opplysninger fra journal hos fastlege eller annet sykehus/behandlingssted.)]

Representanter fra sponsor, Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utlevert studieopplysninger og gis innsyn i relevante deler av din journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn i informasjon om deg har taushetsplikt.

[Eventuelt andre forskeres tilgang til datamaterialet skal beskrives i den grad det er relevant.]

Ved å delta i studien, samtykker du også til at opplysninger [angi hvilke opplysninger (inkludert genetiske opplysninger dersom dette er aktuelt)] kan overføres til utlandet som ledd i forskningsarbeid og publisering i tråd med formålet angitt innledningsvis.

6

[Sett inn korttittel på studien, dato og versjonsnummer]



Pasientinformasjon/samtykke

PASIENTEN

Jeg (pasientens navn med blokkbokstaver) _____
har mottatt skriftlig og muntlig informasjon, diskutert studien med legen og/eller studiepersonalet og er villig til å delta i studien.

Jeg vil motta en kopi av denne samtykkeerklæringen.

Signatur _____ Dato _____ (egenhendig datert)
(pasient)

STUDIEANSVARLIG eller på studieansvarlige persons vegne:

Jeg (navn med blokkbokstaver) _____
har forklart innhold og hensikt med studien for pasienten.

Signatur _____ Dato _____
(egenhendig datert)

Du vil få en kopi av signert og datert pasientinformasjon.

Navn: _____ Født: _____
(Med blokkbokstaver)

Dato: _____ Underskrift: _____
Foreldre (1)

Dato: _____ Underskrift: _____
Foreldre (2)



Kan være lurt med
navn i blokkbokstaver



I barnestudier, ha felt med
barnets navn og foreldrenes
dato/sign

Innhold i pasientinformasjonen

Språk og terminologi

- F.eks. urdu? Ikke-medisinsk terminologi

Hvem er ansvarlig?

- Kontaktopplysninger - direkte nummer

Hva skal opplysningene brukes til?

- Publiseres i vitenskapelig sammenheng...

Hvilke data blir registrert?

- Husk å nevne data fra prosedyrer utført før samtykket er innhentet
- Kobling til registre

Blir opplysningene utlevert til andre? Innsyn av hvem?

- Personvern

Innhold i pasientinformasjonen

Hvor lenge blir personopplysningene oppbevart?

- Iht. gjeldende regelverk og minst i **15/25** år etter siste pasientbesøk

Forventede fordeler og ulemper

Krav på å få kjennskap til studieresultater; **informasjon til legfolk i CTIS**

Det er frivillig å delta! Og man kan trekke seg når som helst uten grunn

- Men hvis pasienten er villig til si hvorfor, kan det gi verdifull info

Dersom det er ønskelig å samle inn biologisk materiale til fremtidig forskning, bør det innhentes et separat samtykke («bredt samtykke»)

Barn: alle under 18 år

Samtykke innhentes av de som har foreldreansvaret



Frem til 12 år:



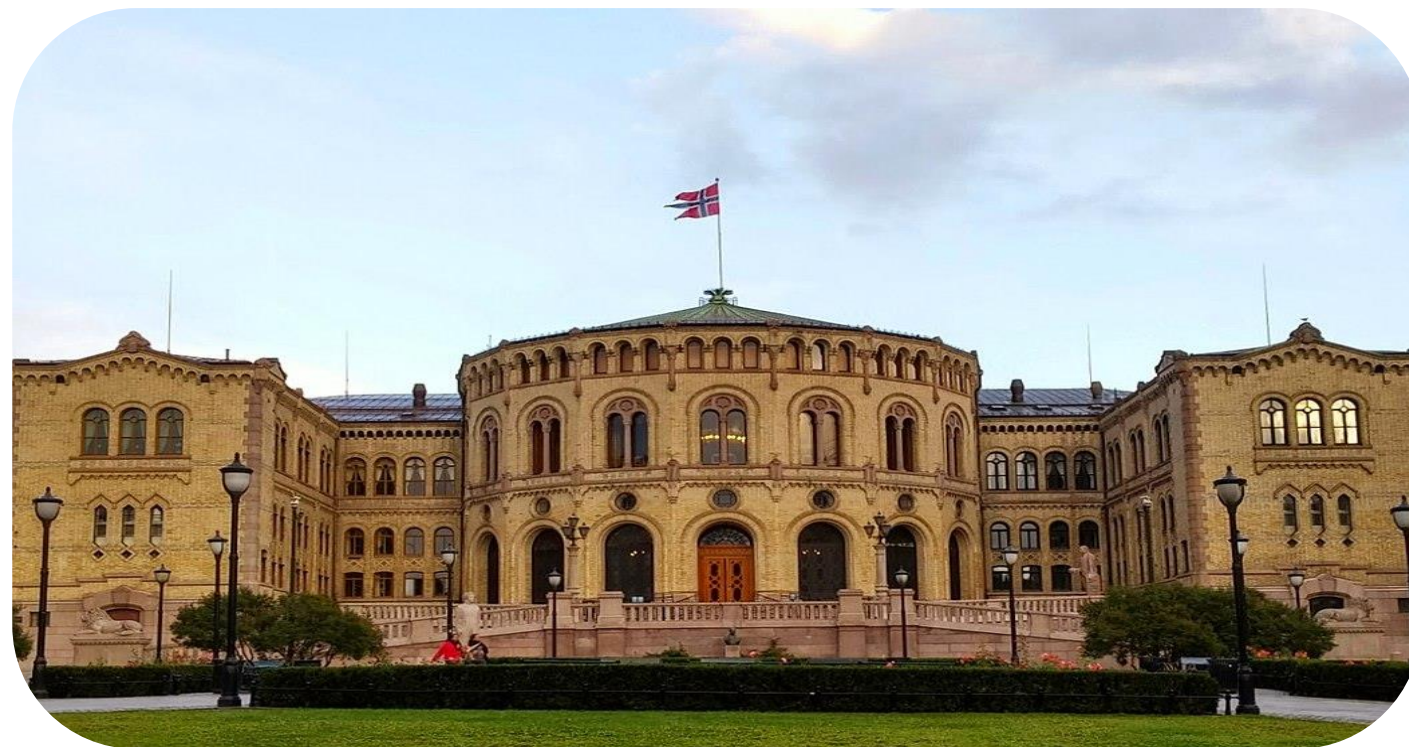
12-15 år:



16-17 år:

Det finnes egne maler for barn under 12 og 12-16 (18).

Myndigheter og annen formalisering



Hvilke myndigheter?



Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)



Statens legemiddelverk (SLV) for legemiddelstudier og CE-merking av medisinsk utstyr

Husk: prosjektleder må ta PIFF-kurs (OUS) for å kunne sende søknad inn til myndigheter!



REK



Alle legemiddelstudier skal godkjennes av REK.
Egen komité for legemiddelstudier og medisinsk utstyr som søkes iht. forordningen (REK KULMU).



Godkjenner etiske aspekter



Dessuten opprettelse av forskningsbiobank og behandling av helseopplysninger

Søknad til myndigheter

Direktivene

- REK
→ Søkes i henhold til gitte frister via REK portalen, eget skjema
- SLV
→ kan søkes når som helst, eudract-skjema

Forordningen

- Etikkomiteer og legemiddelverk søkes via Clinical Trial Information System (CTIS)
- Part I («det vitenskapelige»)
→ Etikkomiteer og legemiddelverk, i alle EØS-land samtidig
- Part II («det etiske»)
→ Etikkomiteer

Direktivene: Vesentlige endringer

Beskrives på REK [hjemmeside](#)

- ✓ Endringer i design og analyse
- ✓ Ny kunnskap om risiko, ulempe og/eller nytte
- ✓ Endring av prosjektleder, forskningsansvarlig(e), ansvarshavende for forskningsbiobank eller prosjektmedarbeider
- ✓ Utsettelse eller forlengelse av prosjektperioden
- ✓ Endring i rekrutteringsprosedyre
- ✓ Endring i inklusjons- og eksklusjonskriterier
- ✓ Innholdsmessig endring av forespørsel om deltakelse
- ✓ Endring av oppbevaring og behandling av helseopplysninger eller biologisk materiale





Statens legemiddelverk (SLV)

Hvilke studier er søknadspliktige til SLV?

Legemiddelverket vurderer kliniske utprøvinger av legemidler der hensikten er å undersøke eller etterprøve kunnskap om legemidlenes:

- Effekt eller påvirkning av fysiologisk funksjon
- Interaksjoner
- Bivirkninger
- Opptak, fordeling, metabolisme og utskillelse
- Terapeutiske verdi

Hva er ikke søknadspliktig til SLV



Utprøvinger der en substans eller et legemiddel inngår uten at hensikten er å studere dets egenskaper som legemiddel



Ikke-intervensjonsstudier



Hvis du er usikker kontakt Legemiddelverket (klut@legemiddelverket.no)

EudraCT: nummer og skjema



Søknadsskjema (EudraCT-skjema) til SLV er det samme som benyttes i resten av EU/EØS (felles database)



En multinasjonal studie har samme EudraCTnummer i alle land



Hvordan skaffe eudractnummer:
gå inn på EudraCT web portal (<https://eudract.ema.europa.eu/>).
EudraCT-nummer blir tilsendt via e-post



EudraCT-skjema finnes også på EudraCT web portal. Husk å lagre skjemaet lokalt!



Hva skal vedlegges søknaden til SLV?

- ✓ Følggebrev
- ✓ Søknadsskjema i xml- og pdf-fil (scannet med signatur)
- ✓ Protokoll
- ✓ Merkingforslag på norsk (etikett)
- ✓ Dokumentasjon for utprøvningspreparatet/ene
- ✓ Bekreftelse på forsikring



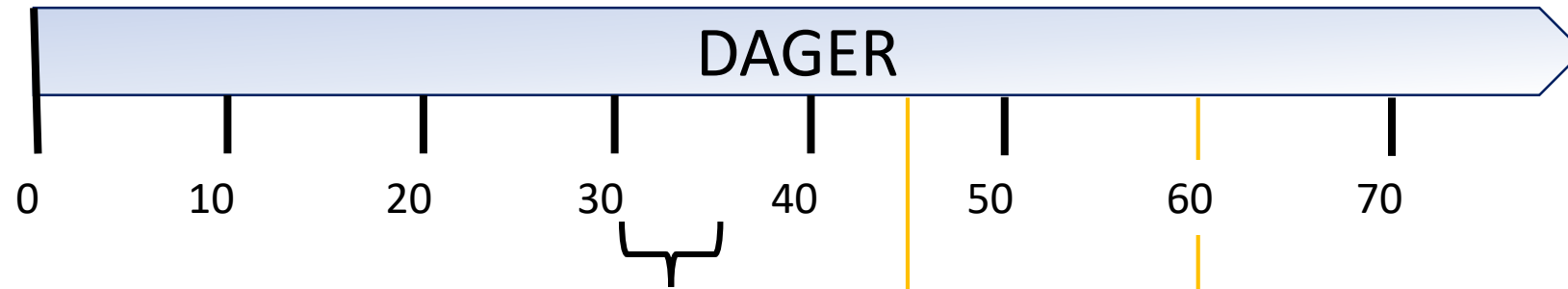
Følgebrev til SLV (ikke uttømmende)

- ✓ EudraCT-nummer og tittel
- ✓ Særpreget ved populasjonen
- ✓ Er studien første studie i mennesker?
- ✓ Er det gitt vitenskapelig råd fra myndighet?
- ✓ Er utprøvningslegemidlet narkotisk eller psykotropt?
- ✓ Informasjon om hvor sikkerhetsinformasjonen som definerer forventede bivirkninger finnes

Se veiledning til forskriften



Behandlingstid for Legemiddelverket



Når søknaden er valid gir SLV en vurdering i løpet av 30-35 dager.

Frist for å komplettere søknaden én gang, med svarfrist på 15 dager

SLV gir endelig vurdering etter 60 dager

Til SLV etter at initial godkjenning er mottatt

Vesentlig endringer skal godkjennes, andre endringer skal bare meldes og noe skal bare dokumenteres, se [tabell](#)

Vesentlige endringer har betydelig påvirkning på:

- Forsøksdeltagernes sikkerhet eller fysiske eller mentale integritet eller....
- Den vitenskapelig verdien av studien eller...
- Gjennomførelsen av utprøvingen eller...
- Kvaliteten eller sikkerheten av utprøvningspreparat

Gjelder hovedsakelig:

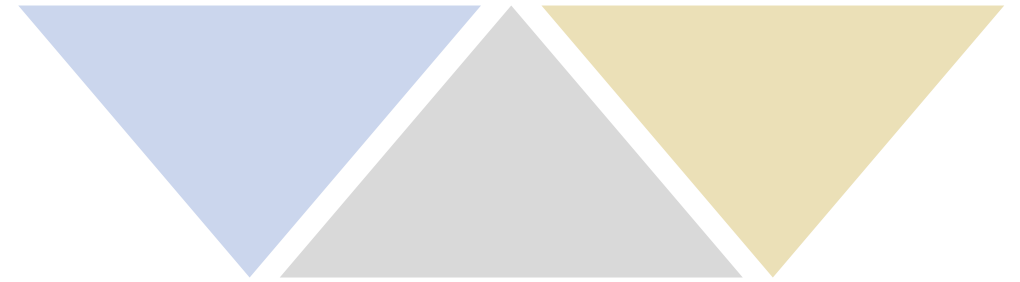
- Protokoll
- Utprøvningspreparat (IB/SmPC)

Sponsor

12.30	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Roller og ansvar ✓ Planlegging 	Martha Colban
13.00	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Protokoll 	Cecilie Lennertzen
13.15	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kvalitetsstyring 	Martha Colban
13.30	Pause - Kaffe/Te/Frukt	
13.40	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Myndigheter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Statens legemiddelverk ○ REK ○ Erfaringer ○ Kahoot 	Ingvild Aaløkken (SLV) Marianne Carson (REK) Martha Colban
15.30	Pause	
15.40	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Annen formalisering ✓ Dokumentasjon 	Bjørn Solvang
15.55	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Datahåndtering 	Cecilie Moe
16.15	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gjennomføring ✓ Avslutning 	Martha Colban
16.30	Slutt	



Annem formalisering



Andre instanser

Roles and
Responsibilities



Følg foretakets retningslinjer for personvern og informasjonssikkerhet

F.eks. for OUS:

1. Fyll ut [Melding til Personvernombudet](#).
 - Må vurdere om det trengs en Data Protection Assessment Impact (DPIA), enten
 - Egenerklæring på at det ikke trengs eller
 - Fylle ut en DPIA
 - Prosjektet må være tilrådt av Personvernombudet før oppstart
2. Be Sykehuspartner opprette studiespesifikk mappe for lagring av sensitiv informasjon hvis ønskelig



Registrering i offentlig godkjent database



WHAT WE DO POLICY PUBLICATIONS NEWS & PRESS WHO

Policy / Current Policies / [WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects](#)

WMA DECLARATION OF HELSINKI

Studien må være registrert innen første pasient inkluderes.

CTIS er et primært register.

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

(For OUS, er det som oftest ikke lengre nødvendig å registrere legemiddelutprøvinger i clinicaltrials.gov. For andre, sjekk lokal retningslinje)

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE of MEDICAL JOURNAL EDITORS

Enter search terms SEARCH

Recommendations Disclosure of Interest Journals Stating That They Follow the ICMJE Recommendations About ICMJE News & Editorials

Home > Recommendations > Browse > Publishing & Editorial Issues > Clinical Trials

Clinical Trials

Browse

- About the Recommendations
- Roles & Responsibilities
- Publishing & Editorial Issues
- Corrections, Retractions, Repuplications and Version Control

PAGE CONTENTS

1. Registration
2. Data Sharing

1. Registration



Spesialisthelsetjenestens hjemmesider

Roles and
Responsibilities

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

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

1

Når studien er åpen for
inkludering

2

Når inkludering er ferdig

3

Når studien er avsluttet



Spesialisthelsetjenesten/Helsenorge.no

Spesialisthelsetjenesten

2. BEHANDLING

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

[Operasjon](#) ▾

[Cellegiftbehandling](#) ▾

[Hormonbehandling](#) ▾

[Andre behandlingsmetoder](#) ▾

Relevante kliniske studier

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

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

[→ Les mer om kliniske studier](#)

Helsenorge

Kliniske studier

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



Hva er kliniske studier?

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

Vilkår og rettigheter ved deltakelse i kliniske studier

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

Blod



Hjerneslag



Hjerte og kar



Hud



Infeksjon



Kreft



Medfødte lidelser



Mental helse



Munnhule, mage og tarm



Muskulatur og skjelett



Nevrologisk



Skader og ulykker



Dokumentasjon



Essensielle dokumenter



Sponsor
Trial Master file (TMF)



Hovedutprøver
Investigator site file (ISF)

Før

Under

Etter

Diverse maler

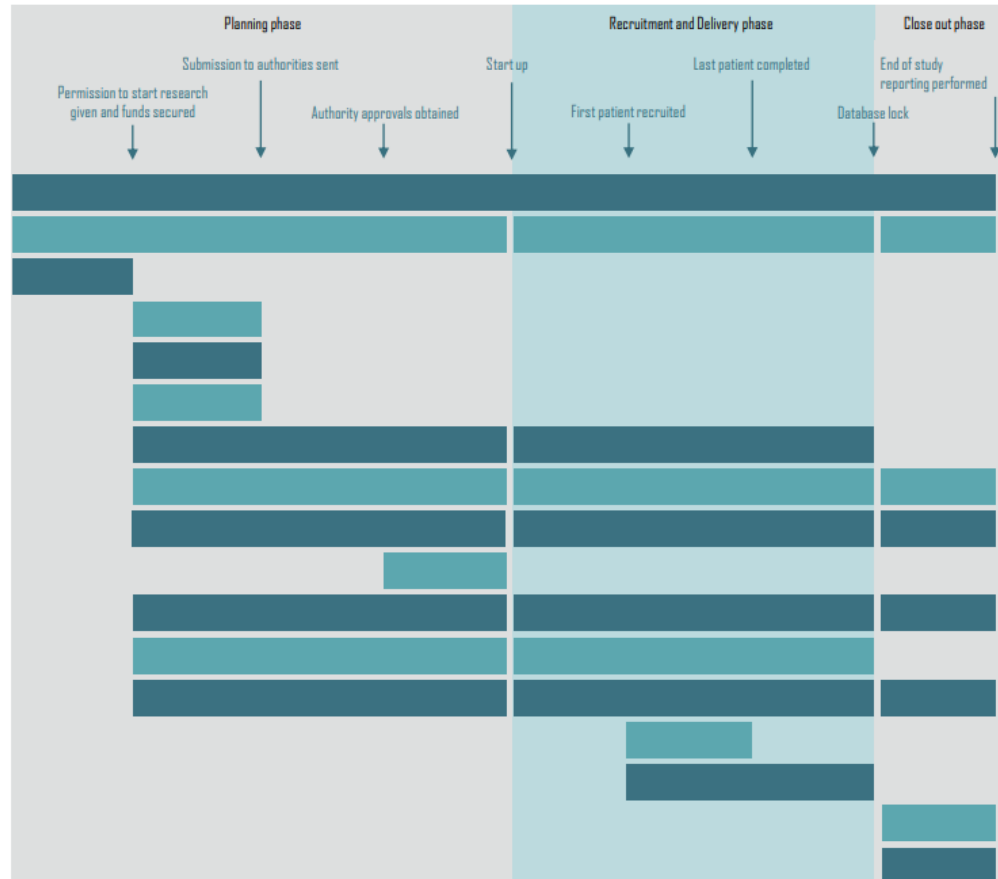
Alle maler finnes på Norcrin.no

Flowchart for use of the CT procedures (SOPs)

[See Introduction video to Flowchart >>](#)

The fields to the right are clickable

General
Checklists
Internal research permission and securing funding
Application to authorities
Protocol writing
Informed consent document writing
Contracts/ agreements
Creating and maintaining study files
Risk evaluation
Training and start up
Data management
Handling of investigational medicinal product
Protocol deviation handling
Consent process
Submissions and reports
Reporting at the end of the trial
Close-out and archiving

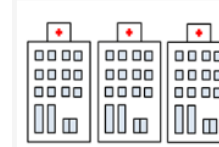


The Sponsor will assemble a study archive, a Trial Master File (TMF).

The contents of a TMF depend on whether the study is a multicenter or a single center study. If it is a Multicenter study then the sponsor needs both a TMF and an Investigator's Site File (ISF), while each participating site has an ISF. If, however, it is a Single center study, then the sponsor only needs a combined TMF/ISF.

For documents stored elsewhere, document the location in the study files by using Location Of Document if not in ISF.

Multicentre study



- 0.0 Trial Master File (TMF) Table of Content Multicenter Trial
- 0.0 Template TMF Multicenter Study Index Divider
- 1.1 Screening Log (sent from site)
- 1.4 Delegation log (sent from site)
- 1.5 Contact Information (sent from site)
- 1.6 Investigator Curriculum Vitae / CV for Non-investigators (sent from site)
- 1.7 IMP Temperature Log (sent from site)
- 1.7 IMP Accountability Form with Kit or ID-number or IMP Accountability Form Common Stock Unnumbered or IMP Accountability Form Different Manufacturers (sent from site)
- 1.9 Start-up Meeting Agenda
- 1.11 Source Data List (sent from site)
- 1.12 Laboratory Sample Storage Log (sent from site), if applicable
- 1.15 Contact Information trial team
- 1.16 Investigator Curriculum Vitae / CV for Non-investigators for study team
- 1.17 Risk Assessment Template / Risk Assessment Plan
- 1.18 DMC charter
- 2.1 Protocol Version Tracking Log
- 2.2 Informed Consent Form Version Tracking Log
- 2.5 Agreement Multicentre Trial
- 2.5 Samarbeidsavtale apotek / Økonomisk avtale apotek, if applicable
- 2.6 DSUR, if applicable
- 2.6 Investigator's Brochure Checklist / Investigator's Brochure (IB) Template, if applicable



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



Oppstartsmøte og initiering

Start-up Meeting
Agenda

Start-up Meeting
Checklist



Agenda



Viktig å dokumentere opplæring, bruk signaturliste



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



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



Datahåndtering



Hva er god datahåndtering (DH)?



Personvern og informasjonssikkerhet



Kvalitet



ICH Good Clinical Practice (GCP) E6(R2)

Mål med datahåndtering



Overordnet mål med datahåndtering er å opparbeide en database hvor data er identiske med de innsamlede data slik de foreligger i kildedokumentene

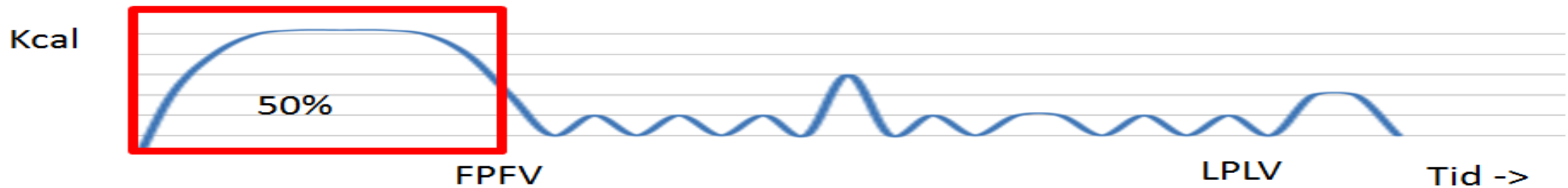
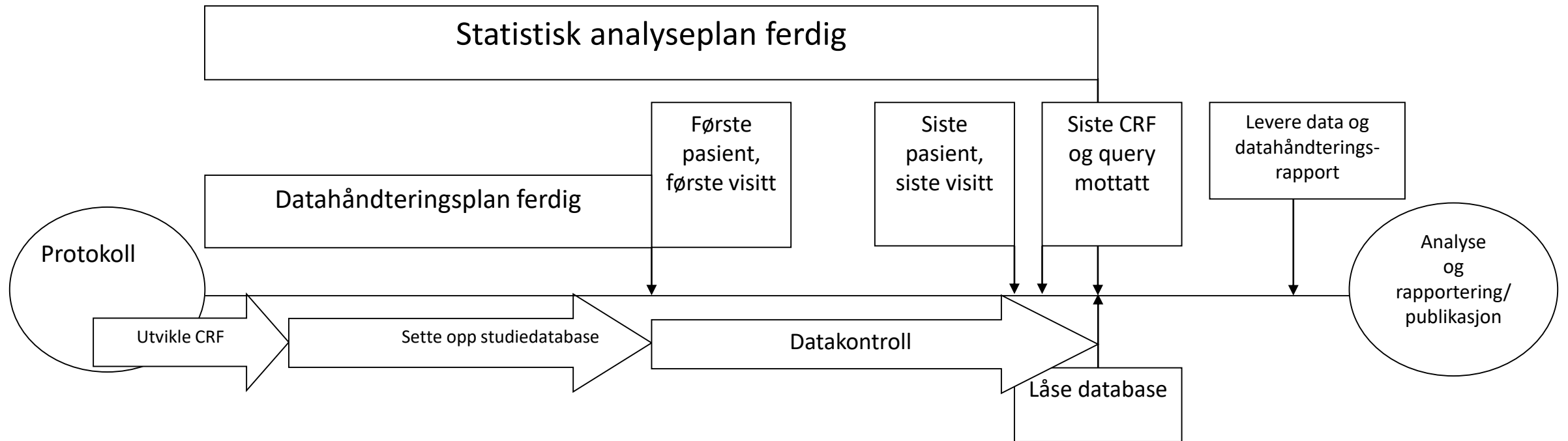


Databasen skal inneholde data som er identifiserbare, av god kvalitet, lett anvendelige og tilpasset sitt formål



Databasen som foreligger ved studiens slutt skal inneholde sporbare data

Skjematisk framstilling



Så hva er studiedata?

Studiedata omfatter all informasjon som genereres, samles inn eller brukes i forbindelse med studien, alt fra eksisterende kilde-data til studiespesifikke vurderinger.

- Studiedataene skal inneholde nødvendig informasjon for:
 - å utføre den statistiske analysen spesifisert i protokollen og statistisk analyseplan
 - å overvåke deltakerens sikkerhet
 - å gjennomføre av studien i henhold til protokoll
 - å sikre dataintegritet og datakvalitet



Flere typer av studiedata

Data generert/rapportert spesifikt for studien (primær datainnsamling/ aktive data)	Data hentet fra kilder utenfor studien (sekundær databruk/passive data)
via CRFer, laboratoriemålinger, elektronisk pasientrapporterte utfall PRO/PROM eller mobil/digitale verktøy	tidligere kliniske studier, nasjonale registre som dødsårsaksregistret og reseptregisteret, sykdomsregistre som kreftregisteret, og medisinske og administrative journaler fra rutinemessig medisinsk praksis



EDC/DDC



EHR/EMR



Imaging



Payments



Laboratory



Sensor or
Wearables



Patient Reported
Outcome



Quality by Design i datahåndtering

- Proaktivt sikre kvaliteten på data i en studie **ved å designe kvalitet inn i datafangst og datahåndtering.**
- Kvaliteten på informasjonen generert bør være tilstrekkelig til å støtte god beslutningstaking.
- Datakvalitet kan også defineres som fravær av feil som har betydning for resultatet av studien.
- **OBS: Prosessen må være tverrfaglig og med tydelig kommunikasjon**

Datakvalitet ≠ dataintegritet

Dataintegritet

Data er håndtert på den riktige måte, dvs. at kravene til ALCOA og god dokumentasjon er oppfylt

A ttributable
L egible
C ontemporaneous +
O riginal
A ccurate
C omplete
C onsistent
E nduring
A vailable

Guidance primarily addresses data integrity & **not** data quality since the controls required for integrity do not necessarily guarantee the quality of the data generated. **MHRA 2018**

Datakvalitet

Data er troverdig og pålitelig. Data er egnet til formålet, vitenskapelig plausibel og pålitelig

High-quality data may be defined as data strong enough to support conclusions and interpretations equivalent to those derived from error-free data

INSTITUTE OF MEDICINE 1999

The assurance that data produced is exactly what was intended to be produced and fit for its intended purpose.

This incorporates ALCOA. **MHRA 2018**

Dvs. kontrollere dataintegritet og sikre kvalitet på dataene vil bidra til troverdige studieresultater

Risikobasert tilnærming til datahåndtering

- Proaktivt rette fokus på hva betyr mest
unngå uforholdsmessig fokus på aktiviteter som ikke har noe innvirkning på deltagerens sikkerhet eller marginal innvirkning på påliteligheten til resultatene av studien.

ICH E8: “Inflexible, one size fits all approaches should be discouraged”. Standardized operating procedures are necessary and beneficial for conducting good quality clinical studies, but study specific strategies and actions are also needed to effectively and efficiently support quality in a study”¹

¹ https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf

Hva innebærer faget datahåndtering?



<https://scdm.org/clinical-data-science>



Protokoll fra datahåndterers perspektiv



Sammenstille hensikt, endepunkter og målinger



Datasikkerhet og informasjon til studiedeltager om deres data



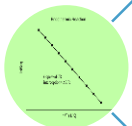
Planlagt datahåndtering inkludert sikring av datakvalitet



Hva skal gjøres når / Schedule of activities



Standard Operating Procedures (SOP)



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



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	4	5	6	7				8
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												Substances: [drugs, alcohol, tobacco, and caffeine]
Past and current medical conditions	X												
[Serum OR urine] pregnancy test (WOCBP only)	X												
[Hepatitis B and C screening]	X												

Case Report Form (CRF)

gjelder både papir og elektronisk CRF

1

Skal gjenspeile protokollen

2

Logisk rekkefølge; studiebesøk, løpende skjemaer

3

Unngå manglende data (Felt: not done, not applicable, spesifisering)

4

Nøyaktig registrering: forhåndsdefinerte felt/fritekst

5

Koding (f.eks ATC, ICD-10, CTCAE, MedDRA)

6

Lage utfyllingsinstruksjon og gi opplæring

Validering på studiedeltagernivå



Målet er å finne ut om data er fornuftige og konsistente og unngå feil i analysefilene

Gjøres ved å sjekke for:

1+1=5

ulogiske



uventede

1,2, ,4,5

manglende data

Queries



Sentral monitorering

På tvers av studiedeltagere og sentra i en studie, ved hjelp av målinger av indikatorer og bruk av statistiske metoder

Noen generelle momenter som gjelder for de fleste studier

- Hvor lang tid til besøk blir fylt ut
- Antall queries per senter, type queries, tid til besvarelse
- AE og SAE per senter og antall pasienter, husk normalisering f.eks. på tid i studie.

Studiespesifikke beregninger

- Varians og standardavvik av viktige variabler
- OBS: Skal ikke forveksles med interimanalyser og vurdering av effekt.

Indikatorer og toleranseverdier for kvalitet

Key Risk Indicators - spesielle faktorer for den enkelte studie

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

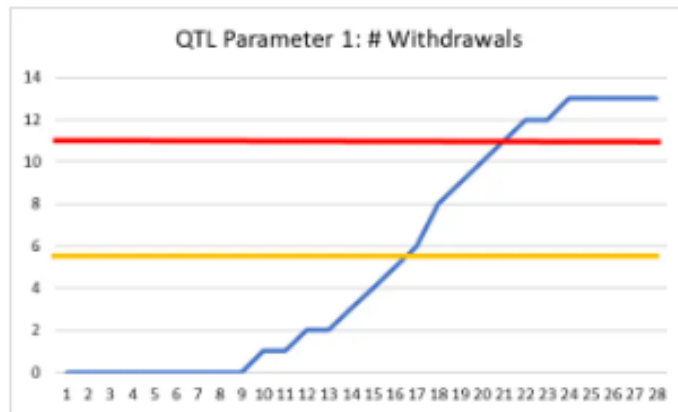


Figure 2a

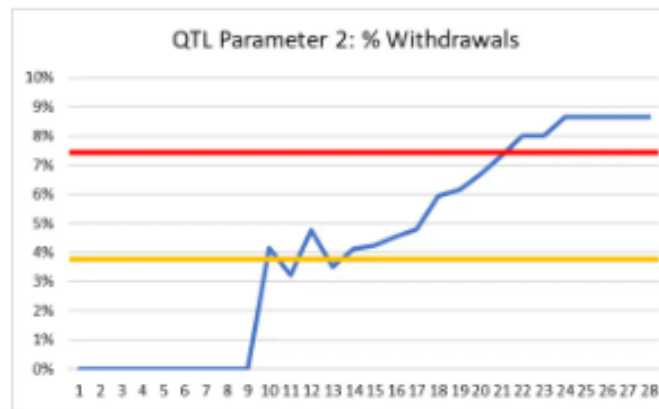


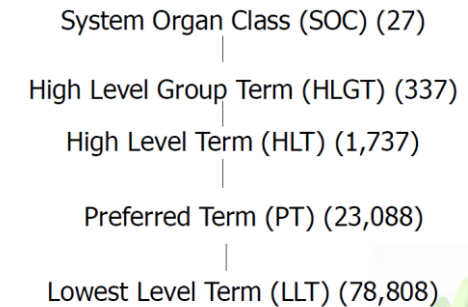
Figure 2b

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

Koding av medisinske termer: MedDRA

Incidence of Adverse Events in Individual Studies						
SOC / Adverse event	Reported incidence by Treatment Groups					
	Study X			Study Y		
	Drug X 60mg bid N=104	Drug x 30mg bid N=102	Placebo N=100	Drug x 60mg bid N=200	Drug Y 100mg qid N=200	
Nervous system disorders						
Headache	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Dizziness	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Gastrointestinal disorders						
Nausea	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Vomiting	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Flatulence	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)

Synonym	LLT	PT
Progressive headache	Headache aggravated	Headache
Worsening episodic headache	Headache aggravated	Headache
Light pressure on head	Head pressure	Headache
Head pressure in the morning	Head pressure	Headache



Datahåndteringsplan/rapport

- Planen beskriver det man planlegger å gjøre før, under og etter studien.
- Det er et levende dokument som oppdateres underveis i studien.
- Det som er gjort beskrives i en datahåndteringsrapport

Du finner maler på:

OUS: [eHåndbok - Forskningsstøtte for kliniske studier \(ous-hf.no\)](https://ous-hf.no)

NorCRIN: <https://www.norcrin.no/documents/2022/01/ct-2-10-data-management.pdf>

Datafangstløsninger

- Enkeltcenter- eller multisenterstudie ?
- Webløsning eller lokalt installert system?
- Hvor stor og/eller kompleks er studien?
- Har du behov for flere roller med forskjellig tilganger til registrering eller avblinding?
- Sjekking/validering av data?
- Koding av medisinske termer?
- Randomisering og allokering av legemiddel?
- Type studie? OBS: Legemiddelstudier -> GCP krav



Hva er de godkjente datafangstløsningene hos deg?

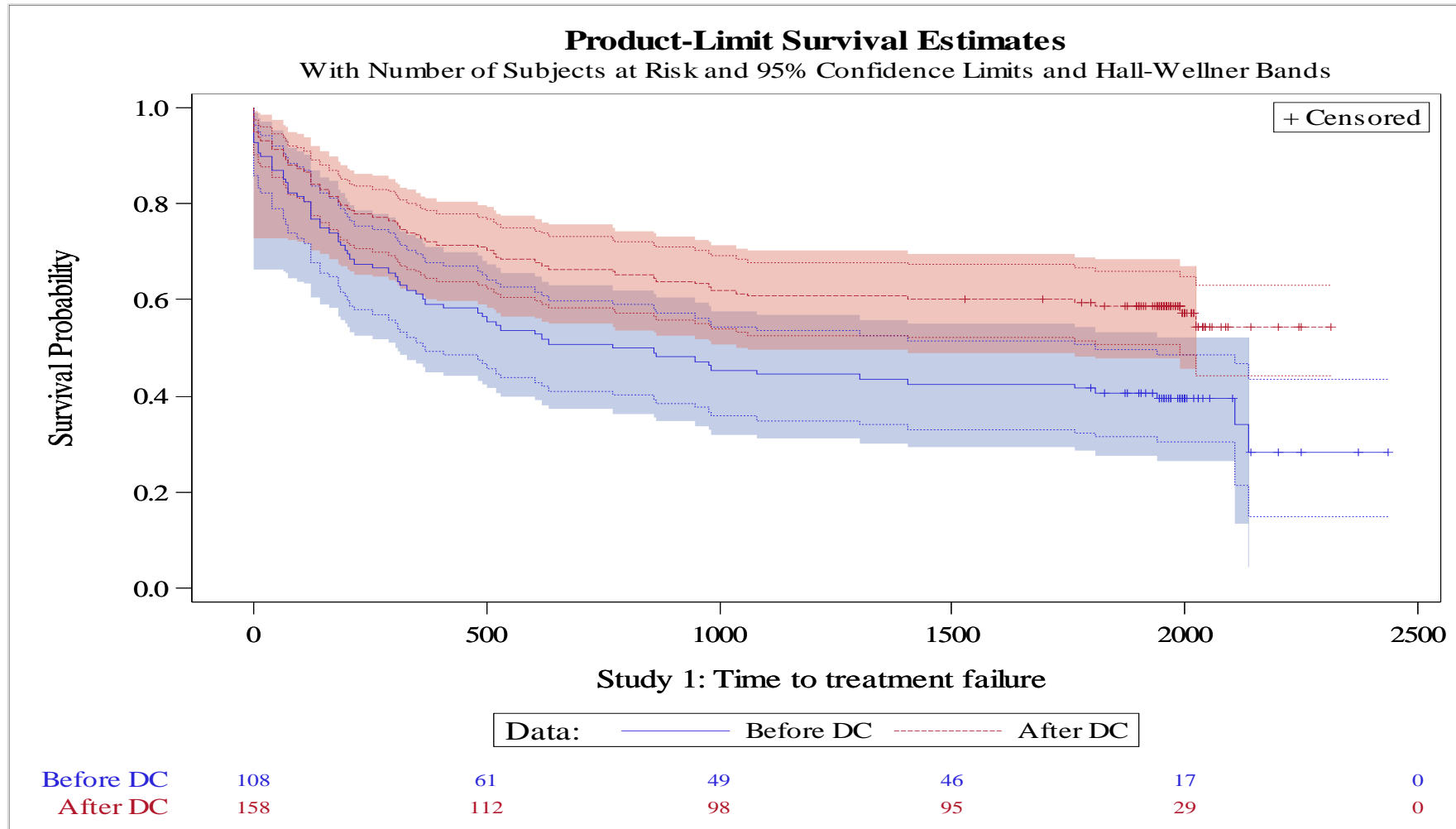
Tilgjengelige datafangstløsninger på OUS [Forskerstøtte \(forskerstotte.no\)](https://forskerstotte.no)



Hvilke datafangstløsning passer din studie?

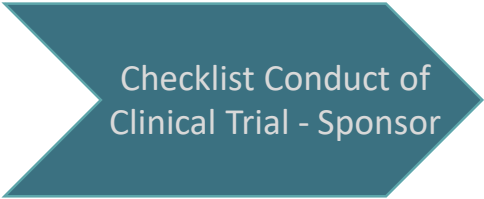
Hva kan skje om man ikke passer på?

Plot av analyse før og etter datakontroll

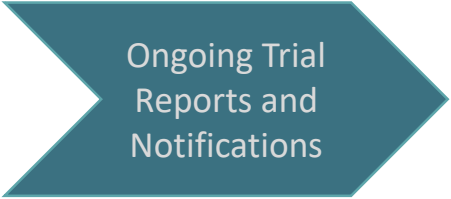


Gjennomføring


Og ansvar for overvåking av studien



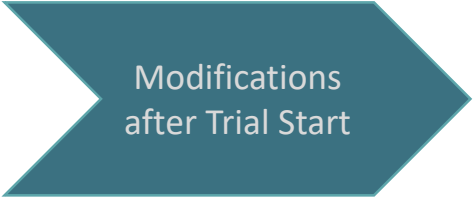
Checklist Conduct of
Clinical Trial - Sponsor



Ongoing Trial
Reports and
Notifications



Safety
Reporting



Modifications
after Trial Start

Sikkerhet



Sponsors rapportering til SLV

- **SUSAR:**

- Avblindet
- i ICSR-format
- elektronisk i Eudravigilance

- **Årsrapport:**

- Årlig. Det jobbes med krav for akademiske studier. Industrien sender DSUR
- med MedDRA-koding

Rapportering til SLV - SUSAR



SAEs; annengangs relasjonsvurdering av sponsor



Skal rapporteres i Eudravigilance av sponsor dersom:
-utprøver eller sponsor vurderer en SAE til å kunne være relatert til utprøvningspreparat og
-den er uventet



For død og livstruende: 7-dagers frist for initial rapport og 8 dager for oppfølgingsrapport



For de andre: 15 dager for initial rapport, ingen frist for oppfølgingsrapport



SUSAR-rapportering i akademiske studier der sponsor er i Norge

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

SUSAR-rapportering i akademiske studier der sponsor er i Norge

- CIOMS-skjema eller tilsvarende sendes kryptert
Død og livstruende → innen 3 dager
Andre → innen 5 dager

Faktureres studien eller institusjonen

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

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

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH Day Month Year	2a. AGE Years	3. SEX	4-6 REACTION ONSET Day Month Year	8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)						

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20 DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		
	24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	

CIOMS-skjema

For rapportering av SUSAR til SUSAR-senter i **ikke-kommersielle** studier

DSUR/Årsrapport

Development Safety Update Report (DSUR) for kommersielle sponsorer

Harmonisering av krav i ICH-region i forhold til:

* Tidspunkt; fra internasjonal fødselsdag

* Innhold

- Alle indikasjoner
- Alle doseringsformer
- Alle populasjoner
- Oppdatert sikkerhetsprofil

Årsrapport for ikke-kommersielle sponsorer:

- liste
- tabell over SSARer og SUSARer fra alle deltagende land
- + en sikkerhetsvurdering

60 dager etter årlig rapporteringsperiode

I praksis, hva er SUSAR og SSAR?

Relationship to study drug by investigator	Action taken	Relationship by Medical officer	Expectedness by Medical officer	
Related or suspected related to study drug	Change of therapy	Related or suspected related to study drug	Unexpected	=SUSAR
Related or suspected related to study drug	None	Not suspected or related to study drug	Unexpected	=SUSAR

Relationship to study drug by investigator	Action taken	Relationship by Medical officer	Expectedness by Medical officer	
Related or suspected related to study drug	None	Not suspected or related to study drug	Expected	=SSAR
Related or suspected related to study drug	None	Related or suspected related to study drug	Expected	=SSAR

Three red arrows point down to the top of each column in the first table.

Momenter i en sikkerhetsvurdering



SUSARs/SSARs



Alvorlig hendelser forbundet med studieprosedyrer



Manglende effekt av et utprøvningspreparat for en livstruende sykdom



Nye funn fra dyrestudier



At andre studier med samme utprøvningspreparat er blitt stoppet



Anbefalning fra sikkerhetskomité (DMC)



Sponsors rapportering til SLV og REK



Melding om tidlig avslutning av studie pga. sikkerhetsvurdering

- ✓ Skal meldes til Legemiddelverket og REK innen 15 dager med begrunnelse



Akutte sikkerhetstiltak

- ✓ Skal sponsor og utprøver umiddelbart iverksette nødvendige sikkerhetstiltak for å hindre at forsøkspersonene påføres skade.
- ✓ Informere Legemiddelverket og REK

Sponsors informasjon til utprøvere

Utprøvere skal ha informasjon om SUSAR:

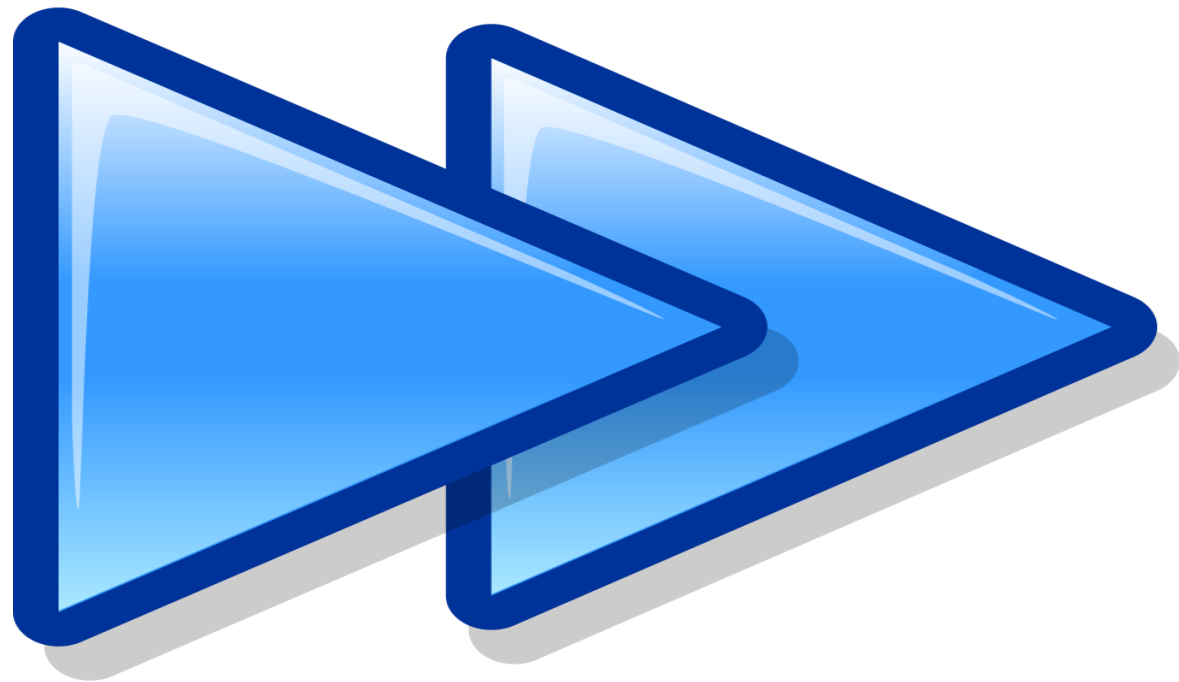
-i form av lister

-blindet

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

-med vurdering av nåværende sikkerhetsprofil

Fremdrift



Husk årshjulet og kommunikasjonsplanen

- Forsikring
- Nyhetsbrev



- Styringsmøte
- Utprøvermøte



- Årsrapport
- Revidere avviksplanen og sammenlagt avvik
- Sentral monitorering
- Revidere monitoreringsplan
- Vurdere risikovurdering



- Monitorering
- Data monitoring committee



Den fortløpende oppfølgingen

- ✓ Hvordan går det med inklusjonen?
- ✓ Er sentrene flinke til å fylle ut CRF?
- ✓ Har alle sentrene tilgang på utprøvningspreparat?
- ✓ Vurdering og oppfølging av SAEer
- ✓ Vurdering og håndtering av avvik

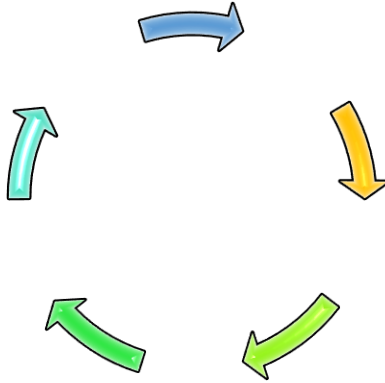
Kan ofte gjøres/sjekkes i datafangstløsningen

Vurdere status med jevne mellomrom

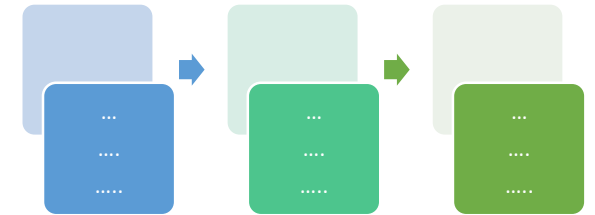
- Revurdere risikovurderingen
- Er nytte/risikoforholdet endret?
- Bør monitoreringsplanen endres?
- Bør protokollen og ev. informasjonsskrivet endres?
 - Endre med spor endringer
 - Påføre nytt versjonsnummer
 - Fulle ut logg for protokoll, informasjonsskriv
 - Søke eller melde til myndigheter



- Husk årshjulet!



- Følges og fungerer kommunikasjonsplanen?

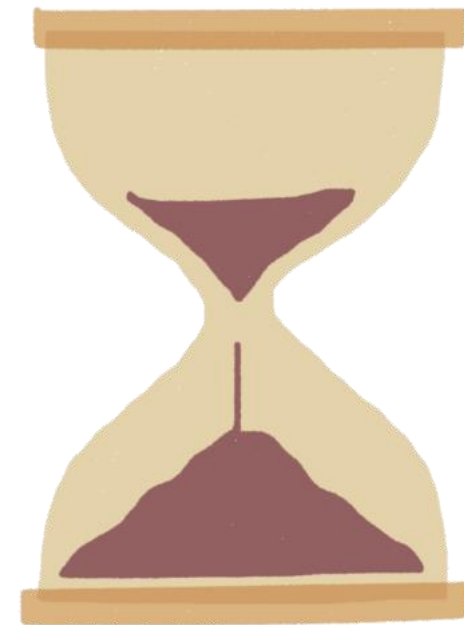


Årsrapportering: Egnet tidspunkt for status

- Oppsummering over sikkerhetsinformasjon
-> (se lysark om momenter i en sikkerhetsvurdering)
- Be datahåndterere gjøre en datakontroll/sentralmonitorering?
- Lurt med en gjennomgang av risikovurderingen

Vurdere status med jevne mellomrom (fort.)

- Når inklusjonen er avsluttet, skal dette registreres i [Spesialisthelsetjenesten/HelseNorge.no](https://spesialisthelsetjenesten.helse-norge.no)
- Sjekke om den forskningsaktive perioden må forlenges



Endringer

Direktivene	Forordningen
Alle vesentlige endringer iht. tabell skal godkjennes av SLV	Alle vesentlige endringer, definert i Q&A , skal godkjennes av myndigheter
Alle vesentlige endringer iht. Helseforskningsloven §11 skal godkjennes av REK	Alle endringer som er nødvendig for at myndigheter skal kunne overvåke utprøvingen skal sendes inn
Andre endringer skal dokumenteres	Andre endringer skal dokumenteres

Rapportering

Direktivene	Forordning
	Withdrawal of trial
	Start of trial
	First visit of the first subject
Temporary halt or early termination by the sponsor for reasons of subject safety (benefit-risk balance),	Temporary halt or early termination by the sponsor for reasons of subject safety (benefit-risk balance), and other reasons.
SUSARs	SUSARs
Restart after temporary halt for safety reasons	Restart after temporary halt for safety reasons

Rapportering

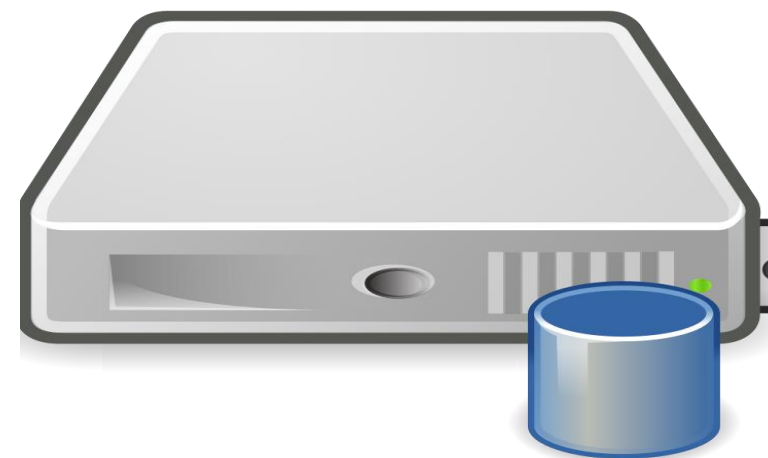
Direktivene	Forordning
	Reporting of serious breaches
All unexpected events which affect the benefit-risk balance of the clinical trial	All unexpected events which affect the benefit-risk balance of the clinical trial
Urgent safety measures	Urgent safety measures
	All inspection reports of third country authorities concerning the clinical trial
Annual safety report (simplified for non-commercial sponsors)	Annual safety report (now: simplified for non-commercial sponsors, in the future: simplified DSUR?)
	Summary of intermediate data analysis



Rapportering

Direktivene	Forordning
Investigator's brochure update/SmPC	Investigator's brochure update/SmPC
End of recruitment (in each country, if applicable)	End of recruitment (in each country)
	The end of the recruitment of subjects in EEA
End of trial in all countries	End of trial in all countries
Within one year from the end of a clinical trial the sponsor shall submit to the EU CTR	Within one year from the end of a clinical trial the sponsor shall submit to CTIS a summary of the results And a laypersons summary.

Koordinering av databaselukking



Databaselukking planlegges

- Ca 6 måneder i forkant
- Helst stedlig møte med
 - Studiegruppen,
 - Datahåndterer(e),
 - Monitor(ere),
 - 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

- Klart definerte analysepopulasjoner
- Samlet protokollavvik
- Status for medisinsk koding
- Når skal studiegruppen/statistikere ha data?
I hvilken form?
- Dato for siste datakontroller

Statistikk

- Hvis analysepopulasjoner ikke er klart definerte, gi råd
- 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 disqualifying from per protocol analysis.	STAT --> SG
Results for first paper to the study group	10.03.2023		STAT --> SG
Discussion about transfer of the rest of the data	01.03.2023		STAT/SG

Completion,
Reporting and
Archiving

Checklist
Completion of
Clinical Trial
Sponsor

Avslutning og arkivering



Rapportering

Direktivene/Helseforskningslov	Forordning
Prosjektleder sender sluttmelding til REK med presentasjon av resultater når prosjektet avsluttes	Sponsor legger resultater i CTIS innen ett år etter avsluttet utprøving
Sponsor legger resultater i EU CTR innen ett år etter avsluttet utprøving	Sponsor legger en oppsummering av resultater for legpersoner, som oftest på lokalt språk.



Studieslutt, arkivering og sletting

- SLV

End of trial	Arkiveringstid
Som oftest siste pasientbesøk om ikke definert på en annen måte i protokoll	15 (direktivene) / 25 (forordningen) år etter «End of trial»

- REK

Forskningsaktiv periode (tidligere sluttdato)	Slettedato
Alt er publisert	Når det ikke finnes noe grunnlag for å bevare data dvs. arkiveringstid og forskningsaktivperiode er over.

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