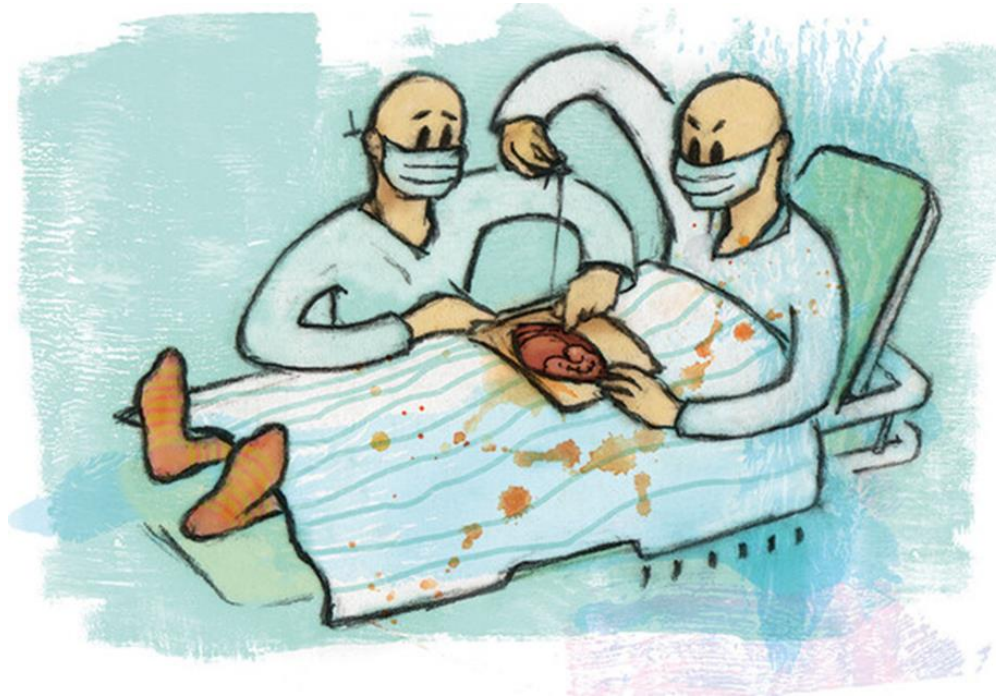


# Kliniske studier



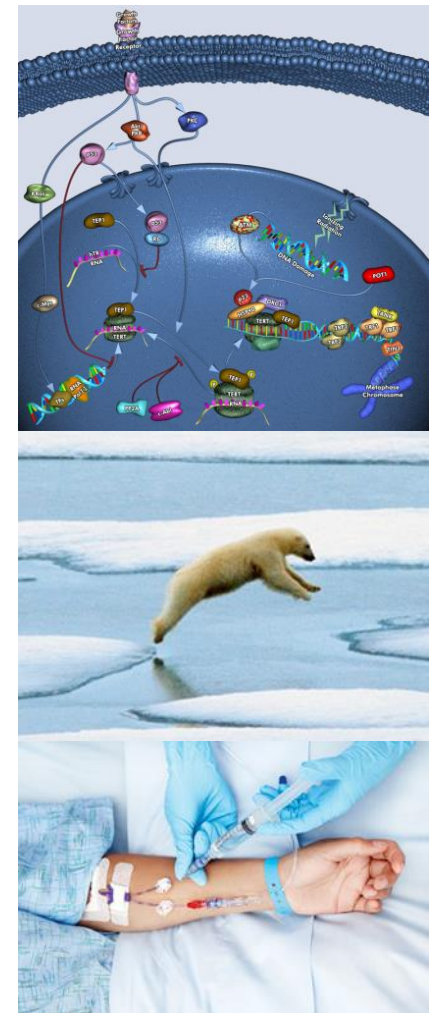
## Planlegging Protokoll og studiedesign Brukermedvirkning

*Tanja Igland,  
Forsknings og innovasjons avdelingen, FoU  
Haukeland Universitetssykehus  
30.sept.2023*

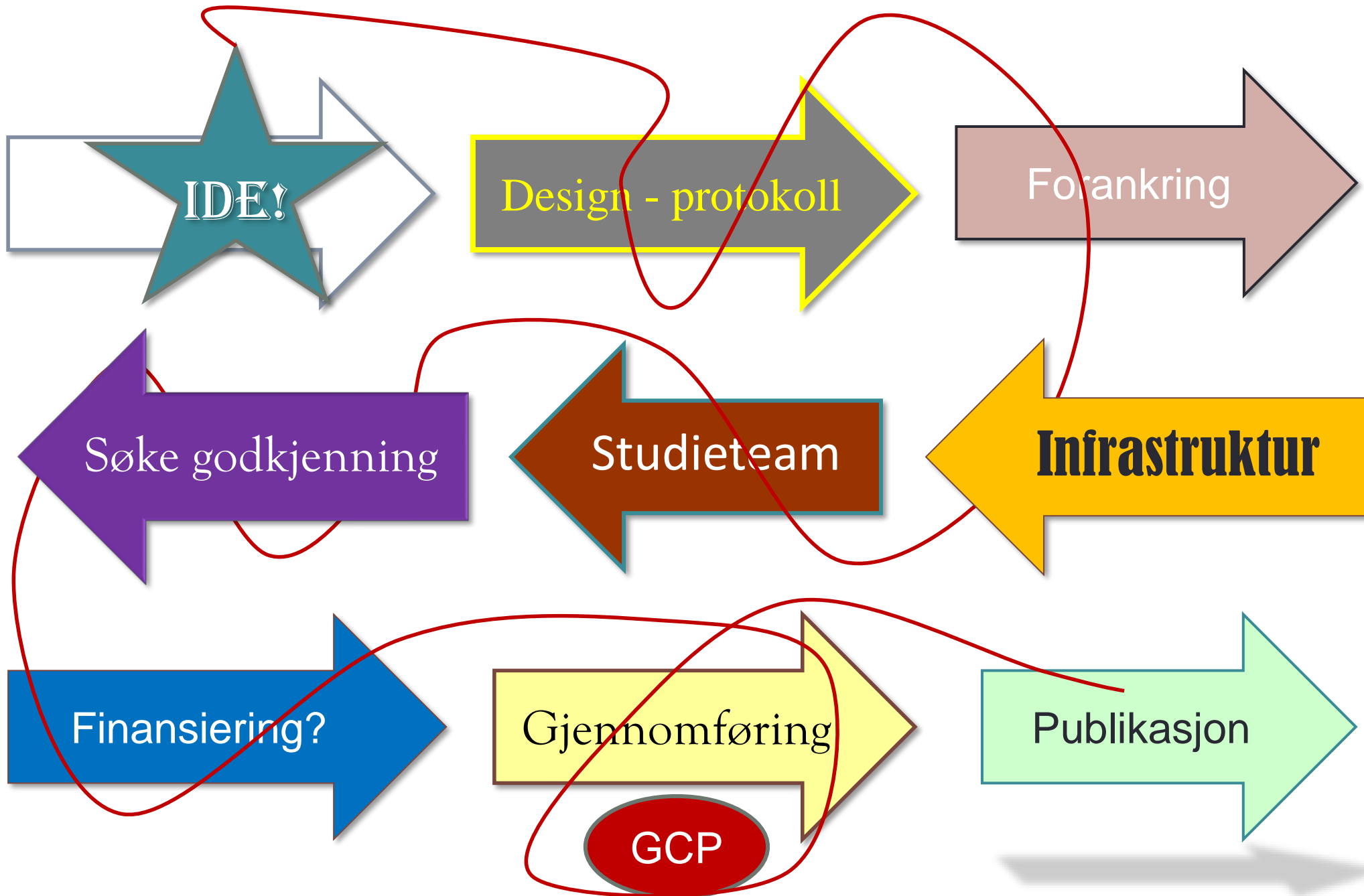
# Hva innebærer en klinisk studie?

## *En måte å optimalisere en eksperimentell prosess for å...*

- Forstå biologien bak sykdomsprogresjon og effekt av intervensjon
- Teste hypoteser → generere evidens for effekt
- Ivareta etiske aspekter
- Forenkle og validere utfall v/statistiske analyser
- Kvalitetssikre datainnsamling – redusere feil
- Påvirke klinisk praksis:  
→ overføre resultater for standard bruk



# Planlegging av en klinisk studie og GCP (Good Clinical Practice)



# Prinsipper ved design av kliniske studier

- Formål: klare hypoteser - PROTOKOLL og STUDIEDESIGN
- Begrunnelse: indikasjon for aktuelle medikament/prosedyre
- Kliniske endepunkter:
  - biomarkører, symptomer, respons, overlevelse
- Pasient populasjon eller friske frivillige?
  - pasienter tilgjengelig?
  - kontrollgruppe?
  - placebo?



# Protokollen



- Viktigste enkeltverktøy!
- Spesifikk for studien
- Templater for minimumskrav (male i Metodebok)
- Inkluderer Standard Operating Procedures (SOP)
- Fasiliterer samarbeid (f.eks. multisenterstudie)
- Protokollavvik må forventes og registreres
- Endringer (“amendments”) underveis er vanlig

# Study Synopsis

## *Kort oppsummering av viktigste punkter i protokollen*

Fra Trancelerate (se link i metodebok):

- ✓ Protocol Title: Short Title:
- ✓ Rationale
- ✓ Objectives and Endpoints

Objectives	Endpoints
Primary	
•	•
Secondary	
•	•

Formål,  
studiedesign  
og metode

- ✓ Overall Design (study type and phase):
  - Number of Participants
  - Intervention Groups and Duration

Materiale/  
pasienter og  
tidsramme

# Inklusjons- og eksklusjonskriterier

***Utgjør grunnlaget for pasientseleksjonen i en klinisk studie***

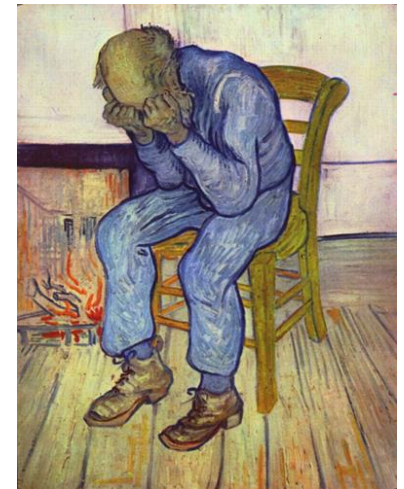
## Hovedkriterier inklusjon

- Anatomiske og fysiologiske parametere (alder, kjønn..)
- (Sykdoms-)karakteristika for studiepopulasjonen
- Informert samtykke



## Eksklusjon – typisk basert på

- Tidligere behandling
- Andre medisinske tilstander
- Medikamenter (Con Med = concomitant medication)
- Livsstilsfaktorer



# Pasientinformasjon og samtykke

## Pasientinformasjonen:



- innføring i hva studien handler om (les tidlig!)
- lister opp bivirkninger/risiko pasienten utsetter seg for

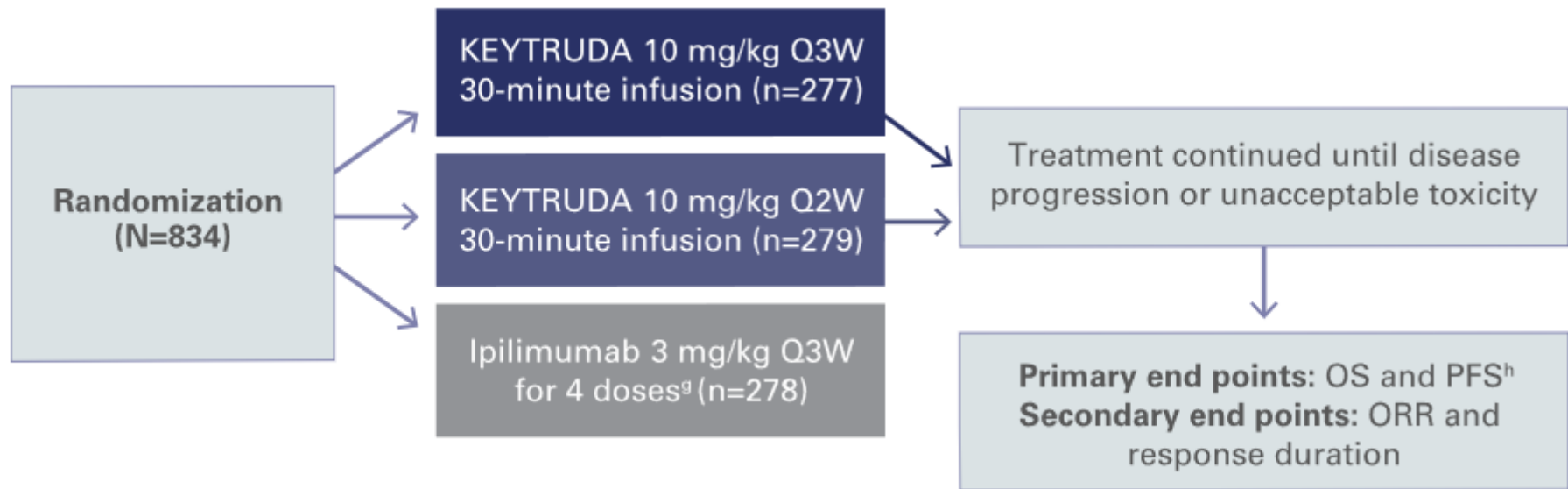


## Samtykkeskjema

- ivaretar etisk forsvarlighet, frivillighet, personvern
- *utprøver* er ansvarlig for innhold
  - revideres ihht lokal forhold



# Flytskjema studiedesign





# Sjekkliste

## *Tar utgangspunkt i aktivitetsskjema fra studieprotokoll*

- utarbeides lokalt ved studiesenter
- sikrer god arbeidsflyt/kontrollrutiner
- oversikt over de ulike studievisittene
  - \* evt. en sjekkliste per type studievisitt
- beskriver rekkefølge av oppgaver
- beskriver ansvar for hver av de involverte fra studieteamet
- fungerer som kildedokumentasjon til CRF

OBS: hjemmeoppgave - sjekkliste

## RUBY-studien SCREENINGBESØK-4-0

Studie-ID: \_\_\_\_\_

Studieprosedyre	Utført
Sende vevsprøver	
Sende rtg-bilder (-28-0 dager)	
Blodprøver til lokal lab (evt virus-serologi i tillegg til pakke i ROS) Urinprøver (gravi-test ved behov)	
Ta ekstra stix på FP for spesifikk vekt EKG (tas etter 2 minutter hvile, liggende/halvt sittende i seng)	
Vitale tegn. Dato/kl.:  RR:  BT:  Puls:  RF:  Temp:  Høyde:  Vekt:	
Legg inn data e-CRF	
Dato og signering:	

# SYKEPLEIER

ID: \_\_\_\_\_ Initialer: \_\_\_\_\_ DATO: \_\_\_\_\_

Fødselsdato:	<input type="checkbox"/> MALE <input type="checkbox"/> FEMALE	Alder:
--------------	--	--------

Ev. innhente dokumentasjon på Gjennomgått SARS-coV-2-infeksjon, hvis dette foreligger på forhånd

Samtykke signert av begge foreldrene

• Kommentar \_\_\_\_\_

Biobank samtykke signert av begge foreldrene

Kopi av samtykket levert til foresatte

Vekt:	Høyde:
-------	--------

VITALE TEGN før vaksinerings klokken:

Puls:	BT:
-------	-----

Resp:	SpO2:	Temp:
-------	-------	-------

Randomisering klokken:

En dose vaksine

To doser vaksine

Nasofarynxprøve kl:

Spyttprøve kl.:

Blodprøve kl.:

- o blood collection for ELISA and SARS-CoV-2 neutralizing activity
- o Peripheral blood monuclear cells (PBMC) collection
- o Blood for biobanking

Registrering til E-dagbok og gitt opplæring

**VAKSINASJON kl.:**

IM deltamuskel: Høyre arm  Venstre arm

Ført i SYSVAK:  Batch nr:

Reaksjon?

**VITALE TEGN etter vaksinerings (min 15 min) Klokken:**

Puls:

BT:

Resp:

SpO2:

Temp:

Neste visitt, ny vaksine 8 uker Dato:

Neste visitt, Dag 29 +/- 2 Dato:

Ført i DIPS:

Ført i eCRF

Signatur / Dato:

## Sjekkliste SCREENING (Dag -28 - -1):

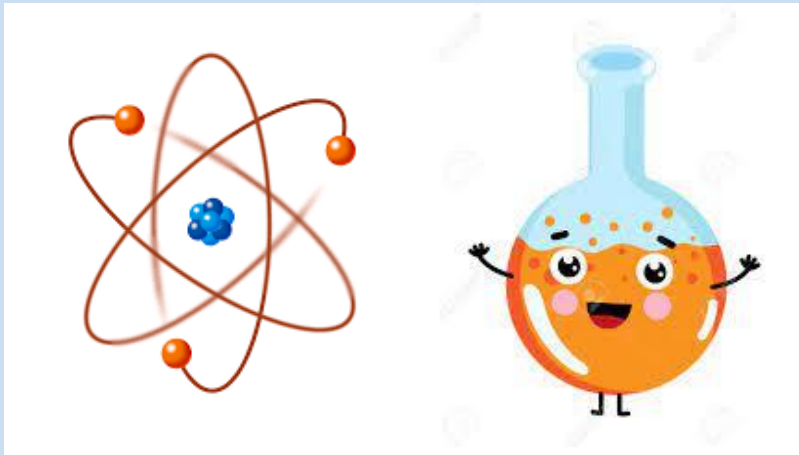
- Visitt dato: \_\_\_/\_\_\_ \_\_\_\_\_
- Fødselsdato: \_\_\_\_\_ Initialer: \_\_\_\_\_
- IVRS
- Screening nr: \_\_\_\_\_
- Inform Consent: \_\_\_/\_\_\_ \_\_\_\_\_
- Inform Consent FBR (Optional) \_\_\_/\_\_\_ \_\_\_\_\_
- Inklusjon/ Eksklusjonskriterier
- Medisinsk historie/ tidligere behandling/medisiner
- CT eller MR(innen 28 dager før syklus 1)
- Foto av cutane lesjoner (innen 28 dager før syklus 1)
- CT/MR cerebri; ved tidligere behandlet hjernemetastaser
- Tumor biopsi: arkivert, evt fersk.
- Legeundersøkelse
- Vitale tegn: Dato: \_\_\_/\_\_\_ \_\_\_\_\_ kl: \_\_\_\_\_
- **Vekt:** \_\_\_\_\_ **Høyde:** \_\_\_\_\_ **SAO2:** \_\_\_\_\_
- **BT:** \_\_\_\_\_ **Puls:** \_\_\_\_\_ **Resp. frekv:** \_\_\_\_\_
- ECOG status \_\_\_\_\_ (innen 72 t før C1D1)
- EKG
- AE
- Lokale bl.pr (innen 72 t før C1D1): Hb, Evf, Tpk, Lpk m/diff, Ery, APTT, INR, Albumin, ALP, ALAT, ASAT, HCO<sub>3</sub>, Na, K, Ca, Cl, Krea, GT, LD, Glukose, Fosfat, Bilirubin(total+direkte), Protein, Karbamid.  
TSH, T4, T3( inne 28 d før C1D1)  
Hep B, Hep C(Arm 2 Part II, Cohort D-se flytskjema)  
Evt HIV
- Graviditets test(serum/urin) innen 72 t før C1D1
- Urinprøve: stix, u-rel tetthet. Micro v/utslag stix
- PD-L1 status (kun Arm 1 Cohort B); lokal test/svar ok-**sende Oslo**
- HPV status (kun Arm 1 Cohort B); lokal test/svar ok

# Forskning

- *grundig og systematisk undersøkelse for å frembringe ny kunnskap*

## Grunnforskning (basalforskning):

- søker teoretisk forståelse



## Anvendt forskning:

- tester teoretisk kunnskap i et fysisk miljø





# Helseforskning

- forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger for å fremskaffe ny kunnskap om helse og sykdom

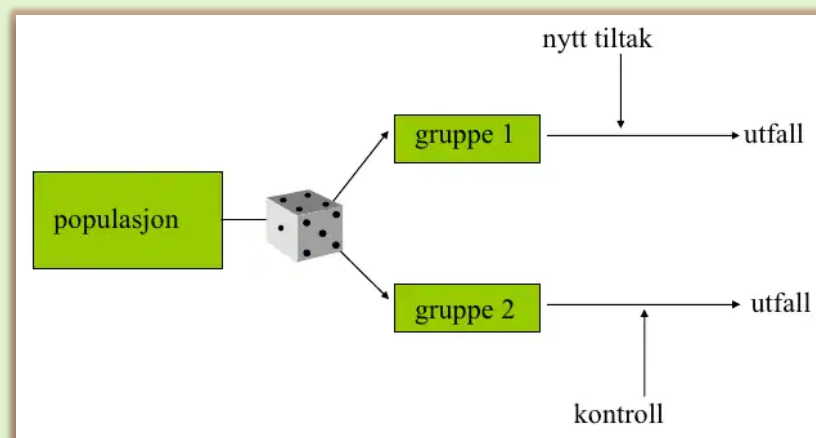
## Klinisk observasjonsstudie:

observerer individer og måler utfall for å studere forekomst og årsakssammenhenger



## Klinisk utprøvningsstudie:

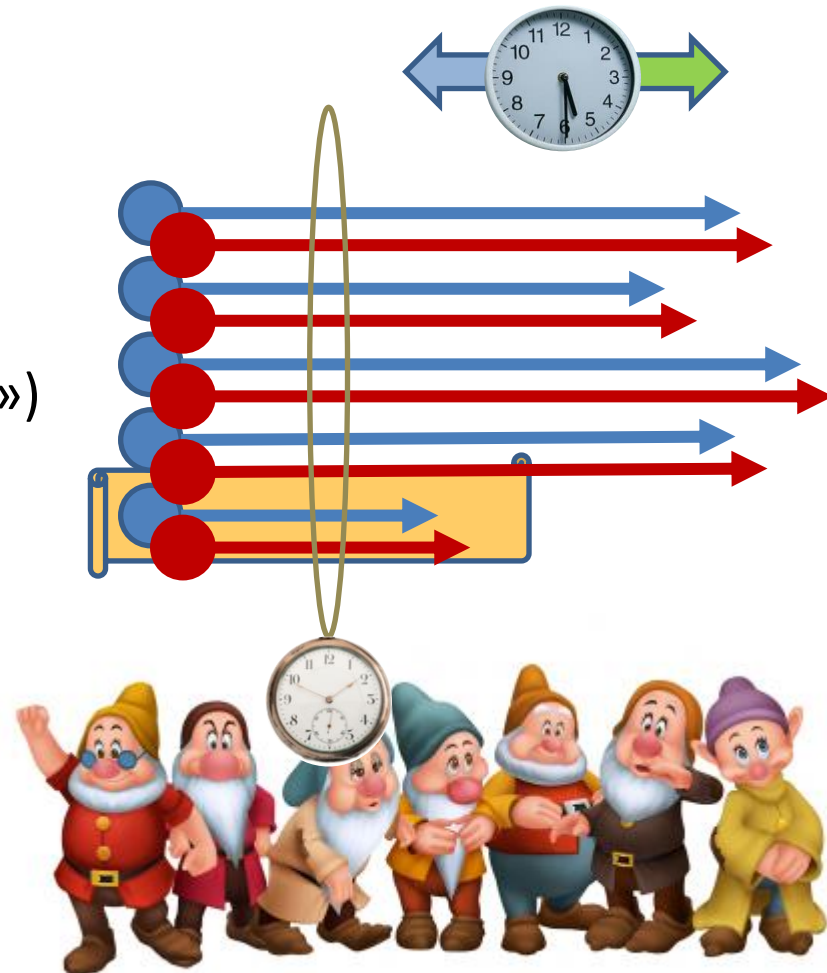
studier på mennesker for å evaluere sikkerhet og effekt av medisiner/metoder for å forebygge, behandle, diagnostisere eller lindre symptomer på sykdom



# Observasjonsstudier

*Observere subjekter og måle utfall; epidemiologi  
Sykdom - årsakssammenhenger og forekomst*

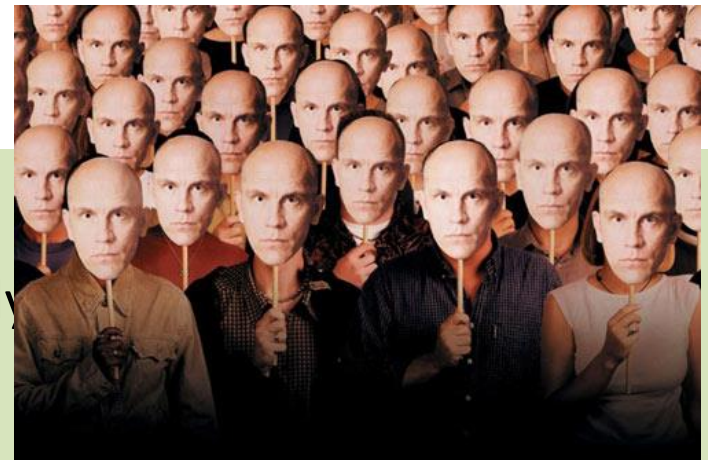
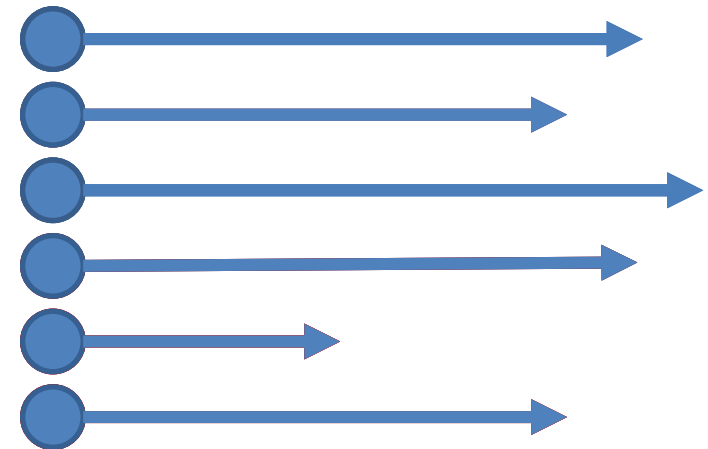
- Typiske observasjonsstudier
  - Pasientkontroll («Case control»)
  - Prospektive kohorter («Cohort study»)
  - Tverrsnitt-studier («Cross sectional»)
  - Kasusrapporter («Case report/Case series»)
- Screening
  - Påvise tilstedeværelse av sykdom eller ei
- Registerstudier
  - Kvalitetssikring
  - Påvise mønstre



# Eksperimentelle kliniske studier

*Ekte eksperimentelt design; analysere effekter (legemidler/metoder)*

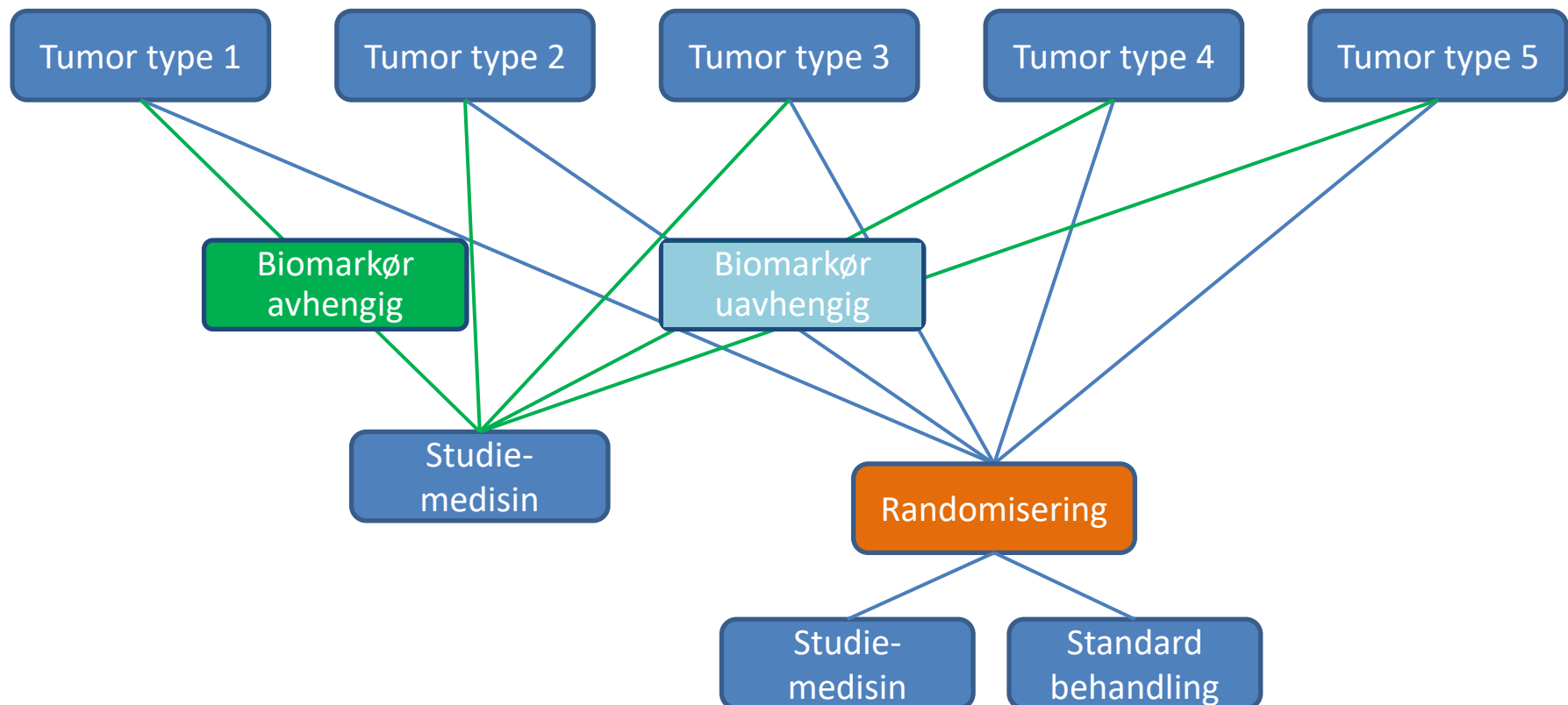
- Seleksjon
  - Randomisert kontrollert («gullstandard»)
  - Kontrollert ikke-randomisert
  - Uten kontrollgruppe
- Intensjon
  - Preventive studier
    - Kirurgisk teknikk, vaksiner, diagnostikk
  - Intervensjonsstudier
    - Objekter eksponeres - medikament/prosedyr (evaluere/sammenligne utfall)



# Eksempler på moderne studiedesign

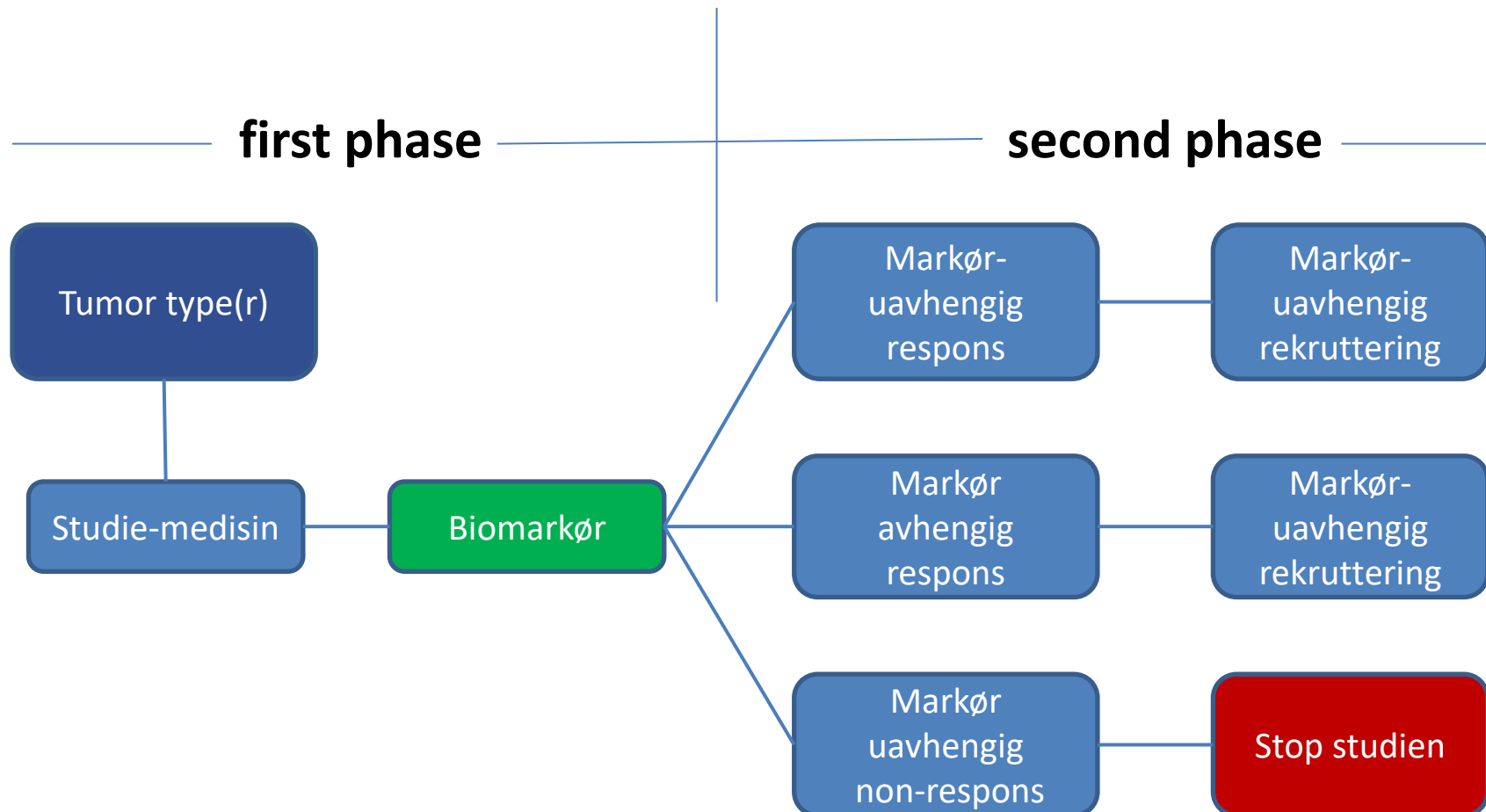
## Basket design

- Flere ulike diagnoser - ulike kohorter
- Felles screening, lik behandling
- Biomarkør-uavhengig eller -avhengig
- Randomisering?
- Velegnet ved sjeldne sykdommer



# Adaptivt design

- Modifisering av rekruttering etter respons
- 2. fase basert på «real time data»
- Optimere parametere; «learning as you go»
- Eksplorativ – fleksibel – flere trinn
- Mer effektiv/økt sjanse for suksess



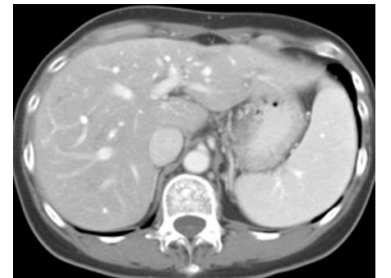
# Kliniske endepunkter

*Hovedmål i de fleste kliniske studier er analyse av behandlingseffekt*



Tre hovedtyper kliniske effektmål/endepunkter:

- **Subjektive**
  - symptom, smertelindring, livskvalitet
- **Objektive**
  - objektive anatomiske/fysiologiske karakteristika (BT, Hb, FEV1)
  - biomarkører (diagnostiske, prognostiske, prediktive, radiologi)
- **Helse-relaterte**
  - redusert sykkelighet, sykdomsprogresjon, overlevelse

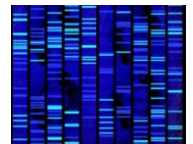
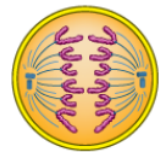


# Biomarkører

*Definisjon: karakteristika som er objektivt målbare og evaluerbare som en indikator for en normal biologisk prosess, patologisk prosess, eller som farmakologisk respons på en terapeutisk intervensjon*

1. Screening (diagnostikk – patologisk prosess)
2. Prognostisk (sykdomsutfall)
3. Prediktiv (behandlingsrespons)

- Kliniske (alder, tumorstørrelse...)
- Fysiologiske (BT, CRP, Hb...)
- Morfologiske (billeddiagnostikk, histologi...)
- Molekylærbiologiske (proteindefekter, mutasjoner...)



# Intervensjon/behandling

*Studie-intervensjon er definert som all eksperimentell behandling, markedsført medisin, placebo eller medisinsk metode/utstyr som administreres til en studiepasient i henhold til en studieprotokoll*

- Administrering av studiemedisin (Investigational Medicinal Product, IMP)
  - Formulering/administrasjonsmåte (p.o., i.v. etc.)
  - Dosering
  - Pakking/merking/produsent
- Håndtering av IMP
  - Preparering/tillaging/lagring/destruksjon
  - Ansvarsforhold (accountability)
- Metode (Medical device)
- Responsevaluering (Efficacy assessments)





# Rapportering av uønskede hendelser/adverse events (AE)

- Hovedprotokoll:
  - tidsperiode for registrering
  - detektering
  - oppfølging
  - regulatoriske krav til rapportering
- Appendix:
  - definisjoner (AE, SAE, SUSAR)
  - registrering
  - evaluering
    - gradering (NCI-CTC også CTCAE)
    - kausalitet/relatert til studiemedisin?
    - oppfølging
    - dokumentasjon/rapportering

ADVERSE EVENT		
Did any adverse event occur after the last visit?—Indicator Question		Yes <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
<i>If "Yes", please provide the information in the adverse events (AE) page (page no. XX) and give details below.—Skip</i>		
AE page number	AE serial number	Did any unscheduled visit happen after the last visit? <i>(Please provide details on page no. YY)—Skip</i>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2

# Hvordan registrere AE`er

- På en AE log fått fra Sponsor
- I eCRF fra Sponsor (f.eks Viedoc)
- I pasientjournal

*Når AR/AE/SAE skal registreres er det viktig at de registreres så korrekte som mulig.*

*- Dette for at en kan kode inn standardiserte termonologier der kan analyseres*

# MedDRA Structure

System Organ Class (SOC) - 27



High Level Group Term (HLGT) – 337



High Level Term (HLT) - 1738

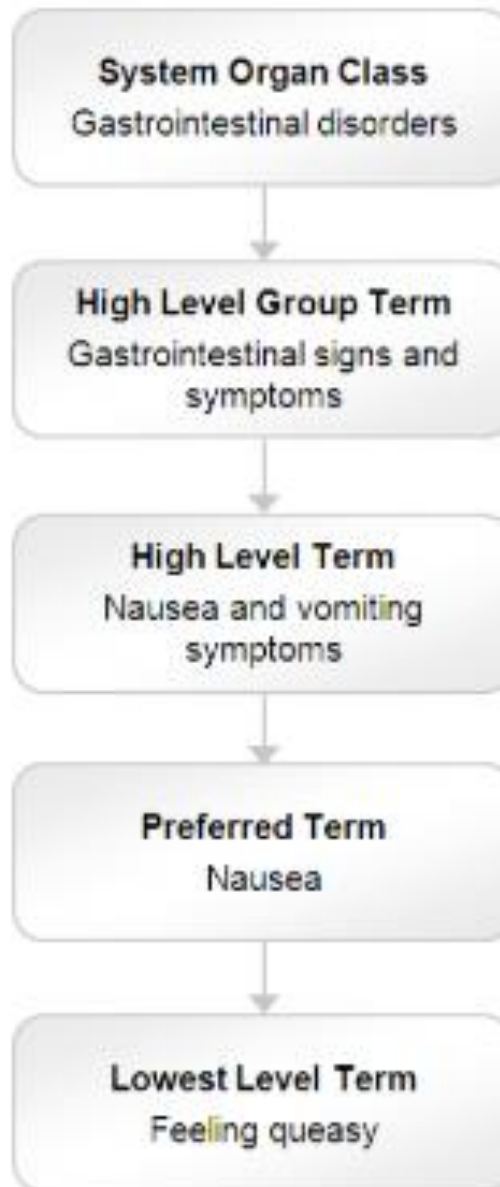


Preferred Term (PT) - 26409



Lowest Level Term (LLT) - 88345

# Eksempel:



## Eksempler:

AE no.:

1

Reported term for the Adverse Event CTCAE  
v5.0 terminology if possible)

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)

Allergic reaction

AE no.:

1

Reported term for the Adverse Event CTCAE  
v5.0 terminology if possible)

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)

Svimmelhet

AE no.:

2

Reported term for the Adverse Event (CTCAE  
v4.03 terminology if possible)

Muscle weakness upper limb

---

## Eksempler:

AE no.:

1

Reported term for the Adverse Event CTCAE  
v5.0 terminology if possible)

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)


Gjennomgått stent operasjon grunna kjente angina plager -24. Innlagt HUS

AE no.:

1

Reported term for the Adverse Event (CTCAE  
v4.03 terminology if possible)

Rapid deterioration synonyms

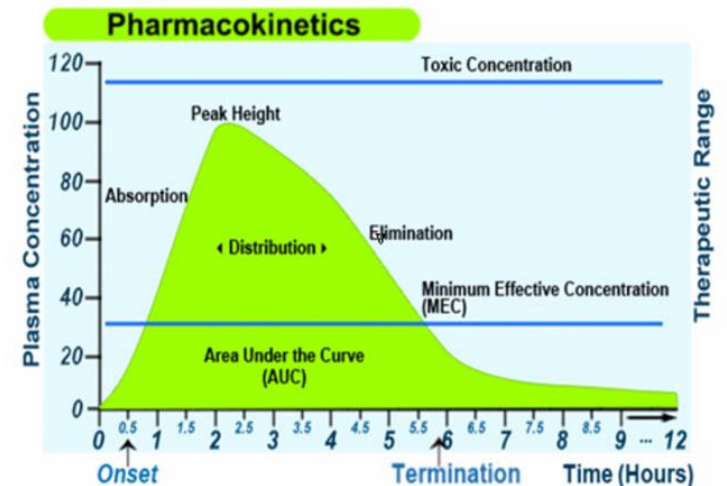
Describe signs, symptoms, relevant medical history, time course and treatment of SAE. Include laboratory results of confirmatory procedures. If the patient died, cause of death should be described and if an autopsy was done, the report should be sent as soon as it is available. 

**Narratives and comments**

Started cycle 2 on 14.07.23. Increasing headache and neckpain since 17.07.23, nausea and occasional vomiting. Decreased strength in his right leg (his left was weak before), and increased sleepiness. Hard to stay awake in daytime. Rapid deterioration of his health.

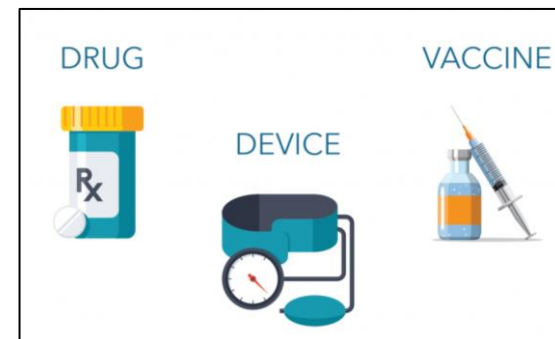
# Andre punkter i protokollen

- Ethiske vurderinger - Regulatoriske krav
- Risikovurdering (spes. tidligfase)
- Randomisering/blinding
- Dosemodifikasjon/diskontinuering studie-intervensjon
- Graviditet
- Økonomi
- Statistiske analyser
- Farmakokinetikk/farmakodynamikk
- Studieprosedyrer (SOPer)



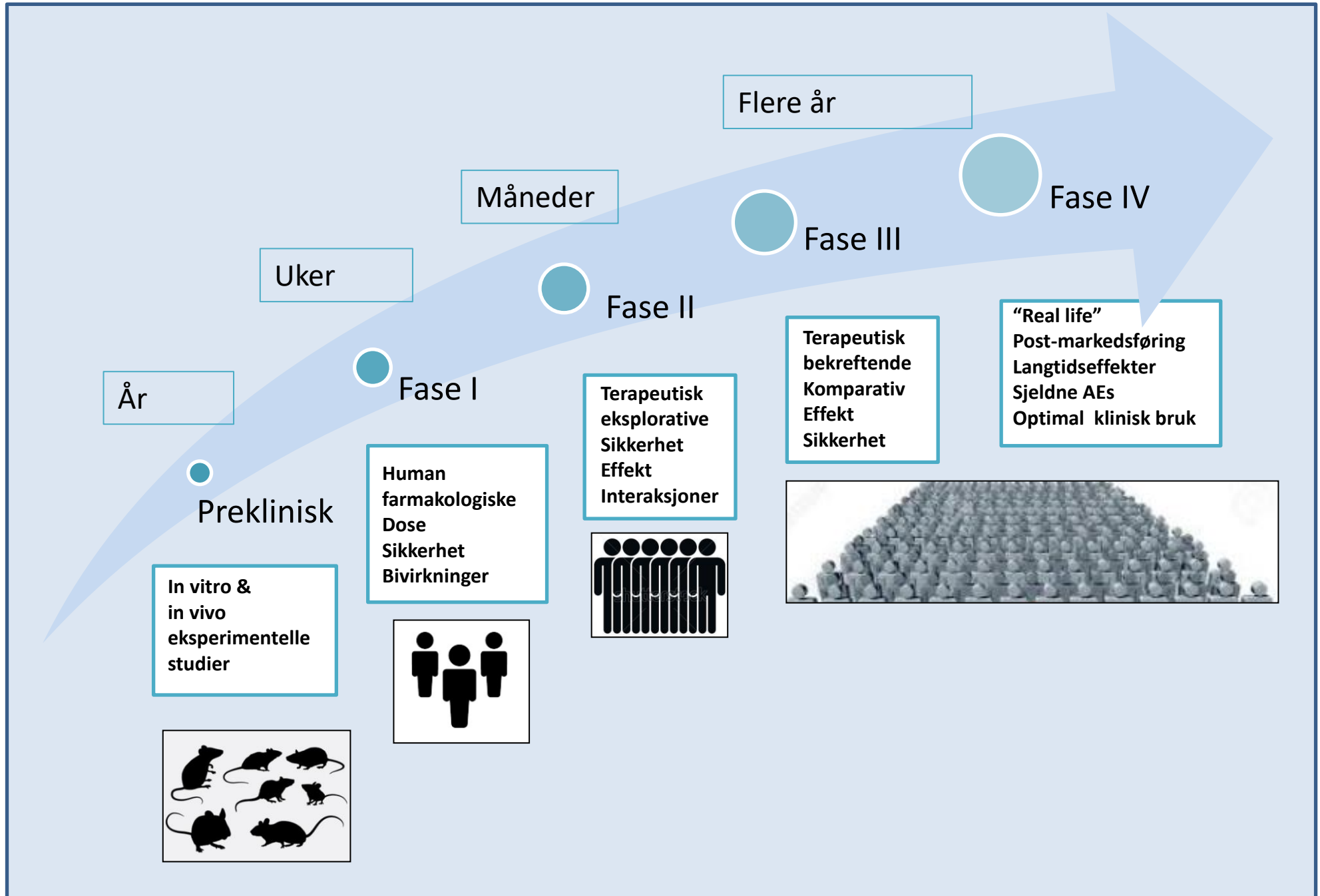
# Tilleggsdokumenter

- Investigators brochure/IB
  - detaljer om studiemedisin (investigational product/IP) som oppdateres ilt studien
  - bakgrunn fra dyrestudier og tidligfase-studier
- Laboratoriemanual (Lab-manual)
  - beskriver prøvetaking, prosessering, lagring, forsendelse
- Radiologimanual
  - beskriver metode/utstyrskrav ved radiologiske undersøkelser
- Case Report Form (CRF/E-CRF)
  - i økende grad elektronisk
  - studiesykepleier fyller ofte inn i CRF





# Faser i kliniske studier





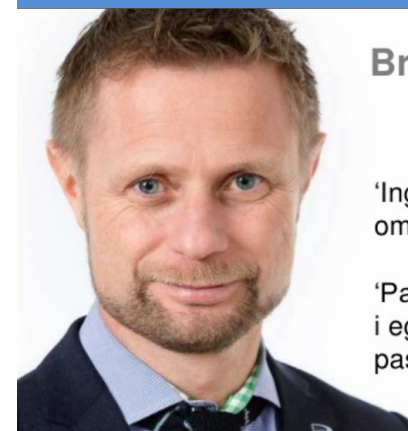
# Brukermedvirkning i helsefaglig forskning

- Oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD)
- Formål: øke kvalitet og relevans
  - Reflektere brukernes perspektiv og behov
  - Demokratisering
- Mulighet til å påvirke, utvikle, endre
  - Brukerutvalg RHF og HF
  - HelseOmsorg21-strategien

Veileder for brukermedvirkning  
i helseforskning  
i spesialisthelsetjenesten



Mai 2018



**Brukermedvirkning  
på individnivå**

'Ingen beslutninger skal tas  
om meg, uten meg'

Norsk sykehus- og helsefagstøttenings  
lederkonferanse - 06.02.2014

'Pasienter skal bli deltakere  
i egen situasjon i stedet for  
passive mottakere'

Topplederforumet i HelseOmsorg 21 - 29.10.13

# Begreper i brukermedvirkning

- **Brukere:** mottager av helsetjenester, dvs. pasienter samt deres pårørende
- **Brukererfaring:** brukerens erfaring (brukerkunnskap/erfaringskunnskap)
- **Brukerperspektiv/brukerorientering:** brukernes blikk på/forståelse av egne erfaringer
- **Brukermedvirkning i forskning:** forskning som planlegges, gjennomføres og formidles i samarbeid med brukere/pasienter og ikke bare for/til pasienter



# Brukermedvirkning på individnivå



- **Likeperson:** bruker som er villig til å deles erfaringer med likesinnede brukere for å hjelpe ved å trygge, trøste og gi håp gjennom sykdommen/behandlingen

= «Peers»

# Brukermedvirkning på systemnivå

**BRUKERSPESIALIST**

Medarbeider med brukererfaring

**Brukeransatte**

**Rådgiver i brukermedvirkning**

*Fagkonsulent med brukererfaring*

*Lønnede likepersoner*

*Erfaringskonsulent*

- **Erfaringskompetanse:** brukerkunnskap som er reflektert/bearbeidet og satt i sammenheng med andres
- **Brukerrepresentant/erfaringsrepresentant:** bruker som er valgt på vegne av brukergruppe/brukerorganisasjon til å representere gruppen
- **Profesjonalisering av brukermedvirkning/ brukeransatt:** en som er ansatt i kraft av sin brukerrolle/lønnet brukerrepresentant

# Brukere som medforskere

- **Medforskning:** brukere som aktivt bidrar i forskningsprosjekt ved å utføre studiespesifikke oppgaver innenfor prosjektet, dvs. at de er prosjektmedarbeidere sammen med forskerne



# Bruker - innspill til prosjekt

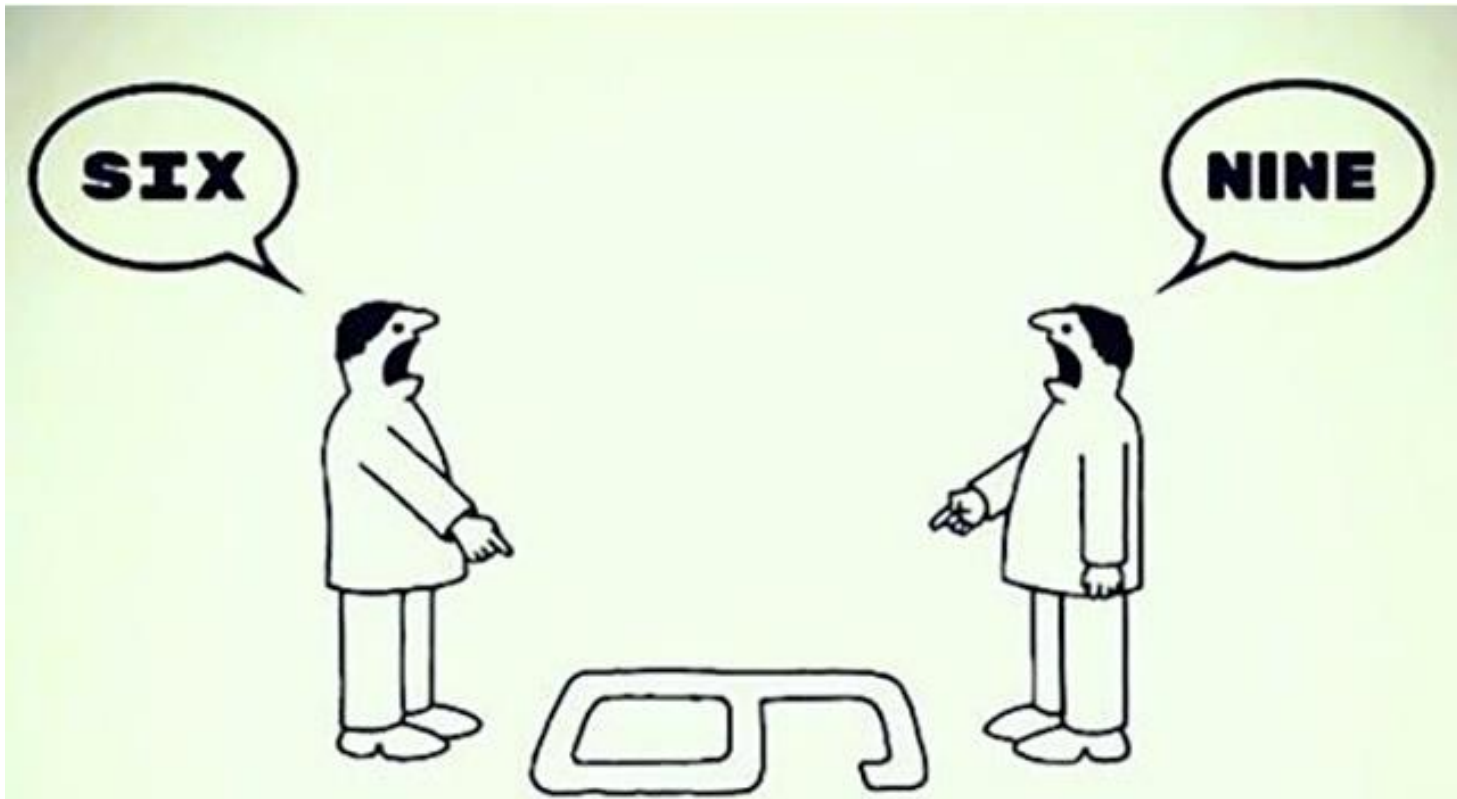
- Planlegging: undersøker forskeren det som er viktig for brukerne?
- Gjennomføring: belastninger for forskningsdeltagerne?
- Rekruttering: faktorer som kan fremme/hemme studiedeltagelse
  - pasientinformasjonsskriv
  - utforming av spørreskjema

Studiesykepleier spiller en sentral rolle  
i dialogen med bruker!

- Erfaringer med brukermedvirkning viser at resultater får **større** betydning og tas raskere i bruk!







Just because you are right,  
does not mean, I am wrong.  
You just haven't seen life  
from my side.