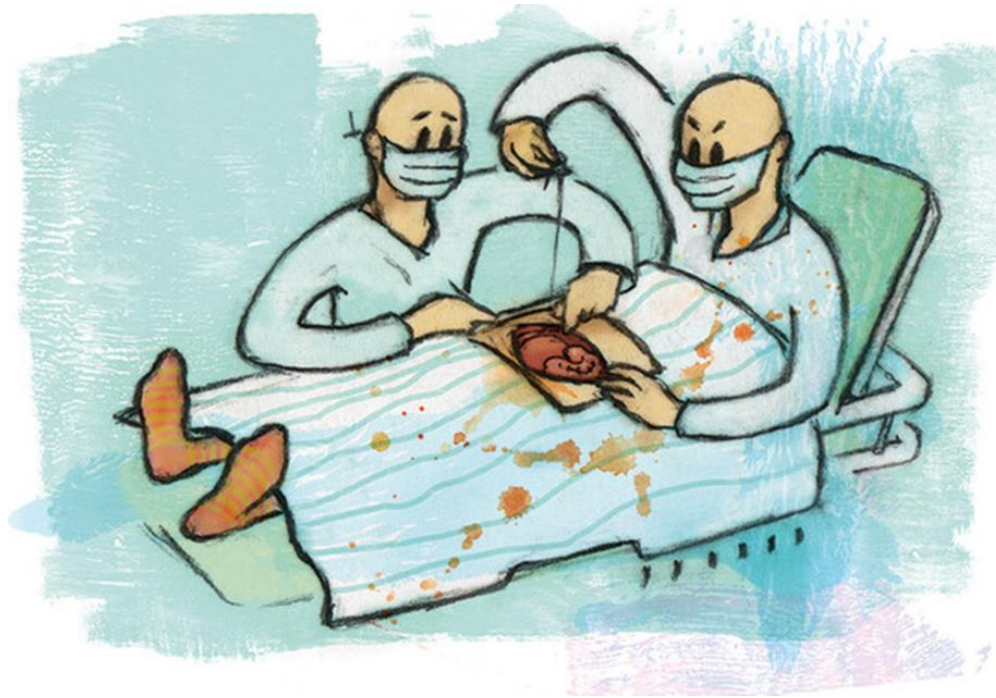


Kliniske studier



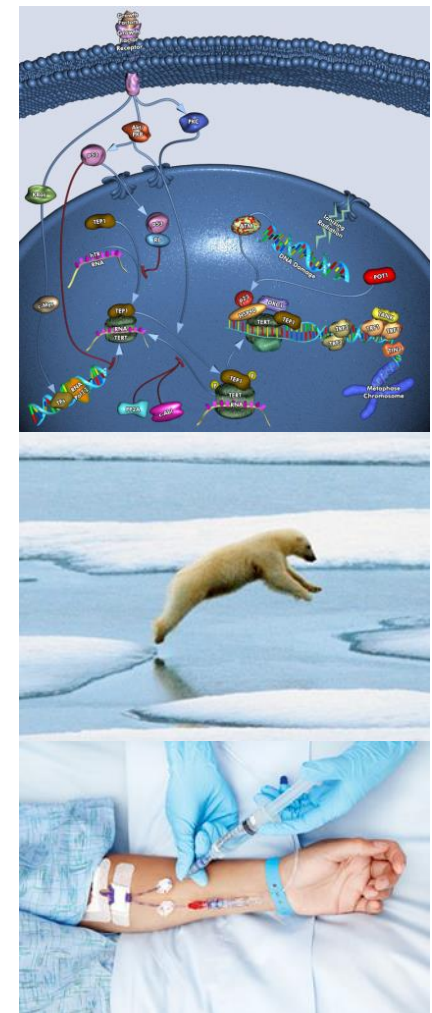
Planlegging Protokoll og studiedesign Brukermedvirkning

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

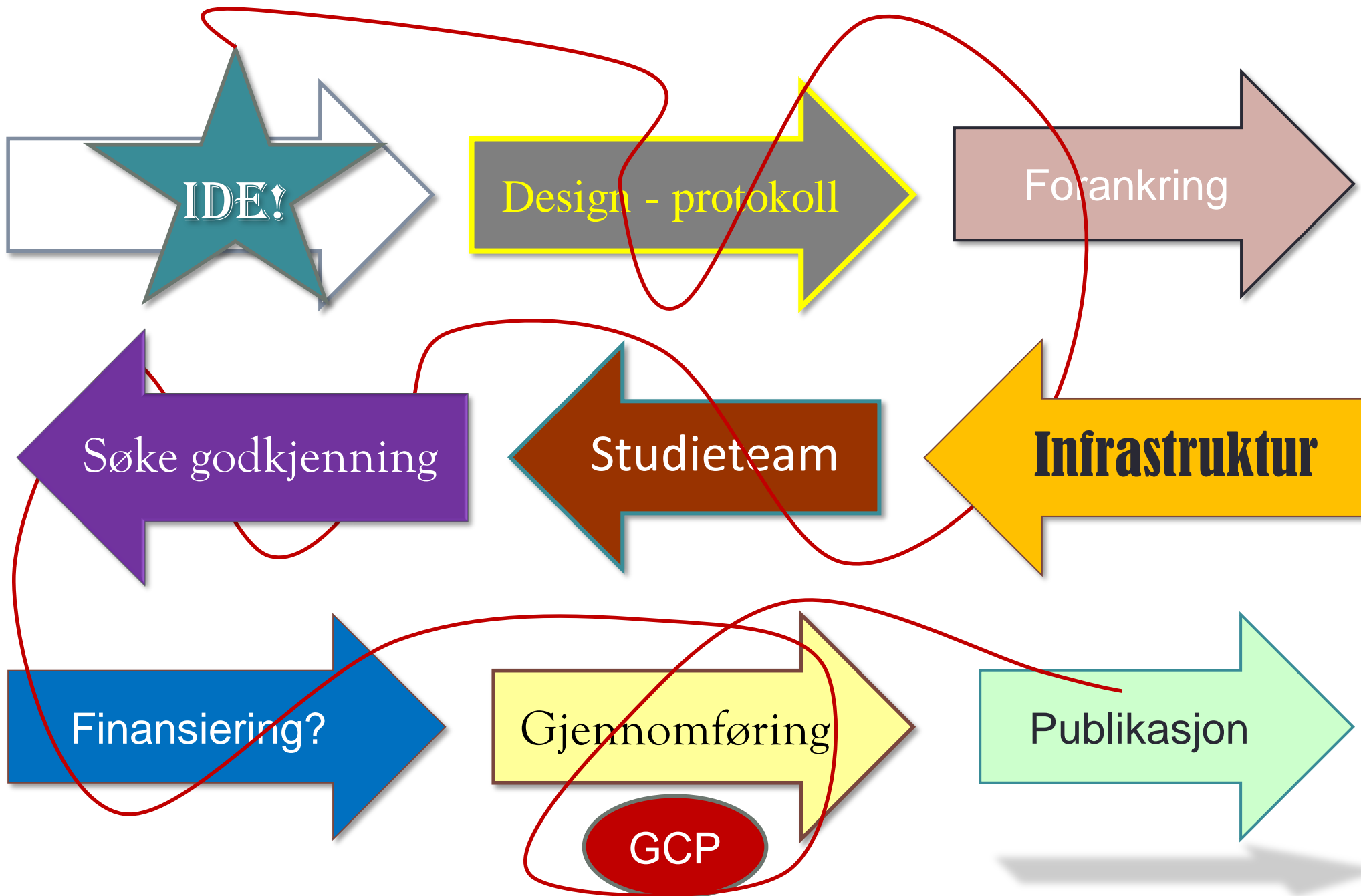
Hva innebærer en klinisk studie?

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

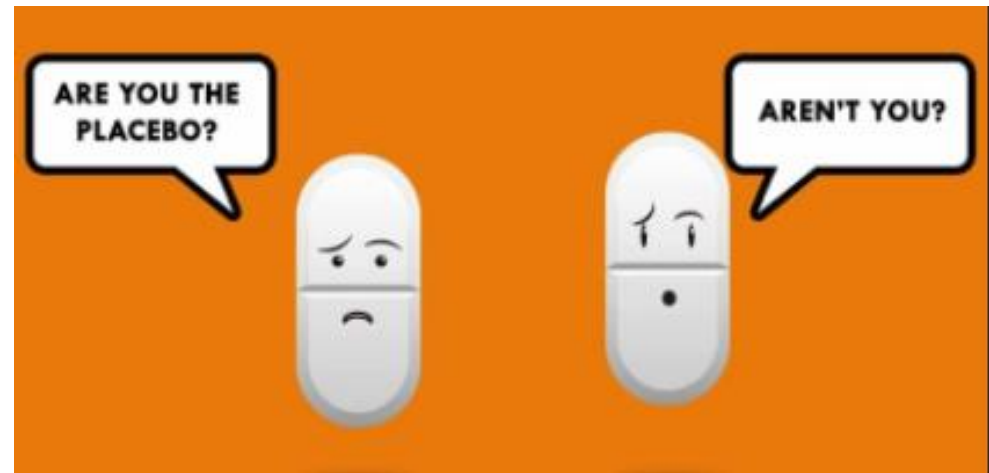


Planlegging av en klinisk studie og GCP (Good Clinical Practice)



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 (see maler fra NorCRIN)
- Inkluderer Standard Operating Procedures (SOP)
- Fasiliterer samarbeid (f.eks. multisenterstudie)
- Protokollbrudd må forventes og registreres
- Endringer (“amendments”) underveis er vanlig

Study Synopsis

Kort oppsummering av viktigste punkter i protokollen

Fra Trancelerate (se link fra NorCRIN):

- ✓ 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

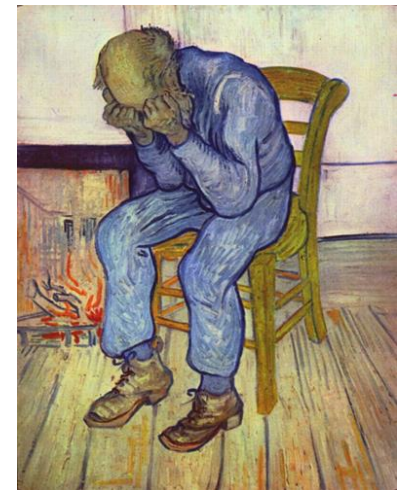
Utgjør grunnlaget for pasientseleksjonen i en klinisk studie

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:



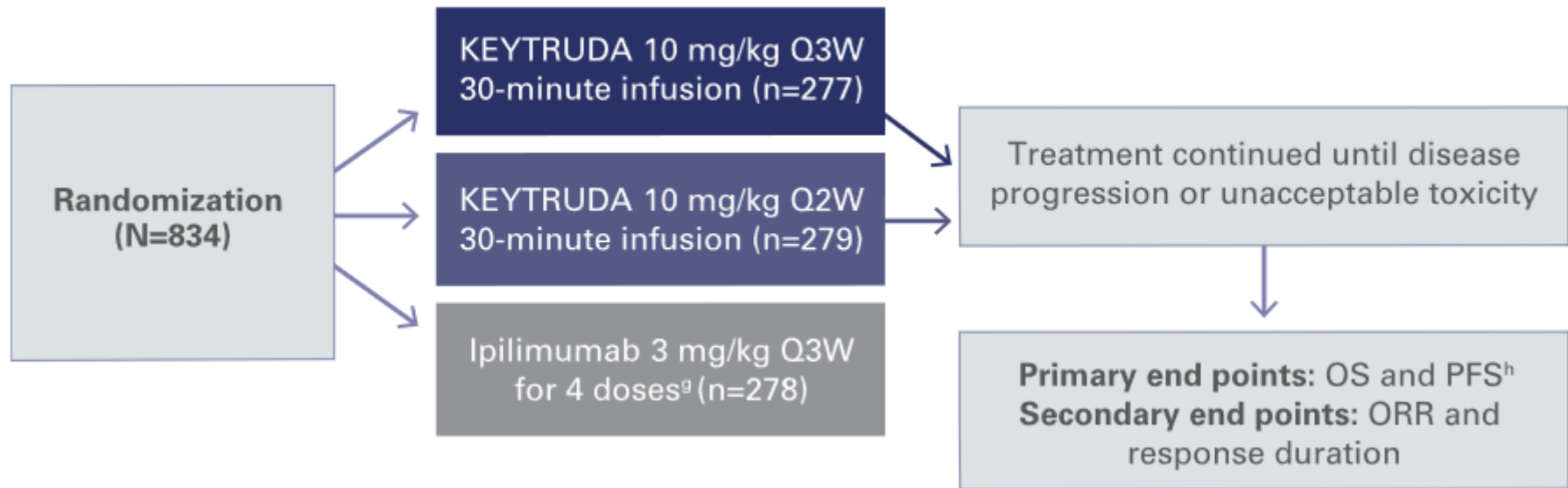
- innføring i hva studien handler om (les tidlig!)
- lister opp bivirkninger/risiko pasienten utsetter seg for



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.:

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

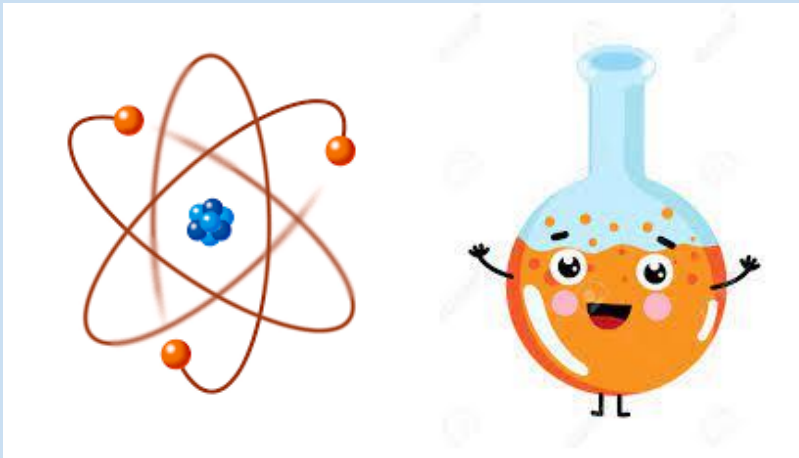
- Visitt dato: ___/___ _____
- Fødselsdato: _____ Initialer: _____
- IVRS
- Screening nr: _____
- Inform Consent: ___/___ _____
- Inform Consent FBR (Optional) ___/___ _____
- Inklusjon/ Eksklusjonskriterier
- Medisinsk historie/ tidligere behandling/medisiner
- CT eller MR(innen 28 dager før syklus 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, HCO₃, 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

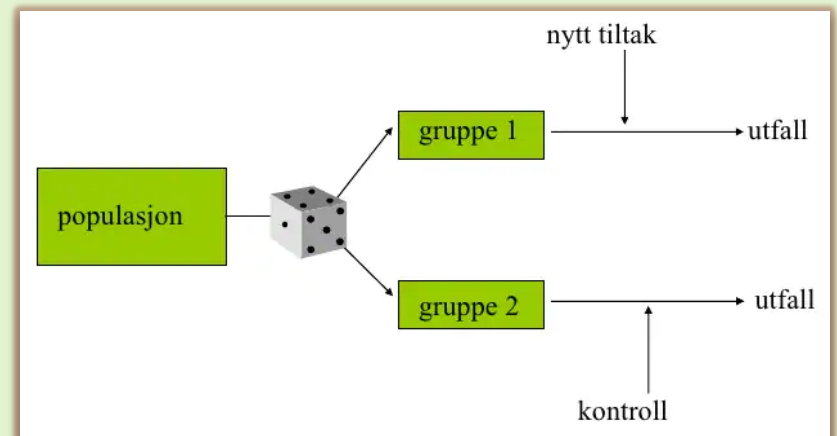
Klinisk observasjonsstudie:

observerer individer og måler utfall for å studere forekomst og årsakssammenhenger

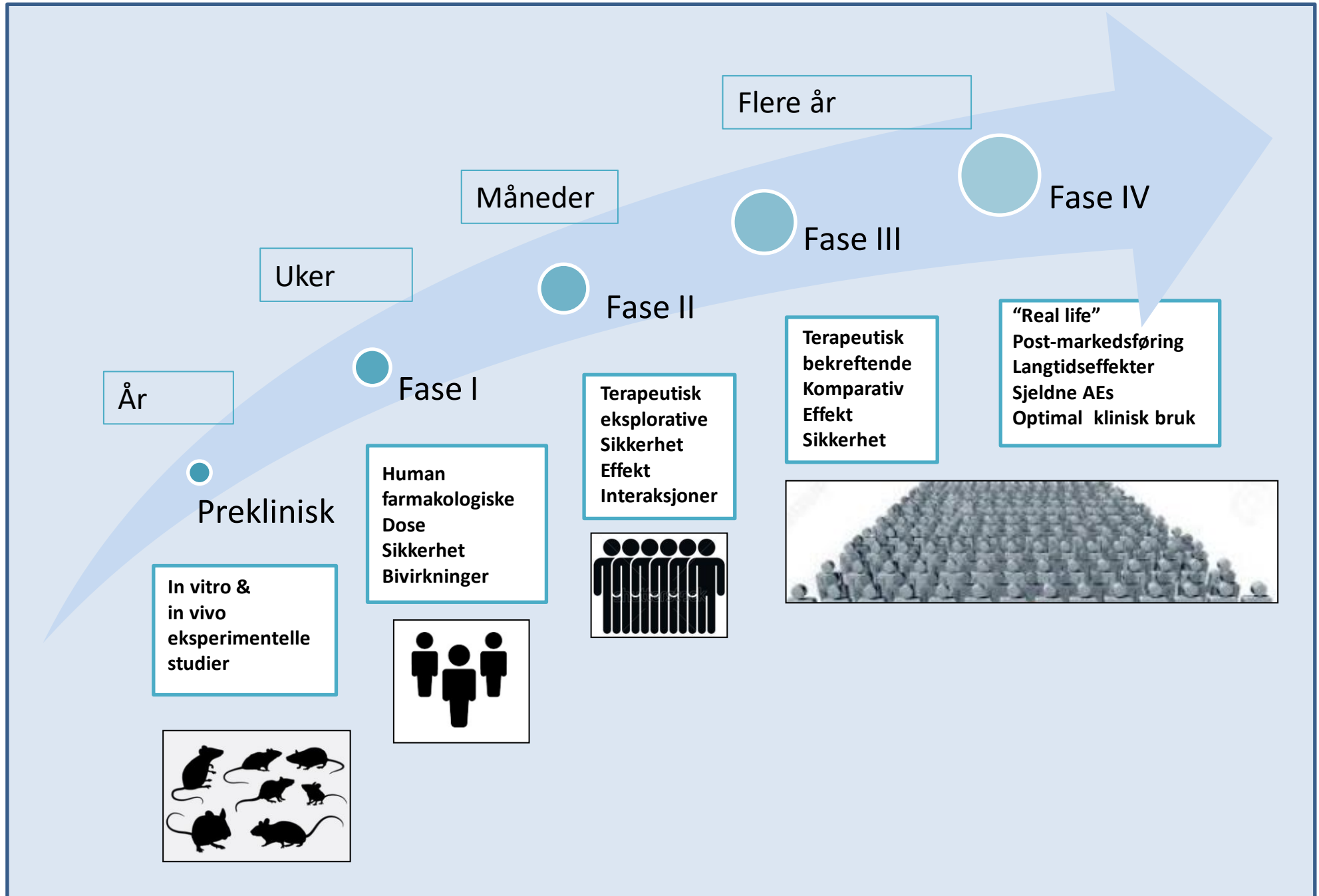


Klinisk utprøvningsstudie:

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



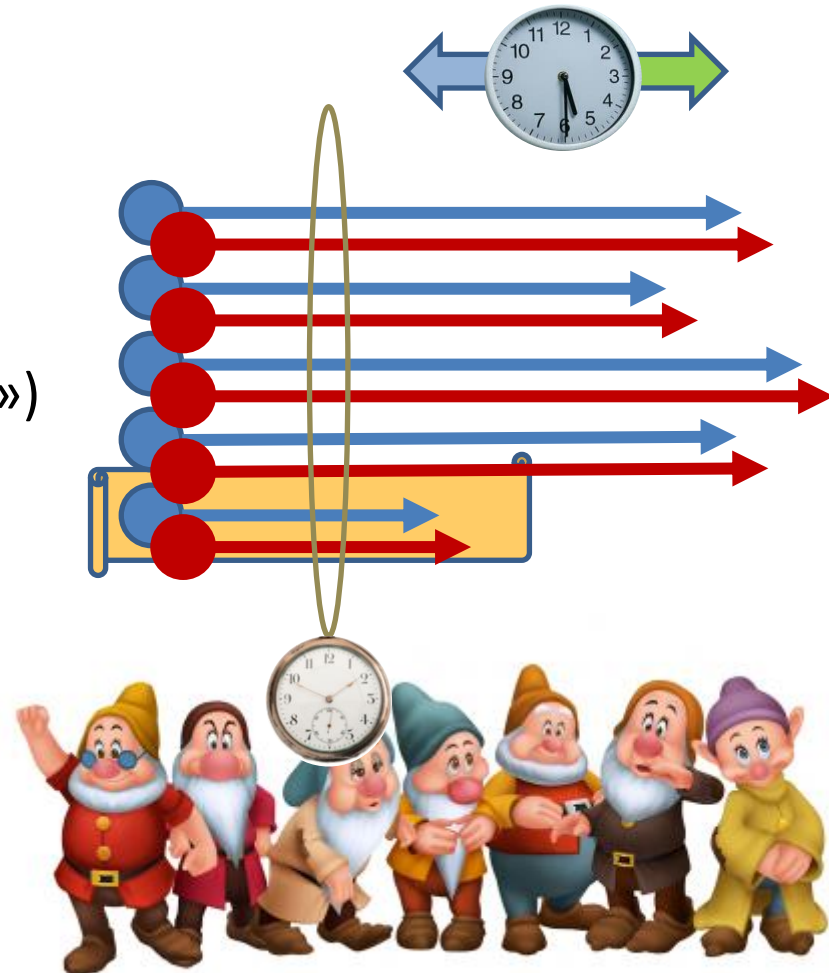
Faser i kliniske studier



Observasjonsstudier

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

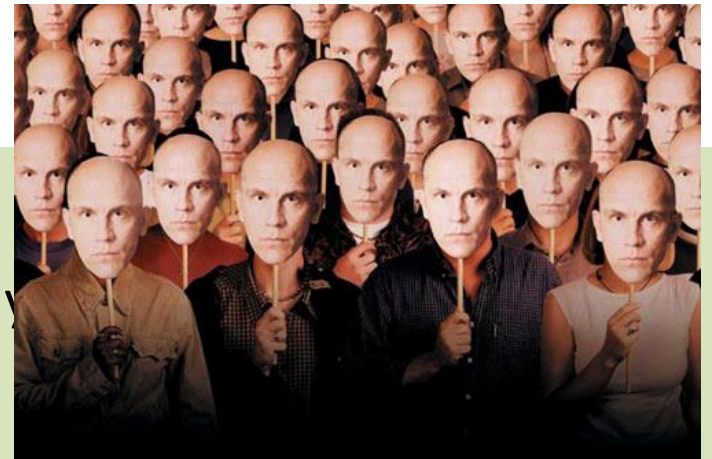
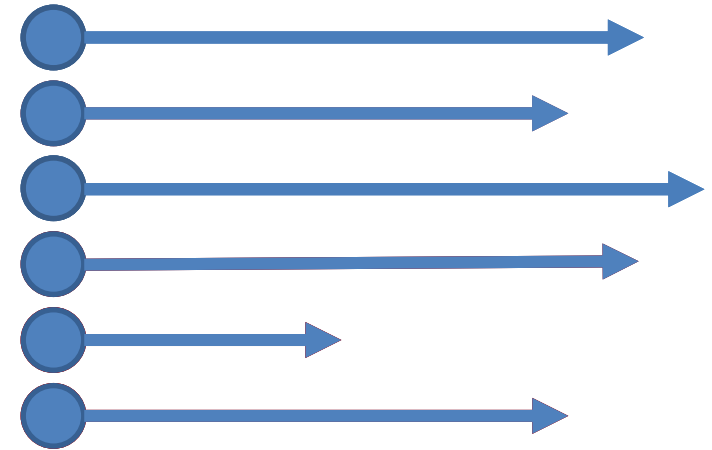
- Typiske observasjonsstudier
 - Pasientkontroll («Case control»)
 - Prospektive kohorter («Cohort study»)
 - Tverrsnitt-studier («Cross sectional»)
 - Kasusrapporter («Case report/Case series»)
- Screening
 - Påvise tilstedeværelse av sykdom eller ei
- Registerstudier
 - Kvalitetssikring
 - Påvise mønstre



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)



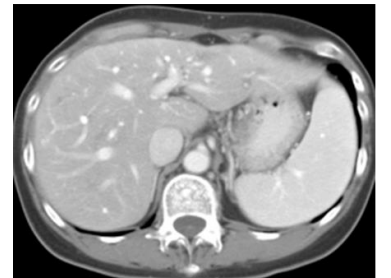
Kliniske endepunkter

Hovedmål i de fleste kliniske studier er analyse av behandlingseffekt



Tre hovedtyper kliniske effektmål/endepunkter:

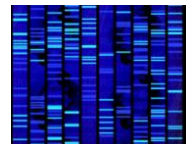
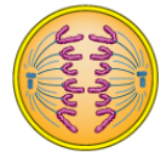
- **Subjektive**
 - symptom, smertelindring, livskvalitet
- **Objektive**
 - objektive anatomiske/fysiologiske karakteristika (BT, Hb, FEV1)
 - biomarkører (diagnostiske, prognostiske, prediktive, radiologi)
- **Helse-relaterte**
 - redusert sykkelighet, sykdomsprogresjon, overlevelse



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

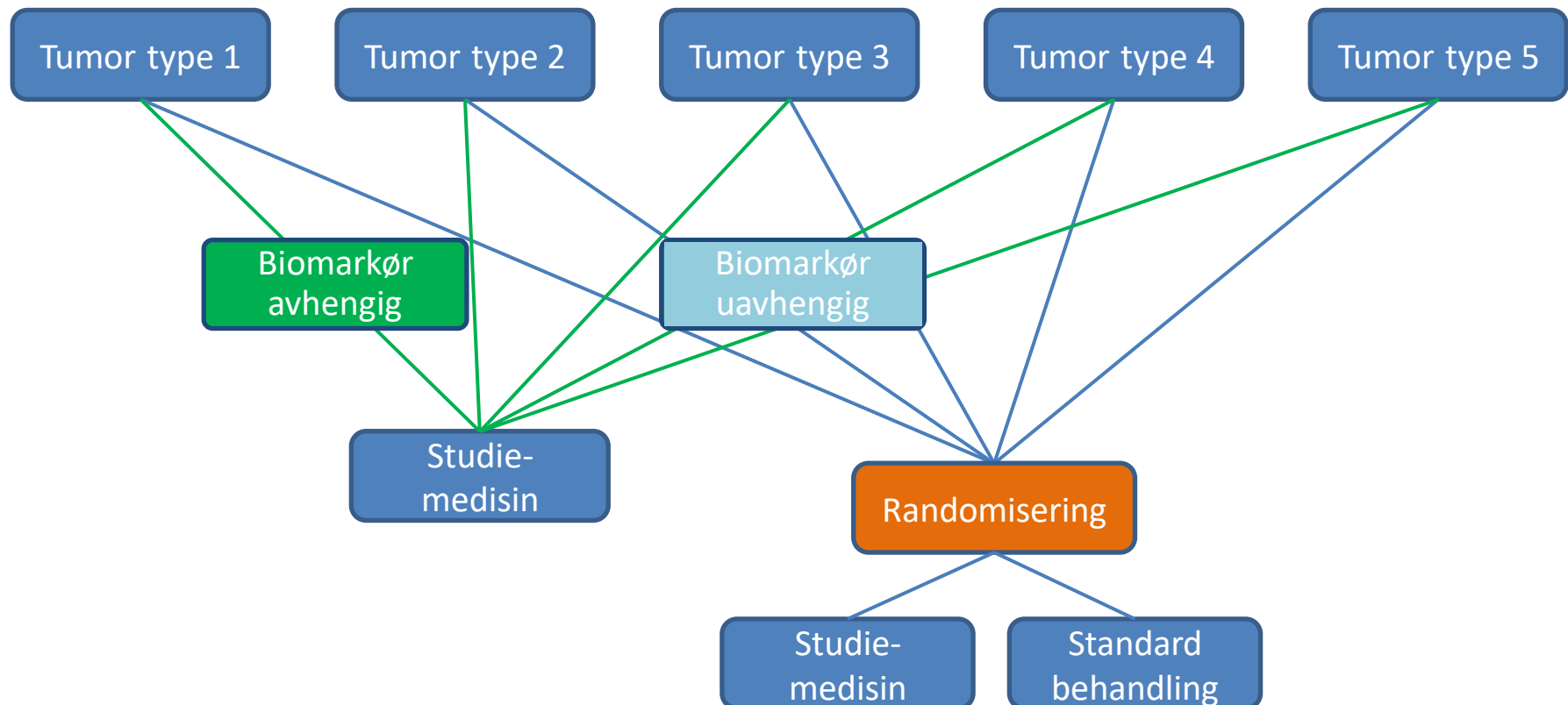
1. Screening (diagnostikk – patologisk prosess)
 2. Prognostisk (sykdomsutfall)
 3. Prediktiv (behandlingsrespons)
- Kliniske (alder, tumorstørrelse...)
 - Fysiologiske (BT, CRP, Hb...)
 - Morfologiske (billeddiagnostikk, histologi...)
 - Molekylærbiologiske (proteindefekter, mutasjoner...)



Eksempler på moderne studiedesign

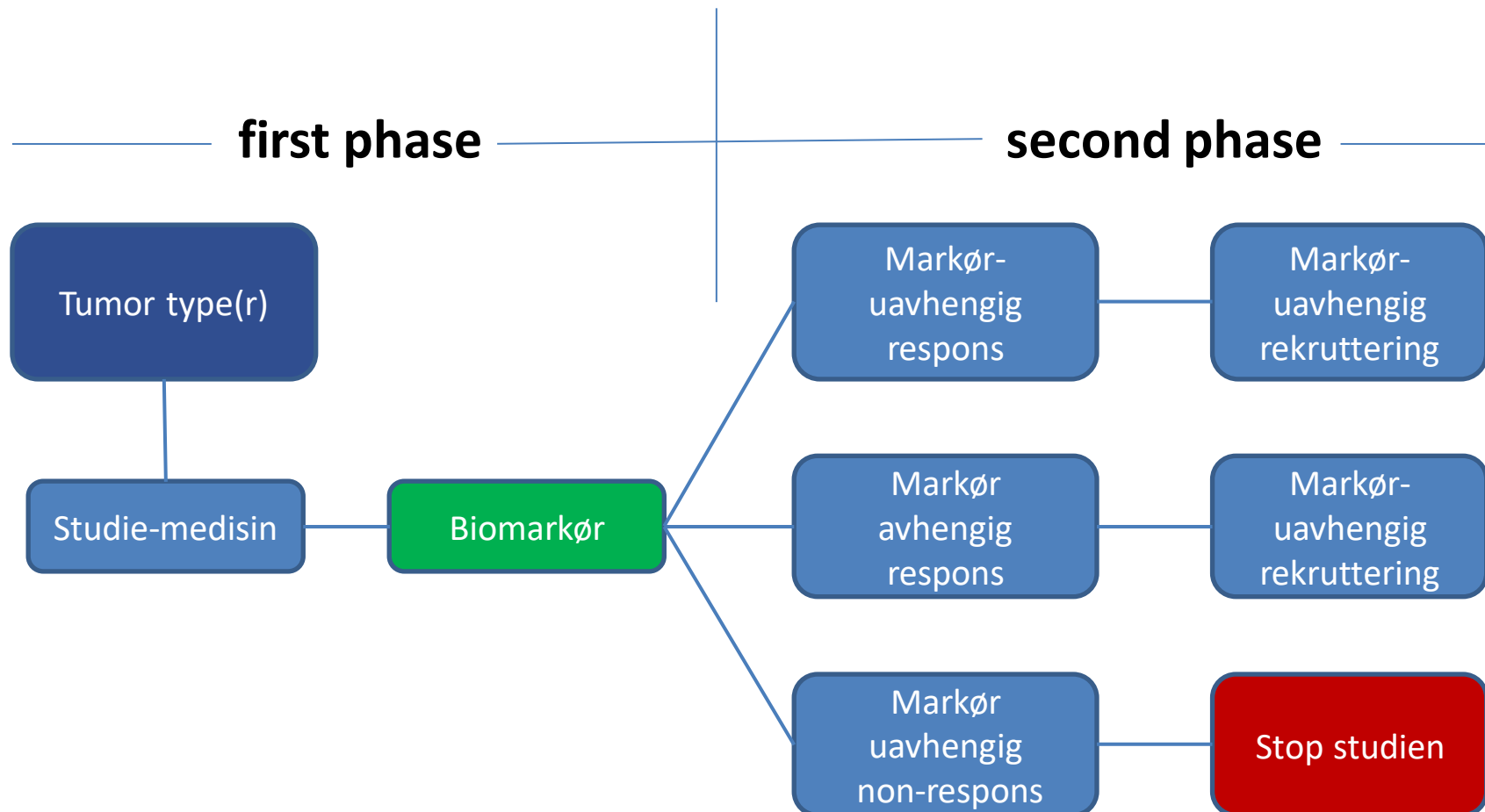
Basket design

- 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



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)



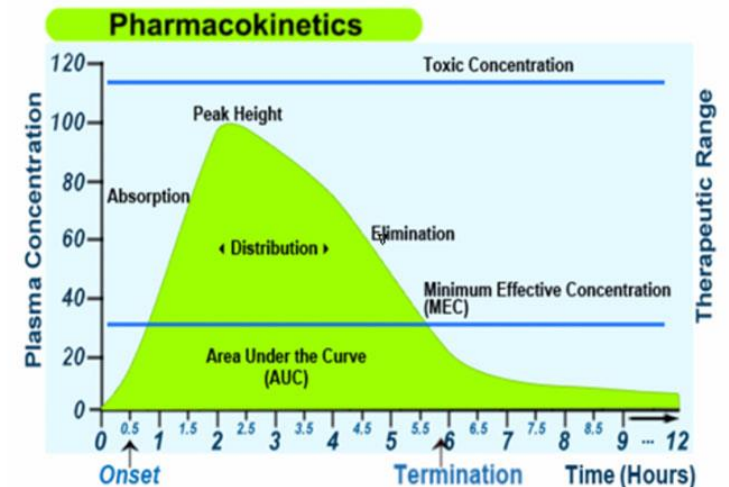
Rapportering av uønskede hendelser/adverse events (AE)

- 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

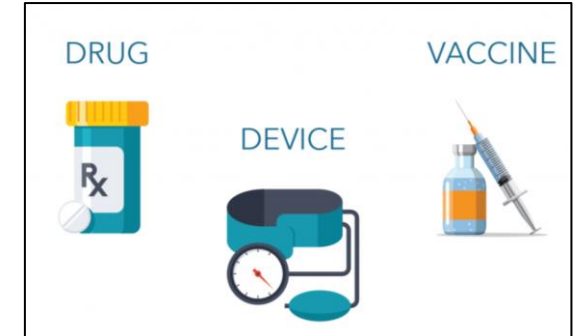
Andre punkter i protokollen

- 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



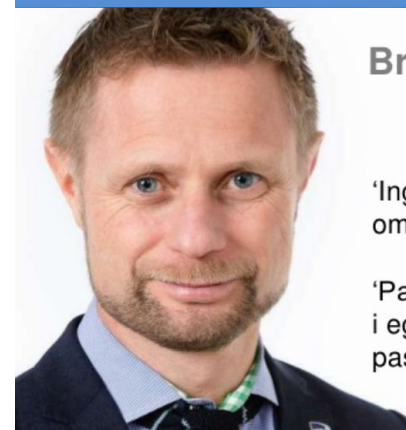
Brukermedvirkning i helsefaglig forskning

- 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 helsefagstjenesteforenings
lederkonferanse - 06.02.2014

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

Toppledarforumet 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



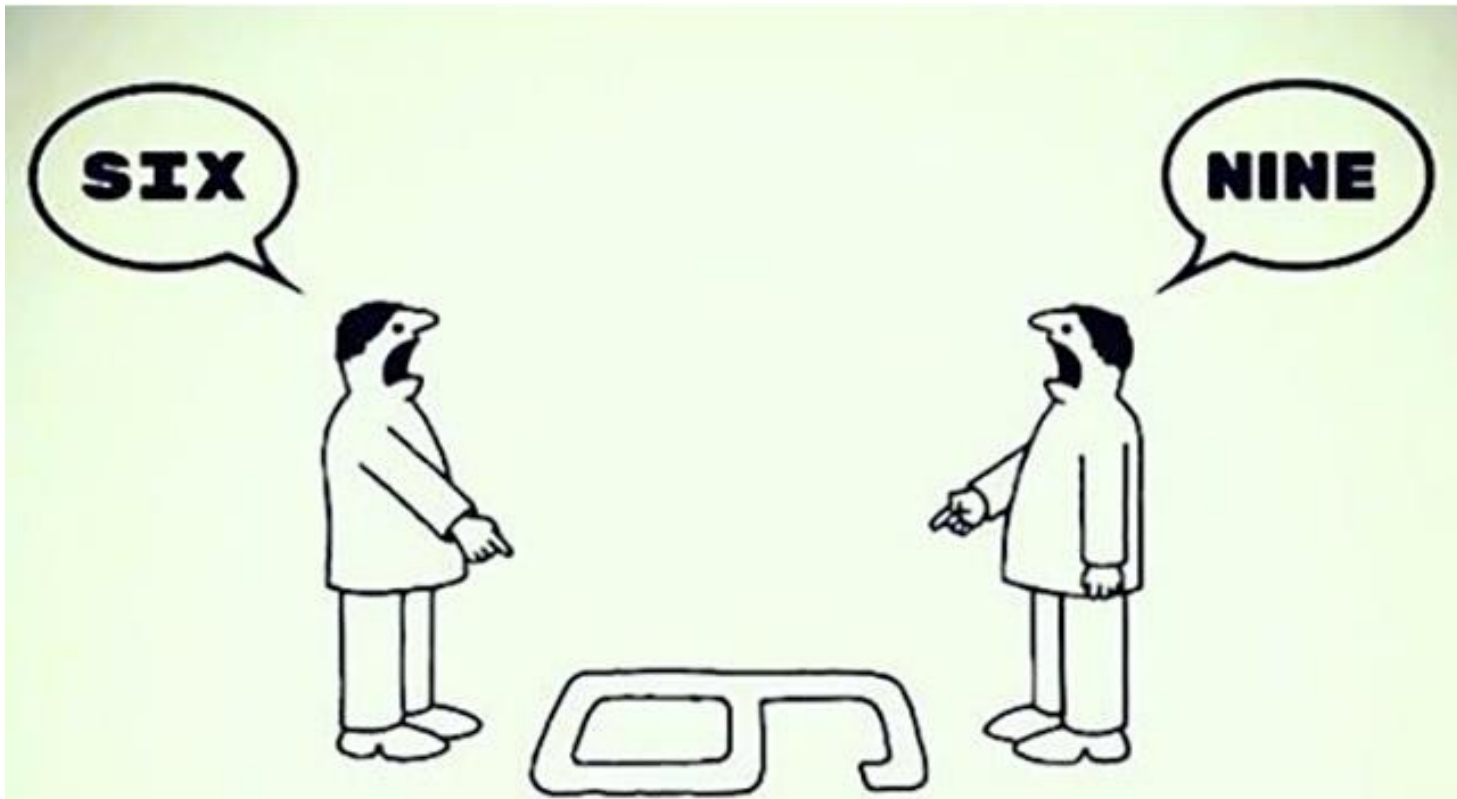
Bruker - innspill til prosjekt

- 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.