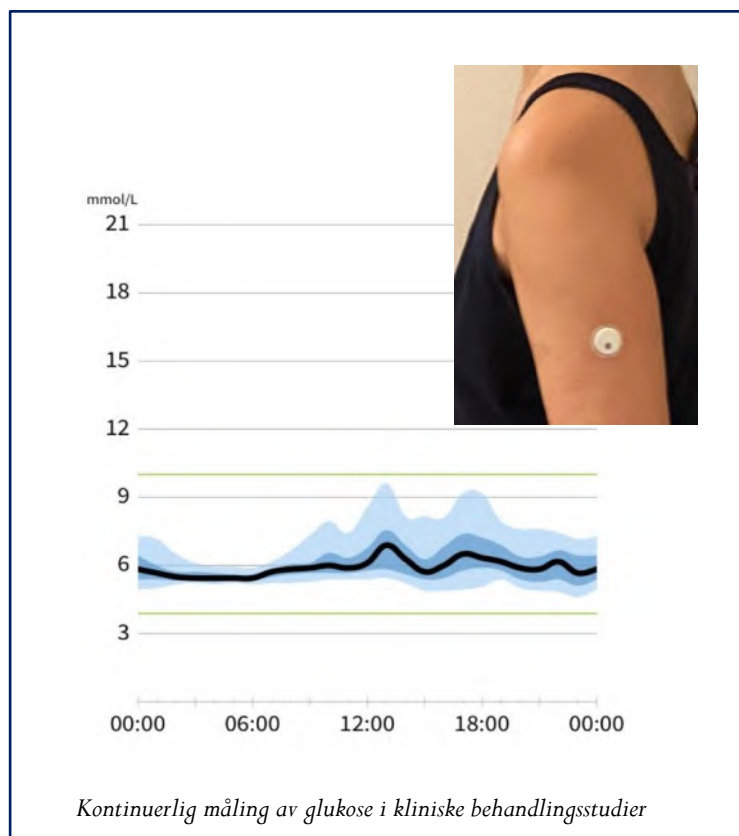


# Avtaleverk desentraliserte kliniske studier

Leveranse på oppdrag fra oppdragsdokument til de regionale helseforetakene 2022

## RAPPORT



Helse Vest RHF, 2. desember 2022

Kontakt: Torunn Olsnes ([torunn.hole.olsnes@helse-bergen.no](mailto:torunn.hole.olsnes@helse-bergen.no))

## Summary (English)

Decentralized clinical trials (DCTs) aim to increase access to clinical trials for participants and reduce participant drop out by taking technological or organizational measures to increase flexibility for the participants. The recent Accelerating Clinical Trial Initiative (ACT EU), initiated by the European Medicines Agency (EMA) focuses on DCTs and alternative study designs, and aim to present European guidelines for DCTs by the end of 2022. In the USA, the Food and Drug Administration (FDA) has also indicated a plan to update the current US regulations based on novel technological development as well as experience from the COVID19 pandemic. Guidelines on decentralized clinical trials are on the agenda in the Nordic countries, i.e. Danish guidance from 2021. In Norway, the importance of decentralization as a tool to ensure equal access to clinical trials for patients and transfer of knowledge throughout the healthcare system was emphasized in a Government white paper published in 2021 (*Nasjonal handlingsplan for kliniske studier 2021-2025*).

Advantages and disadvantages of introducing DCTs are well described in international publications. Increased flexibility, promoting accessibility, diversity and reduced costs are generally pointed to as the clearest advantages, while reduced interaction between participant and health care personnel, trust, data security and quality are among the reported disadvantages or concerns. Using local hospital and health care facilities closer to the participant is one of the key elements referred to in discussions on DCTs.

The health care services in Norway have undergone a tremendous change in the use of structured reporting and digital technology. Imaging archives (PACS systems) have been efficient structures for data storage and exchange across all hospitals for two decades already. Digital pathology and structured reporting of laboratory results are becoming the standard. Although electronic patient journals (EPJ) have been available in the day-to-day patient care for many years, these still contain significant parts of free, unstructured information (text). Tools for electronic collection of clinical data (eCRF) are commonly used in clinical trials. Electronic data capture in questionnaires from mobile devices allow patients to self-report in projects for quality improvement, medical registries or longitudinal data collection for research purposes. Several local and commercial solutions already exist, and there is now pressure to develop a nationwide common solution for handling digital informed consents in medical research.

The Norwegian health care system is a public system where longitudinal patient follow-up is ensured across care units through each patient's personal identification number. The government recently made a strategic decision to increase clinical trial participation in Norway over the coming years (white paper from 2021). The combination of political pressure and the high level of technology use in health care and in the general population makes Norway very well suited for implementing clinical trials in general and decentralized clinical trials in particular. The demography in Norway not only welcomes decentralizing tasks and tools in clinical trials but demands it.

In 2022, the Norwegian Ministry of Health and Care Services assigned this project to establish a contractual framework for DCTs in Norway. In short, existing regulations cover the use of technology to enable decentralization in clinical trials provided their use is acceptable (risk, safety and more) as assessed by the health care system. Inherently, rights and responsibilities in the clinical trial are well-defined, both from the perspective of the trial and the participant. Decentralized distribution of medicines can be achieved through the already established nationally electronic prescription system to local pharmacies, or alternatively, through home nursing services or ambulant study nurses from a trial centre. Decentralizing the tasks in clinical trials through the use of local hospitals and health care units is possible using the contractual framework of multicentre trials, described in the Norwegian legislation. Also, a draft of new contract for shared investigations is proposed as part of this report.

Moving forward, there will be a continued effort to make clinical trials more available to patients in Norway, documenting the ability of our health care system to efficiently conduct trials while assuring predictability and high quality execution. The European guidelines on decentralized clinical trials that are being development must be rapidly incorporated provided they align with Norwegian legislation emphasising patient's rights and safety. Better collaboration on clinical trials across the Nordic Countries should be encouraged.

# Innholdsfortegnelse

SUMMARY (ENGLISH) .....	1
INNHALDSFORTEGNELSE .....	2
1. MANDAT .....	3
2. OPPSUMMERING AV ANBEFALINGER .....	3
3. OM ARBEIDET .....	4
4. BEGREPSBRUK .....	5
5. KRAV TIL ROLLER OG ANSVAR .....	7
6. DESENTRALISERTE KLINISKE STUDIER .....	9
6.1 UTVIKLINGSTRENDER .....	10
6.2 ARBEID MED RETNINGSLINJER .....	12
7. DESENTRALISERTE KLINISKE STUDIER I NORGE .....	14
7.1 INSENTIVER FOR KLINISKE BEHANDLINGSSTUDIER .....	16
7.2 E-INFRASTRUKTUR FOR KLINISKE BEHANDLINGSSTUDIER .....	17
7.3 RETNINGSLINJER FOR DESENTRALISERTE KLINISKE STUDIER I NORGE .....	18
8. IMPLEMENTERING AV DESENTRALISERTE KLINISKE STUDIER I NORGE .....	21
8.1 TEKNOLOGI OG E-INFRASTRUKTUR .....	21
8.2 LEGEMIDLER OG PRØVETAKING I DESENTRALISERTE KLINISKE STUDIER .....	22
8.3 DESENTRALISERT OPPGAVEDELING .....	23
8.3.1 MODELLER	
8.3.2 FELLES AVTALEMALER	
8.3.3 IMPLEMENTERING (PROSEDYRER, ARBEIDSDELING, DOKUMENTASJON)	
VEDLEGG: MAL AVTALEVERK .....	32
1. MAL SAMARBEIDSAVTALE SATELLITTMODELL – FØLGETEKST (ENGELSK) .....	32
2. MAL SAMARBEIDSAVTALE SATELLITTMODELL (ENGELSK) .....	33

# 1. Mandat

Oppdragsdokument til de regionale helseforetak 2022: «*Dei regionale helseforetaka skal i samarbeid, og under leiing av Helse Vest RHF, utgreie og etablere felles avtaleverk for gjennomføring av desentraliserte kliniske studiar der fleire helseforetak deltek. Slike studiar bidreg til kompetanseoverføring og pasienten slepp å reise.*»

## 2. Oppsummering av anbefalinger

Forutsetningen for arbeidet i rapporten er nasjonale mål for økt deltakelse i nasjonale og internasjonale kliniske studier. Arbeidsgruppens arbeid er avgrenset til kliniske behandlingsstudier (for pasienter i spesialisthelsetjenesten i bredt) og omhandler studier initiert av industri, helseforetak, academia og eventuelt andre. Arbeidsgruppen har følgende hovedanbefalinger:

- **Kliniske behandlingsstudier er klinisk behandling.** Kliniske behandlingsstudier reguleres av et annet lovverk enn klinisk behandling. Videre reguleres ulike typer kliniske behandlingsstudier av forskjellige forskrifter/forordninger og en harmonisering er viktig for å gjøre prosjektledere og forskningsansvarlige institusjoner i stand til å avklare roller og ansvar i planlegging, gjennomføring og avslutningen av kliniske behandlingsstudier. Arbeidsgruppen anbefaler at lovverket gjennomgås for å sikre et felles lovgrunnlag som kan gjelde både helseforskning og helsehjelp.
- **Desentraliserte kliniske studier gjennom teknologi.** Arbeidsgruppen vurderer at gjeldende lovverk åpner for bruk av teknologi for å desentralisere kliniske studier forutsatt at helsetjenesten gjør de nødvendige vurderingene før oppstart. For å vise noen av mulighetene er det i rapporten beskrevet eksempler på kliniske behandlingsstudier som bruker desentraliserte elementer (digitalt samtykke, smartklokker/sensorer i datainnsamling og kunstig intelligens i analyse av dataene). Feltet er fremdeles umodent, med tunge prosesser knyttet til risiko- og sikkerhetsvurderinger, mangel på etablerte teknologiske plattformer og erfaringsgrunnlag knyttet til bruk av teknologien, og tidkrevende vurderinger knyttet til personvernensyn. Det er en forutsetning at introduksjon av teknologi i kliniske behandlingsstudier ikke forringer studienes kvalitet eller introduserer andre uakseptable feilkilder. Videre er det en forutsetning at studien gjennomføres forsvarlig, samtidig som pasientens rettigheter, sikkerhet og integritet ivaretas. [Mal for avtale for multisenterstudier](#) som er tilgjengelig gjennom forskningsstøttenettverket NorCRIN kan enkelt tilpasses til å beskrive bruk av aktuell teknologi.
- **Desentraliserte kliniske studier gjennom oppgavedeling på tvers av sykehus.** Deltakelse av lokalsykehus i kliniske behandlingsstudier er nødvendig for at flere pasienter i spesialisthelsetjenesten kan få mulighet til å delta. I tillegg til multisenterstudier som allerede er godt etablert og regulert i lovverket, foreslår arbeidsgruppen å legge bedre til rette for oppgavedeling i kliniske studier gjennom en modell der et studiesenter etablerer satellittsentre (helseforetak eller sykehus) som gjennomfører enkelte oppgaver i en studie. Arbeidsgruppen anbefaler at vedlagt [mal for avtale for satellittmodell](#) brukes som mal i studier med satellitter som deler på oppgaver i kliniske behandlingsstudier. Malen er tilpasset av arbeidsgruppen basert på en mal opprinnelig utviklet av forskningsstøttenettverket NorCRIN. Avtalen må tilpasses det enkelte tilfelle og forhandles for de konkrete forhold i avtalen for den aktuelle studien. Avtalemalen kan også brukes i studier på tvers av tjenestenivå og sektorer. Eksempler på kliniske behandlingsstudier som inkluderer flere sykehus i Norge gjennom multisenteravtale, og studier som er organisert gjennom avtaler med oppgavedeling, er presentert i rapporten for å illustrere muligheter, men også forskjeller i ansvar og roller mellom prosjektdeltakere og forskningsansvarlige institusjoner.

Arbeidsgruppen anbefaler at relevante avtalemaler og støttedokument gjøres enkelt tilgjengelig for forskere og foretak i Norge, for eksempel gjennom forskningsstøttenettverket NorCRIN ([norcrin.no](http://norcrin.no)).

### 3. Om arbeidet

Representanter til arbeidsgruppe og referansegruppe ble valgt ut på forespørsel fra Helse Vest RHF om at hver helseregion oppnevnte tre kandidater med bakgrunn fra henholdsvis klinisk behandlingsforskning, forskningsstøtte og juss. Basert på tilbakemeldingen ble følgende arbeidsgruppe etablert:

Helse Sør-Øst	Erlend Smeland, Oslo universitetssykehus HF (OUS) Margrethe Lunde, OUS
Helse Midt	Morten Øien, St. Olavs hospital Dag Arne Lihaug Hoff, Helse Møre og Romsdal
Helse Nord	Peter Holger Johnsen, UNN Harstad Petter Román Øien, Nordlandssykehuset
Helse Vest	Kristin Kjøde, Helse Bergen Haukeland universitetssjukehus (HUS) Renate Grüner, Helse Vest RHF (leder)
Sekretariat	Torunn Olsnes, HUS

Øvrige kandidater ble oppnevnt til referansegruppen for arbeidet:

Helse Sør-Øst	Kristin Bjordal, OUS Kristine Kleivi Sahlberg, Vestre Viken HF
Helse Midt	Jan Gunnar Skogås, St. Olavs hospital Ingrid Hals, Helse Nord-Trøndelag
Helse Nord	Melinda Berg Roaldsen, UNN Heidi Talsethagen, SKDE, Helse Nord RHF
Helse Vest	Froydis Rikardsen, HUS Anne Mathilde Kvamme, HUS
Andre	Hege Edvardsen, bransjeforeningen LMI Ingvild Aaløkken, Statens legemiddelverk (SLV) Signe Øien Fretland, OUS (NorTrials)

Arbeidet våren 2022 bestod i innspillmøter mellom arbeidsgruppe og inviterte innledere (SLV, REK, LMI, Inven2, regional forskningsstøtte Helse Vest, Praksisnett, klinikere, mindre helseforetak mm), samt referansegruppen. Arbeidsgruppen har hatt diskusjoner internt om tolking av oppdraget, definisjoner, omfang og leveranse. Det interregionale fagdirektørmøte har blitt holdt løpende orientert om arbeidet. Helse- og omsorgsdepartementet har blitt muntlig orientert om status i arbeidet våren 2022. RHFenes strategigruppe for forskning har vært holdt orientert. Forankring av arbeidet hos brukerutvalg og tillitsvalgte har vært viktig (møter sensommer 2022 samt innspill til rapport).

Arbeidsgruppen har kun vært satt sammen av deltakere fra spesialisthelsetjenesten og avgrensene sine vurderinger i rapporten til kun å omhandle kliniske behandlingsstudier som utprøvende behandlinger i spesialisthelsetjenesten. Fordi desentralisering av kliniske studier er nytt, komplekst og i rask utvikling har arbeidsgruppen, i tillegg til å utarbeide mal for avtale der flere foretak deltar, sett behov for å utdype kontekst for klinisk behandlingsforskning i spesialisthelsetjenesten.

Arbeidet er avsluttet i desember 2022. Denne rapporten med vedlegg er endelig leveranse fra arbeidet.

## 4. Begrepsbruk

Begrep	Definisjon/Kommentar	Kilde:
Kliniske studier	Forskning som inkluderer frivillige deltakere med mål å bidra til den medisinske kunnskapsfronten. Kliniske studier er kliniske behandlingsstudier eller observasjonsstudier.	Nasjonal rapport for forskning og innovasjon i spesialisthelsetjenesten med mer
Kliniske behandlingsstudier	<b>Kliniske behandlingsstudier</b> er kliniske behandlings- og rehabiliteringsstudier som kan påvirke forskningsdeltakernes pasientforløp. Studiene registreres i to undergrupper: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Legemiddelstudier</li> <li>• Studier med andre behandlingstiltak enn legemiddelbehandling (fysiske inngrep, ioniserende stråling, fysioterapi eller annen type intervensjon).</li> </ul>	Nasjonal rapport for forskning og innovasjon i spesialisthelsetjenesten med mer
Multisenterstudier	Med multisenterstudier forstås forskningsprosjekter som finner sted ved flere institusjoner samtidig og etter samme protokoll.	Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning § 6
Studier med satellittsentre	I studier med satellittsentre er hele eller deler av studiens <b>oppgaver</b> delegert fra en institusjon til samarbeidende institusjoner (satellittsentre), slik som lokale helseforetak. Alle oppgaver, uansett institusjon hvor disse utføres, må følge samme protokoll. <b>Forskningsansvaret</b> for den totale aktiviteten ligger hos institusjonen som gjennom avtaler delegerer oppgaver og roller for andre institusjoner (satellittsentre).	Arbeidsgruppens arbeid
Desentraliserte kliniske studier	Kliniske studier som benytter digitale verktøy, alternativ organisering eller andre metoder for å bedre kunne gjøre studien mer tilgjengelig for deltakere.  Begrepet hybride desentraliserte kliniske studier benyttes der noen oppgaver løses ved sentralt studiested, mens andre løses gjennom desentraliserte elementer/teknologi.  I virtuelle studier kan hele den kliniske utprøvingen foregå uten at pasienten fysisk møter sentralt studiepersonell. Det vil i liten grad være et reelt scenario for kliniske behandlingsstudier som involverer spesialisthelsetjenesten i Norge og omtales ikke i det videre.	Definisjon fra 2021 Trialsathome.com(6) Oversatt av arbeidsgruppen

Sponsor	<p>Sponsor: person, firma, institusjon eller organisasjon som er ansvarlig for iverksetting, ledelse og/eller finansiering av en klinisk studie.</p> <p>Sponsor kan delegerer sine oppgaver i forbindelse med en klinisk utprøving til en enkeltperson, institusjon eller organisasjon.</p> <p>Sponsor er ansvarlig for å sikre at gjennomføring av den kliniske utprøvingen og behandlingen av de data som genereres, skjer i overensstemmelse med bestemmelsene i forskrift.</p>	Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker
Forskningsansvarlig	<p>Institusjon eller en annen juridisk eller fysisk person som har det overordnede ansvaret for forskningsprosjektet, og som har de nødvendige forutsetningene for å kunne oppfylle den forskningsansvarliges plikter etter denne loven, jf. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) § 4, bokstav e</p>	<p>Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) § 4, bokstav e</p>
Prosjektleder	<p>En fysisk person med ansvar for den daglige driften av forskningsprosjektet, og som har de nødvendige forskningskvalifikasjonene og erfaringer for å kunne oppfylle prosjektlederens plikter etter denne loven.</p>	<p>Helseforskningsloven § 4, bokstav f</p>
Utprøver	<p>Lege eller tannlege som utfører klinisk utprøving</p>	<p>Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker § 1-5, bokstav d</p>

Det vises ellers til oversikt over definisjoner samlet av Innovative Medicines Initiative (IMI), Trialsathome.com, og NorCRIN ([https://www.norcrin.no/documents/2013/05/definisjoner.pdf/?show\\_document](https://www.norcrin.no/documents/2013/05/definisjoner.pdf/?show_document)).

## 5. Krav til roller og ansvar

Deltakelse i kliniske studier kan medføre risiko for pasienten. Kliniske studier er derfor regulert gjennom lovgivning (Helseforskningsloven, EU forordning 536/2014 som erstatter EU-direktiv 2001/20/EC, Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker, EU forordning no. 2017/745 om medisinsk utstyr (MDR) og EU forordning no. 2017/746 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr (IVDR).

Etter norsk rett kommer helseforskningsloven til anvendelse for alle prosjekter som gjelder medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger. Lovens formål er å fremme god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning. Alle forskningsprosjekter som involverer mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger forutsetter en eller annen form for godkjenning. Dette omfatter godkjenning både fra relevante myndighetsorgan som Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK-KULMU), Statens legemiddelverk (SLV) og Helsedirektoratet, samt interne godkjenninger i egen institusjon og i samarbeidende institusjoner ved multisenterstudier.

ICH-GCP; International Conference on Harmonization's Guideline for Good Clinical Practice, videre omtalt som GCP, er en internasjonal etisk og vitenskapelig kvalitetsstandard for klinisk forskning. Den beskriver design, gjennomføring, monitorering, registrering, analysering og rapportering av kliniske studier. Ved å følge retningslinjene i GCP sikres det at deltakerens rettighet, konfidensialitet og integritet ivaretas i tråd med Helsinki-deklarasjonen, og at de data som er samlet inn er korrekte, komplette og i samsvar med protokoll og gjeldende retningslinjer og lovverk.

Det er et lovpålagt krav at alle som har et ansvar i henhold til GCP, oppfyller dette. GCP er ikke lovpålagt for studier som ikke innebærer utprøving av legemidler eller utprøving av medisinsk utstyr. Tilsvarende standard benyttes også i andre kliniske studier som kan ha innvirkning på menneskers sikkerhet og velvære, for eksempel studier som involverer medisinsk utstyr og som skal søke om CE-merking (NS-EN ISO 14155:2020).

Ulike kliniske behandlingsstudier faller inn under ulike reguleringer. Utprøver i en legemiddelstudie må forholde seg til Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker og/eller forordning 536/2014. Både forskningsansvarlig institusjonen og prosjektleder har ansvar og roller i kliniske behandlingsstudier for å sikre at aktivitetene i studien følger gjeldende lovverk.

Den forskningsansvarlige institusjonen er ansvarlig for å sikre at den forskning som drives ved institusjonen skjer innenfor lov- og forskriftsbestemte rammer, i samsvar med helseforskningsloven § 6 og forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning. Forskriften inneholder også andre krav til helseforskningens organisering, som beskrivelse av forskningsansvarliges og prosjektleders plikter, i tillegg til krav til innhold i forskningsprotokoller.

Forskningsansvarlig kan være en institusjon eller en annen juridisk eller fysisk person som har det overordnede ansvaret for forskningsprosjektene. Forskningsansvarlig plikter å sørge for forsvarlig organisering, gjennomføring og forvaltning av forskningsprosjektene samt internkontroll tilpasset institusjonen. Når institusjoner deltar i forpliktende samarbeid, skal dette nedfelles i en skriftlig avtale. Den som er forskningsansvarlig i et prosjekt, må sørge for at de juridiske enhetene som skal ta del i et prosjekt – herunder også det desentraliserte studiestedet - må bli meldt inn som en samarbeidspart i prosjektet og påta seg de oppgavene som det følger av loven at forskningsansvarlig skal gjennomføre. Dette innebærer forsvarlig organisering, gjennomføring og forvaltning av prosjektene, samt internkontroll. Ansvarsfordeling og sikre ansvarlighet er et av hovedpunktene i alle regler og retningslinjer på helseforskningsområdet. Den forskningsansvarlige kan delegere oppgaver, men ikke ansvar.



Det er per i dag prosjektleder, en fysisk person, som skal ha ansvar for den daglige driften av det enkelte forskningsprosjekt. Prosjektleder må ha nødvendige kvalifikasjoner og erfaring fra forskning for å kunne oppfylle prosjektlederens plikter. Forsvarlighetskravet gjelder både organiseringen og utøvelsen av forskningen på individnivå (for den enkelte forsker), og på systemnivå (for institusjonen hvor forskningen foregår). Kravet gjelder for alle som er involvert i et forskningsprosjekt. I studier med satellittsentre vurderes at hovedansvaret for studien vil være hos utprøver ved senteret som inkluderer satellitter for desentralisering av oppgaver i prosjektet åpner for en slik organisering, jfr. diskusjon om roller og ansvar i avsnitt 8.3.

Helseforskningsloven fastslår at medisinsk og helsefaglig forskning skal bygge på et gyldig samtykke fra forskningsdeltakeren. All medisinsk og helsefaglig forskning krever etisk forhåndsgodkjenning fra REK. Det er i tillegg meldeplikt til REK ved endring av forskningsprosjektet og krav om sluttmelding. Søknad om klinisk utprøving skal oppfylle felles europeiske krav. Fra 1. februar 2023 blir det en vesentlig omlegging der kliniske behandlingsstudier er pålagt å sende søknad om kliniske legemiddelstudier via CTIS plattformen hvor det søkes SLV og REK-KULMU samtidig for alle land i Europa hvor studien skal foregå.

For at den forskningsansvarlige skal kunne oppfylle sitt systemansvar for forskningen må det føres god kontroll med forskningen og dette er også et krav etter loven. Med internkontroll menes systematiske tiltak som fremmer god forskning, og som sikrer at forskningen organiseres, planlegges, gjennomføres og avsluttes i samsvar med krav fastsatt i helseforskningsloven.

For multisenterstudier og studier med satellittsentre må partene avtale utførelse og roller i prosjektet. De fleste juridiske utfordringene er først og fremst et spørsmål om i hvilken grad prosjektet kan ivareta lovpålagte og krav som følger av de rettslige rammene på en måte som er økonomisk og praktisk mulig. Desentralisering i en studie, gjennom teknologi eller oppgavedeling til en annen institusjon/foretak, må beskrives i studieprotokollen eller i tillegg til denne.

For å styrke og harmonisere personvernet har man fått Personvernforordningen (General Data Protection Regulation, GDPR) ved behandling av personopplysninger i EU. Spørsmålet om hvem som er dataansvarlig må vurderes konkret for den enkelte studien. Personvernforordningen gjelder dersom den (data-) behandlingsansvarlige eller databehandleren (en institusjonen, opptrer på vegne av den behandlingsansvarlige) eller den registrerte (individet) befinner seg i EU eller EØS. Forordningen omhandler også i noen grad behandling som skjer utenfor EØS eller overføring av personopplysninger ut av EØS. Forskningsinstitusjoner som behandler personopplysninger er lovpålagt å ha personvernombud. Det er en viktig og sentral del av den forskningsansvarliges ansvar for å sikre personvern og informasjonssikkerhet i all forskning som involverer bruk av helseopplysninger og annen sensitiv informasjon.

## 6. Desentraliserte kliniske studier

Kliniske behandlingsstudier utføres i dag i stor grad innenfor spesialisthelsetjenestens lokaler, og bruker ofte dedikert infrastruktur slik som forskningsposter, biobanker og avanserte kjernefasiliteter for diagnostikk og behandling. Pasienter og pasientdata følges tett av dedikert studiepersonell. Generelt omtales studier der teknologi, organisering eller andre metoder flytter oppgaver i studien nærmere pasienten for desentraliserte kliniske studier.

Det overordnede målet med desentraliserte kliniske studier er å gjøre det enklere for pasienter å delta. Teknologi som element i desentraliserte kliniske behandlingsstudier inkluderer digitale samtykkeløsninger og online rekruttering av for eksempel kontrollgrupper, samt digitalisert innsamling av data fra spørreskjema eller enheter hos deltakerne. Fordelene med å bruke denne type teknologi i kliniske behandlingsstudier er at terskelen for deltakelse for deltakerne reduseres fordi oppfølging kan foregå i deltakerens nærmiljø, gjerne hjemme. Bredere inklusjon i kliniske behandlingsstudier sikrer en mer representativ deltakelse, reduserer risiko for uønskede skjevheter i studiepopulasjon og åpner for nye studiedesign og metoder for å analysere data. Dette er spesielt viktig for pasienter som har utfordringer med å komme til studiestedet på grunn av redusert mobilitet eller store geografiske avstander, yrkesmessige forhold eller av andre grunner har vanskelig for å delta i studieoppfølging.

COVID-19 pandemien forsinket eller stoppet mange utprøvende legemiddelstudier internasjonalt og i Norge. Samtidig ble man tvunget til å tenke alternativer til oppfølgingen av studier med bruk av digitale løsninger, slik som avstandsoppfølging for konsultasjoner og økt bruk av hjemmesykehus. Desentralisert utlevering av legemidler i kliniske studier ble gjennomført under pandemien (lokalt apotek eller lokalsykehus), slik at pasienter kunne delta i studie uten å møte opp ved det sykehuset som var forskningsansvarlig for studien.

Samtidig har det vært en enorm utvikling og tilgjengeliggjøring av teknologi som kan være viktig i kliniske behandlingsstudier; sensorteknologi, applikasjoner på smarttelefoner, sanntids videooverføring, digitale verktøy for strukturert innregistrering av data, digitalisering av helsetjenesten gjennom strukturering av journalsystem mm. Den personlige bruken av digitale enheter for å følge med på egen helse, for eksempel via smartklokker og smarttelefon, har også bidratt til en høyere grad av aksept og tillit til digital lagring av opplysninger om egen helse i befolkningen.

Desentraliserte kliniske studier har uløste utfordringer. En innvending ved bruk av teknologi som erstatter fysiske visitter er om deltakerens helsetilstand og eventuelle nye bivirkninger fanges opp i like stor grad som ved fysiske visitter hos spesialisert medisinsk helsepersonell (vurdering av endring i allmenntilstand, farge, lukt, hygiene mm). Samtidig kan teknologi åpne muligheter for å følge studiedeltakeren også mellom visitter og slik sett gi en tettere oppfølging av symptomer eller målinger av fysiologiske eller biokjemiske prosesser. Det er stor utvikling i feltet og fremdeles er det begrensninger i tilstrekkelig utprøvd teknologi for bruk i kliniske behandlingsstudier. Det er også nødvendig å etablere gode rutiner for riktig bruk av slik teknologi, og sikre praktiske forhold som batterilevetid, teknisk support og feilsøking.

Tekniske løsninger og datasikkerhet i overføring og lagring av data må etableres og reguleres. Kunstig intelligens blir trukket frem for stordataanalyser som representerer en teknologi der regulatoriske hensyn ikke er endelig etablert, særlig for beslutningsstøttesystemer.

I legemiddelstudier kan også lokal utlevering av medisin være aktuelt for å øke desentralisering av kliniske behandlingsstudier. Dette forutsetter at krav til oppbevaring og transport kan imøtekommes og dokumenteres og pasientsikkerhet ikke forringes (rett legemiddel til rett person til rett tid med rett dosering). Lokalt apotek, ambulerende studiepersonell eller hjemmesykepleier vil kunne utføre slike oppgaver i Norge.

Potensialet for tilrettelegging av studier på tvers av tjenestenivå og slik at mindre lokalsykehus får økt mulighet til å være part i kliniske behandlingsstudier er stort. Organisatoriske løsninger til desentralisert inklusjon og oppfølging i kliniske behandlingsstudier kan blant annet innebære bruk av lokalsykehus eller fastlegekontor med geografisk nærhet til pasientene.

Desentraliserte kliniske studier der noen oppgaver i studien løses ved institusjoner som er tettere på pasienten, for eksempel lokalsykehus, kan ha utfordringer knyttet til tydeliggjøring av roller og ansvar. Dette må reguleres i avtaler. Ressursplanlegging, opplæring, kompetanse, innsyn i studieprotokoller, kommunikasjon er noen av momentene som ivaretas. Desentraliserte kliniske studier vil ofte kunne innebære at pasient/studiedeltaker har en mer aktiv rolle i studiegjennomføringen ved selv f.eks. innrapportering av data. Det er derfor viktig at også de behov for opplæring og kompetanse som pasienten/studiedeltaker må ha ivaretas på en god måte

Kliniske behandlingsstudier, uansett tilnærming, må sikre at deltakernes rettigheter og sikkerhet er ivaretatt. Desentraliserte studier må møte dette kravet på nivå med tradisjonelle kliniske studier. Integritet og kvalitet i forskningen må være ivaretatt. Nye teknologier som inkluderes må være grundig evaluert (lokalt og/eller gjennom eventuelle sertifiseringer som CE-merking) for å sikre at studier ikke påvirkes av teknologien som innføres. Teknologien er et virkemiddel i utprøvende studier og kan ikke selv være et utprøvende element med mindre dette er et formål i studien.

Det er viktig å understreke at desentraliserte kliniske studier ikke representerer noe nytt. Kliniske studier med desentraliserte elementer er allerede delvis i bruk både internasjonalt og nasjonalt. I denne rapporten gjennomgås utviklingstrender og status for arbeidet med retningslinjer internasjonalt for desentraliserte kliniske studier. Videre diskuteres ulike aspekt knyttet til implementering av desentraliserte kliniske behandlingsstudier gjennom teknologi eller organisering i Norge. For bruk av teknologi i desentralisering av kliniske behandlingsstudier anbefaler arbeidsgruppen at mal for multisenterstudier som er tilgjengelig gjennom forskningsstøttenettverket NorCRIN tilpasses til å beskrive bruk av aktuell teknologi i studien. For bruk av flere helseforetak for desentralisert oppgavedeling anbefaler arbeidsgruppen å bruke mal for multisenterstudier eller vedlagte forslag til mal for studier som benytter satellittsentre utviklet som del av dette arbeidet.

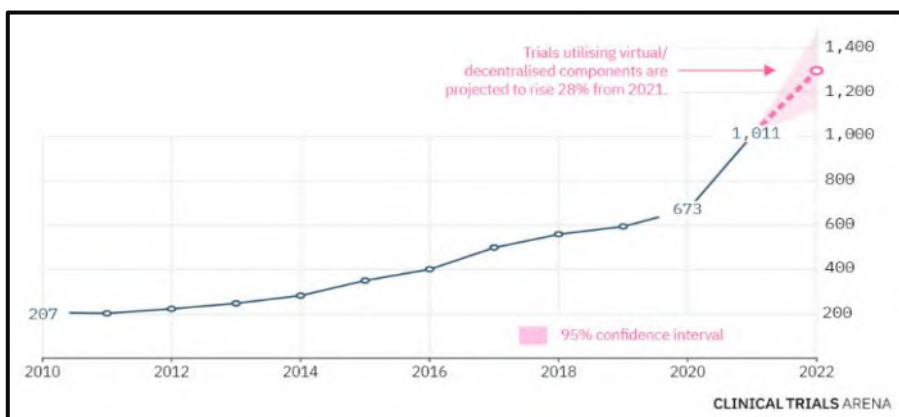
## 6.1 Utviklingstrender

Helsetjenesten er under kontinuerlig utvikling. Svært ofte befinner helsetjenesten seg i en virkelighet der teknologi og tjenesteinnovasjon implementeres fortløpende med en forventning om at forenkling av arbeidsprosesser gjennom teknologiske grep representerer en positiv utvikling og et fremskritt.

Utbredelsen av desentraliserte studier eskalerte som følge av Covid-19-pandemien, da samarbeid mellom regulatoriske myndigheter, næringen og helsetjenesten bidro til at studieaktivitet kunne opprettholdes gjennom pandemien. Mulighet for digitale studiekonsultasjoner istedenfor fysiske, bruk av elektronisk samtykke (eConsent), hjemsendelse av studielegemiddel til pasient, fjernmonitorering og prøvetakning utenfor studiesenter var alle virkemiddel som ble tatt i bruk i større eller mindre grad og som bidro til at studier kunne la seg gjennomføre. Denne formen for desentralisering handler lite om organiseringen internt i spesialisthelsetjenesten, men er mer fokusert på kontakten med pasienten. Fra 2019 til 2021 var det mer enn 50 % økning av antall studier med en desentralisert og/eller virtuell komponent. I 2021 ble det totalt startet rundt 5500 studier globalt<sup>1</sup>, hvorav 1011 har en desentralisert komponent<sup>2</sup>. Dette utgjør 20 % av alle initierte studier. Det ventes at det i 2022 vil startes rundt 1300 studier med en desentralisert eller virtuell komponent, noe som tilsvarer en videre økning på 28 % fra 2021 og en økning på hele 93 % fra 2020<sup>2</sup> (Figur 1).

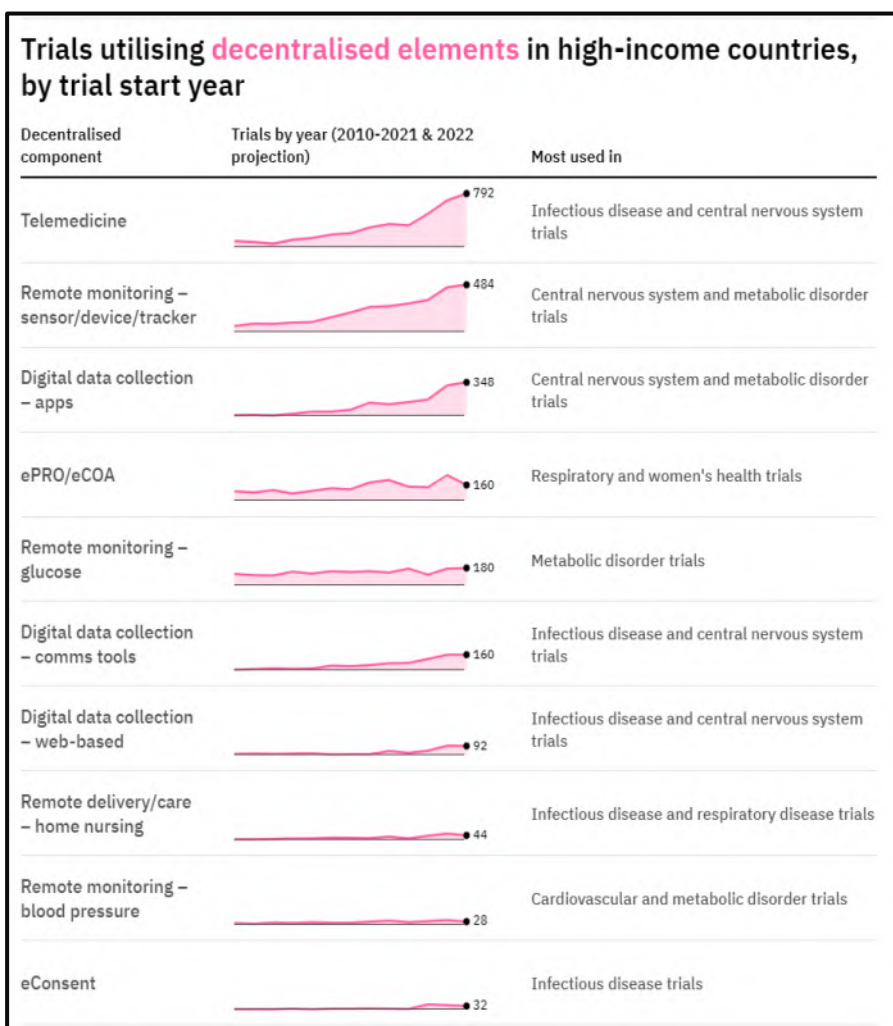
<sup>1</sup> Global trends in R&D, overview through 2021, IQVIA institute, 2022 (<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d-2022>).

<sup>2</sup> <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/2022-forecast-decentralised-trials-to-reach-new-heights-with-28-jump> (16.06.2022)



Figur 1. Legemiddelstudier hvor protokoll omtaler bruk av desentraliserte eller virtuelle komponenter. Studier er inkludert i det året hvor studiestart er registrert. For 2021 er alle studier med studiestart for 01.01.2022 inkludert<sup>2</sup>.

Den største økningen innenfor desentralisering skjer på digital datainnsamling. Annen, ikke-digital desentralisering som sykepleier hjem til pasient, hjemlevering av studiemedisin og lignende øker også, men i mindre grad<sup>2</sup>. Telemedisin, eDagbøker, kontinuerlig glukosemålinger og mobilapplikasjoner er fortsatt den mest brukte typen desentralisering<sup>2</sup>.



Figur 2. Oversikt over de ti mest vanlige desentraliserings-elementene brukt i kliniske studier med informasjon om hvilke terapiområder disse er mest vanlige. Kurvene viser utviklingen fra 2010-2022, tallene for 2022 er en projeksjon basert på tall for årets 3 første måneder<sup>3</sup>.

Mens industrisponsorer tradisjonelt har ledet an i implementeringen av desentraliserte kliniske studier har den største veksten det siste tiåret kommet innenfor akademiske studier. Tidligere var det størst bruk av desentraliserte elementer i fase III studier, mens vi nå ser den største økningen i fase II studier. Videre ser vi at

implementeringshastigheten for desentraliserte kliniske studier varierer mellom ulike terapiområder (Figur 2) og ulike farmasøytiske selskap.

Implementeringen av desentraliserte elementer i kliniske studier varierer også mellom land. Land hvor nasjonale myndigheter har tatt et tydelig standpunkt og en proaktiv tilnærming har hatt størst økning i studier med desentraliserte elementer<sup>3</sup>.

## 6.2 Arbeid med retningslinjer

Både før og gjennom pandemien har flere land laget rutiner for datainnsamling i forskning som inkluderer digitale verktøy og hjemlevering av medisiner som unntak for tradisjonell innretning av studier, så konseptet er på langt nær nytt. Utvikling av retningslinjer internasjonalt har fokusert på bruk av desentraliserte elementer i kliniske legemiddelstudier (arbeidet i denne rapporten ellers beskriver kliniske behandlingsstudier mer generelt):

**USA** Fremveksten av desentraliserte kliniske studier har det siste tiåret primært foregått i regi av Food and Drug Administration (FDA) og Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI). I 2018 publiserte CTTI retningslinjer for desentraliserte kliniske studier (ctti-clinicaltrials.org). Basert på tidligere etablert beste praksis og erfaringer fra COVID-19 pandemien skal retningslinjene fra 2018 oppdateres i 2022. Den oppdatert versjonen inkluderer elementer for å operasjonalisere desentraliserte kliniske studier slik som avstandsoppfølging, bruk av lokale infrastrukturer og helsetjeneste, og direkte leveranser til studiedeltaker. Muligheter som skisseres for videre utvikling av desentralisering er at i) det prioriteres pasientsikkerhet og datakvalitet, ii) at alle berørte deltar i studiedesign og utvikling av protokoll, iii) god planlegging, iv) kvalitet prioriteres selv om desentralisering ikke nødvendigvis er enklere eller billigere og v) kommunikasjon, samarbeid og regulatorisk veiledning for bredere implementasjon av desentraliserte elementer.

**Europa** Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) har som mål å utvikle EU som et kompetitivt sentrum for innovativ klinisk forskning og utarbeider nå gjennom EU DCT-prosjektet retningslinjer for desentraliserte kliniske studier i EU. I EU DCT-prosjektet trekkes særlig frem behovet for regulatorisk veiledning og harmonisering i EU innen i) hjemmebesøk, digital avstandsoppfølging, ambulerende studiepersonell, ii) direkte forsendelser av utprøvende legemidler til deltaker og iii) elektroniske samtykkeløsninger. Introduksjon av desentraliserte elementer endrer hvordan en klinisk studie gjennomføres sammenlignet med tradisjonell studiedesign, herunder vekselvirkningen mellom deltaker og medisinsk ansvarlig, derfor er det grunnleggende å sikre pasientens sikkerhet, rettigheter og verdighet ivaretas, samtidig som kvalitet av genererte og rapporterte data ivaretas gjennom en risiko-basert implementasjon av nye desentraliserte elementer i kliniske studier<sup>3</sup>. Ved ferdigstilling av dette arbeidet er de europeiske retningslinjene for desentraliserte kliniske studier fremdeles ikke publisert. Tilgrensende retningslinjer som EMA har publisert i 2022 er retningslinjer for komplekse kliniske studier, retningslinjer for grenseflaten mellom Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials for medicinal products for human use (CTR) and Regulation (EU) 2017/746 på in vitro diagnostic medical devices (IVDR).

**Sverige** Det svenske legemiddelverket har nylig (2021) gjennomført en forstudie og startet opp en påfølgende prosjekt om pasientsentrerte, desentraliserte og virtuelle kliniske studier med mål å lage en modell for desentraliserte legemiddelstudier i Sverige<sup>4</sup>. Særlig nevnes digitale hjelpemidler for innsamling av data, men også digitalt samtykke, randomisering og innsamling av sikkerhets- og effektdata for legemiddelet som prøves ut (elektronisk samtykke, selvprøvetaking hjemme, teknisk løsning for virkning- og bivirkningsregistrering, desentralisert distribusjon av legemidler. I forstudien ble regelverk, retningslinjer og etablert praksis gjennomgått og konkludert med at ikke ligger noen formelle hinder for å gjennomføre klinisk utprøving av legemiddel med

<sup>3</sup> [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA\\_joint/00-About\\_HMA/03-Working\\_Groups/CTCG/2022\\_08\\_CTCG\\_EU\\_DCT\\_project.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-About_HMA/03-Working_Groups/CTCG/2022_08_CTCG_EU_DCT_project.pdf)

<sup>4</sup> [Decentraliserade och virtuella kliniska läkemedelsprovningar | Läke-medelsverket \(lakemedelsverket.se\)](https://lakemedelsverket.se/decentraliserade-och-virtuella-kliniska-lakemedelsprovningar)

desentraliserte moment «kopplat till de regelverk som ingår i Läkemedelsverkets uppdrag.» Det svenske legemiddelverket bidrar med regulatorisk veiledning i desentraliserte kliniske studier.

**Danmark** Legemiddelverket i Danmark har startet et prosjekt for å etablere et tidsriktig og robust regulatorisk rammeverk for desentraliserte kliniske studier uten å redusere deltakernes rettigheter og sikkerhet, datasikkerhet eller økt belastning for utprøver. Retningslinjene som er utarbeidet er foreslått oppdatert fortløpende grunnet den raske utviklingen innen desentraliserte kliniske studier. Moment som trekkes frem er at: (i) Lovgivningen i Danmark er ikke til hinder for desentraliserte studier, men sponsor bør rådføre vitenskapelige råd, EMA og andre regulatoriske veiledere for de desentraliserte elementene som benyttes i studien og deres innvirkning på søknad om markedsføringstillatelse og (ii) Vitenskapelige råd bør søkes særlig om desentraliserte elementer der det fremdeles er lite kunnskap og erfaring. Inndeling av desentraliserte elementer er i de danske retningslinjene kategorisert inn i rekruttering, elektronisk samtykkeløsning, distribusjon av legemidler, monitorering av pasientens sikkerhet, bivirkningsrapportering, endepunktmål i studier, tilgangsstyring til data og it-systemer for elektronisk datainnsamling, datahåndtering og datalagring.

## 7 Desentraliserte kliniske studier i Norge

Med helseforetaksreformen ble forskning en lovpålagt oppgave i spesialisthelsetjenesten; «Forskning i sykehusene er viktig for å gjøre helsetjenesten i stand til å foreta kritiske vurderinger og riktig prioritering av etablerte og nye diagnostiske metoder, behandlingstilbud og teknologi, samt for å ivareta og veilede pasientene».

Kliniske behandlingsstudier gir deltakere tilgang til utprøvende behandling. Riksrevisjonens undersøkelse fra 2019 av kliniske behandlingsstudier i helseforetakene, fant at ca. 14 000 pasienter ble rekruttert til i underkant av 500 kliniske behandlingsstudier i helseforetakene. Dette tallet tilsvarer 0,8 % av nye pasienter som ble utredet eller behandlet i spesialisthelsetjenesten samme år. Undersøkelsen viste i tillegg at omfanget av kliniske behandlingsstudier varierer både mellom sykdomsgrupper og mellom helseforetakene. Dette innebærer at pasienter i dag ikke har lik tilgang til kliniske studier. Det er et uttalt ønske å utjevne forskjellene og at flere får mulighet til å være med i utprøvende behandling.

Nasjonalt handlingsplan for kliniske studier 2021-2025 har betydelig styrket fokuset på kliniske behandlingsstudier i Norge. Målsetningene om en dobling av antallet i løpet av en femårsperiode samt at flere pasienter skal få tilbud om å delta i kliniske studier er nå inkludert i oppdragene til de regionale helseforetakene og videre i styringsdokumentene til de lokale helseforetakene. For å nå disse målene er det helt nødvendig for helsetjenesten å ta i bruk egnet teknologi og å gjøre organisatoriske grep for å tilby kliniske behandlingsstudier tettere på pasienten. Slik vil det åpnes for at flere får anledning til å delta i kliniske behandlingsstudier, uavhengig av hvor pasienten får sin behandling.

**Bruk av teknologi** i kliniske behandlingsstudier for rekruttering (digitalt samtykke, rekrutteringsportaler mm), datainnsamling (elektronisk innhenting av PROM/PREM, spørreskjema generelt, sensordata, digitale dagbøker mm) og tilgangsstyring/sikkerhet (serverløsninger, block-chain løsninger mm) vil bli stadig mer vanlige elementer i nye kliniske behandlingsstudier (ref. avsnitt om internasjonale trender). Slik kan deltakerne følges tettere, samtidig som fysiske studievisitter kan forenkles og reduseres i antall (Eksempel 1). Det er foreløpig usikkert hvor store endringer innføring av ny teknologi vil få for kliniske behandlingsstudier. Etter hvert vil mer erfaringsdata være tilgjengelig og kunnskapen øke.

Også gjennom endret **organisering av oppgaver i helsetjenesten** knyttet til kliniske behandlingsstudier åpnes det for bredere og mer desentralisert oppgavefordeling (Eksempel 2). Slik desentralisering oppnås ved at oppgavene, men ikke forskningsansvaret, delegeres og gjennomføres tettere på pasientens hjemsted; ved lokalsykehus, omsorgsinstitusjon eller fastlegekontor. Desentralisert oppgavedeling i kliniske studier åpner også muligheten for studier på tvers av tjenestenivå i Norge. Det at flere av helseforetakene deltar i kliniske behandlingsstudier øker kompetanse og informasjon om kliniske behandlingsstudier i hele landet. Per i dag inkluderes omtrent to tredjedeler av pasienter i kliniske behandlingsstudier ved universitetssykehusene (regjeringen.no).

Desentralisering av kliniske behandlingsstudier begrenses av tilgang på god e-infrastruktur, annen infrastruktur, helsepersonell med forskerkompetanse og erfaring fra å gjennomføre kliniske studier, dedikerte studiesykepleiere, forskningsstøtteordninger for budsjettering og juridiske vurderinger, samt tilstrekkelig kapasitet på serviceavdelinger slik som radiologi og laboratorietjenester. Særlig tidligfasestudier krever dedikerte kliniske forskningsposter eller tung diagnostisk-/behandlingsinfrastruktur som av ressurs-/samfunnsøkonomiske hensyn ikke er (eller skal være) tilgjengelig i hele landet, og disse vil dermed vanskelig kunne desentraliseres.



## Eksempel 1: Kontinuerlig vevsglukosemålinger i kliniske endokrinologiske behandlingsstudier

Tekniske hjelpemidler, som kontinuerlige vevsglukosemålere har de siste årene kommet for fullt i behandlingen av pasienter med diabetes type 1. Teknologien er svært kjærkommen for diabetespasienter, da man får en mer eller mindre kontinuerlig oversikt over hvor høyt glukosenivået er. I tillegg kan man stille inn varsler som gir alarm når glukosenivået blir for høyt eller for lavt i forhold til gitte forhåndsdefinerte grenser. Det er også mulig å programmere sensorene på en slik måte at de kommer med forslag om hvor mye insulin man skal sette til et måltid, og om det er behov for å sette ekstra korreksjonsdoser med insulin mellom måltid. Dette muliggjør både digital hjemmeoppfølging av pasientene, og asynkron oppfølging.

Teknologien egner seg godt for kartlegging av blodsukker i kliniske behandlingsstudier. Den skal nå brukes, sammen med tradisjonelt mål for blodsukkerregulering i den nasjonale kliniske behandlingsstudien «Prøvebehandling med kortisol senkende tablettbehandling for å bedre beslutningsgrunnlaget med tanke på hvem som bør opereres for autonom kortisolsekresjon» som utgår fra seksjon for Hormonsjukdommar, Haukeland Universitetssjukehus. Her skal pasienter med det metabolske syndrom og kortisoloverproduksjon behandles med det kortisol senkende medikamentet Metycor i 6 mnd. Effekten på metabolske parametre som blodsukker, blodtrykk, vekt og kolesterol vil være med å avgjøre om pasienten skal få operert vekk en eller begge binyrene sine for å kurere overproduksjon av kortisol. Ved prosjektstart, 3 måneder inn i studien, og ved prosjektslutt vil pasienten selv koble på en 14 dagers vevsglukosemonitor som sender vevsglukoseverdier rett til mobiltelefon. Dataene lastes opp i en skyløsning og kan avleses for en rekke parametre (tid i målområdet, tid under og over målområdet, glukosevariabilitet osv.) i etterkant.

## Eksempel 2: Desentralisert samarbeid mellom sykehus i Helse Møre og Romsdal

Pasientene i Helse Møre og Romsdal (HMR) har en reiseavstand til klinisk forskingspost ved Ålesund sykehus på mellom 0 og 150 km, samt ferjer. Det finnes samtidig for eksempel fire medisinske lungeseksjoner, ved alle fire sykehusene i fylket. Målet er at pasientene kan delta i kliniske studier ved nærmeste lokalsykehus. Det vil også være en klar fordel for sponsor å ha muligheten til gjennomføre studien i hele populasjonen (265 000 innbyggere) og likevel kun ha kommunikasjon med foretaket. Når en klinisk studie blir godkjent for gjennomføring i HMR, er den i prinsippet godkjent for alle sykehusene. Avtale mellom sponsor og institusjon (HMR) er felles for alle 4 sykehusene, men for ressurser er den spesifisert på klinikk og utprøver (PI) nivå for enkeltsykehusene. Studien kan da bli gjennomført på 1-4 lokalisasjoner, alt etter hvilke ressurser som trengs i studien. Sykehusene i HMR har studiepersonell som kan gjennomføre visitter og mellomvisitter spredd på de ulike sykehusene, slik at pasientene kan reise til nærmeste sykehus for oppfølging i studien. Ettersom HMR er ett foretak har sykehusene felles digitale plattformer, noe som innebærer at det også er mulig å bruke omreisende forskningsteam som møter pasienten på nærmeste lokalsykehus. Slik desentralisert inklusjon og oppfølging i kliniske studier er særlig viktig for at pasienter skal slippe unødige reiser. Modellen bidrar til betydelig kompetanseheving på tvers av sykehus gjennom økt samarbeid og gjør den kliniske studien mer robust.

Avtaleverk desentraliserte studier | 02.12.2022





## 7.1. Insentiver for kliniske behandlingsstudier

Det er et ønske både fra politiske myndigheter, fra faglig hold og fra pasientene at det blir lagt til rette for flere kliniske behandlingsstudier i Norge, på flere lokalisasjoner enn i dag. Dette vil styrke helsetilbudet i Norge som helhet og særlig der pasienten bor. For å kunne lykkes er det viktig å fokusere på de positive effektene og hvordan man kan stimulere faglige miljø som kan bidra til et optimalt tilbud, også det desentraliserte. For mange er kliniske behandlingsstudier en ekstrainsats som kommer i tillegg til andre oppgaver.

Sentrale forhold som kan fremme klinisk studieaktivitet, uavhengig av studiemodell eller om studien er desentralisert eller ikke, er synliggjøring, finansiering, kompetansespredning og kreditering.

**Synliggjøring** i institusjonene. Det må etableres en forståelse for at kliniske behandlingsstudier er en del av pasienttilbudet ved institusjonen. Da må aktiviteten synliggjøres for eksempel i arbeidsplanene til de ansatte, de bør ha en dedikert andel av stillingen og tid til å gjennomføre kliniske behandlingsstudier. Det å etablere dette er et lederansvar på alle nivå i institusjonene. Leder må argumentere for tiltaket som rekrutterende, kompetanseutviklende og -bevarende. Ledere må også regelmessig ha saker knyttet til klinisk forskning på sakslisten i styre-, klinikk- og avdelingsmøter. Slik vil en kunne synliggjøre og profesjonalisere aktiviteten og legge til rette for et økt tilbud til pasientene.

**Økonomi** Med oppgaver må det følge finansiering. En institusjon som gjennomfører en klinisk studie på vegne av næringslivet (farmasøytisk industri eller medisinsk-teknisk utstyrsfirma) skal ha betalt for arbeidet som utføres. Betalingen benyttes til å dekke faktiske kostnader med studien og slik gi rom for å finansiere forskningstid for klinikere, tid for annet dedikert forskningspersonell, nødvendige investeringer i infrastruktur (areal, utstyr) og investeringer i kompetanseutvikling på individnivå i institusjonen. Samtidig vil tilbudet til pasientene profesjonaliseres, man tar vare på de ansatte, og på næringslivet og det vil igjen være en spore til mer aktivitet i institusjonen. Den infrastruktur og økonomi institusjonen etablerer kan brukes til å videreutvikle forskningsaktiviteten og øke kapasiteten ved institusjonen.

**Kompetansespredning** til institusjonene. Gjennom forskningsnettverk som etableres gjennom at kliniske studier spres og ved økt gjennomføring av kliniske studier i flere institusjoner, vil de ansatte få utvikle egen og institusjonens kompetanse som igjen kan gi effekt på klinisk behandling av pasientene. Kvaliteten på behandlingen institusjonene kan gi er avhengig av en muligheten for å delta i den faglige utviklingen.

**Kreditering**, både på institusjons- og individnivå. Det er en forskers bidrag til forskningen og ansettelsesforholdet som er avgjørende for medforfatterskap og kreditering. Før en ny studie starter opp, bør forventninger om kreditering avklares. Institusjonens aktivitet vil vises i rapporter og være grunnlaget for resultatbaserte overføringer av forskningsmidler til institusjonen (Statsbudsjettet kapittel 732, post 78), og det er derfor avgjørende at studiedeltakerne telles på riktig institusjon. For mange forskere vil det være viktig å kunne utvikle seg akademisk. Når vilkårene er tilstede, er medforfatterskap i publikasjoner viktig og i tillegg at andre som har bidratt blir anerkjent («acknowledgement») når resultater fra studiene blir formidlet. Det er for eksempel ikke nødvendigvis tilrettelagt for medforfatterskap i studier som gjennomføres på vegne av næringslivet.

## 7.2 e-Infrastruktur for kliniske behandlingsstudier

For alle kliniske behandlingsstudier i Norge, enten de er fullt desentraliserte eller tradisjonelle, er det et behov for sikre, skalerbare og brukervennlige e-Infrastrukturer til bruk for klinisk behandlingsforskning. Utvikling av slike e-Infrastruktur er preget av store forskjeller mellom de fire helseregionene. Dette gjør det utfordrende å sikre god flyt av data på tvers av helseregioner. Manglende prioritering på dette feltet kan bidra til fremvekst av skygge-IKT som gir lite oversikt på systemnivå og tilhørende lavere datasikkerhet. Risikoevalueringer eller vurderinger av personvernkonsekvens knyttet til innføring av ny teknologi er i liten grad tilgjengelig på tvers av foretak og regioner. Den store satsningen nasjonalt på klinisk behandlingsforskning krever enkle nasjonale fellesløsninger som ennå ikke er implementert.

e-Infrastruktur og IKT- teknologi benyttes her som et fellesbegrep for fysiske løsninger (hardware), men også programvare som styrer teknologien (middleware, slik som virtuelle maskiner eller programvare for kybernetisering) og programmer som brukere av systemene (software) har benyttet. Problemstillingene strekker seg fra datafangst og -lagring, data overføring og til data prosessering – områder som må være sømløst integrert i samme system. Myndighetskrav må være tilfredsstillt, dette inkluderer behov for gode løsninger for av-identifisering og anonymisering.

Prosjektlederne er interessert i enkel, men brukerstyrt, tilgang til lagrede prosjektdata, kommersielle eller åpne programvarepakker for statistisk analyse (SPSS, R osv.) eller mer avansert analyse/modellering (segmentering, kunstig intelligens mm), mulighet for å komplementere med egenutviklede analyseprogram, og sømløs integrasjon (tung) regnekapasitet. I tillegg må det være gode strategier og løsninger for innsamling og sletting av data (fra kliniske system eller direkte innsamling av data fra deltaker) og uthenting av data fra løsning.

Nasjonale løsninger som må prioriteres for å forenkle datahåndtering i kliniske behandlingsstudier:

- Etablere digital samtykkeløsning via HelseNorge.no
- Etablere komplett sanntidsoversikt over Kliniske studier på HelseNorge.no (fremdeles ikke innarbeidet). Oversikten kan med fordel komplementeres med verktøy for forenklet formidling av de enkelte kliniske studiene til potensielle studiedeltakere (slik som funksjonalitet i MED.hjelper).
- Etablere nasjonal prosjekthåndtering – et verktøy for å holde oversikt over alle kliniske studier (fra Cristin.no), fortrinnsvis med noe informasjon om prosjektet (studiedesign, ordbøker/metadata, rekrutteringsstatistikk). Ingen sensitive eller prosjektdata lagres direkte i den nasjonale løsningen, kun data om data. Prosjekthåndteringsverktøyet skal inkludere felles nasjonal løsning for av-identifisering av medisinske data ved hvert prosjekt og må håndtere felles unik koding (av-identifisering) av studiedeltakere. Deltakere i en gitt studie får da tildelt en unik studie ID, samtidig som det sikres at ingen deltakere ved andre sentre i en multisenterstudie får samme ID. Videre vil løsningen kunne holde oversikt over om deltakeren er med i andre samtidige studier (Asymmetric Private Set Intersection - APSI). Et nasjonal prosjekthåndteringsverktøy som krever autorisering før data mellom studier kobles vil kunne øke kvalitet i datalagringsløsninger, gi bedre pasientsikkerhet og gi større mulighet og vitenskapelig verdi i sekundærbruk av forskningsdata.
- Etablere felles tilgang til standard medisinske ontologier (standardisering av nomenklatur) for bruk av e-Infrastrukturer (gjennom programmeringsgrensesnitt/Application Programming Interface - API) slik at standardisert registrering av data sikres på tvers av prosjekt. I dag gjøres gjerne oppslag på servere internasjonalt som kan introdusere en risiko – en proxy tilnærming foreslås. Medisinske relevante ontologier inkluderer per i dag SNOMED-CT, ICD-9/-10, RxNorm, MEDDRA, CDISC/CDASH mm.
- Regionale datasluser som sikrer kommunikasjon mellom e-Infrastrukturer for forskning i de ulike regionene (eksempelvis forskningsPACS løsninger som kommuniserer sammen). De regionale slusene må bruke standardiserte overføringsprotokoller som fungerer på internasjonalt etablerte rådatastrukturer (DICOM, RDS, CDISC, BAM, mm).
- Å etablere en nasjonal løsning for enkelt å kunne dele ROS evalueringer og vurderinger med hensyn på personvern for ny teknologi som brukes i kliniske behandlingsstudier bør vurderes. Mulighetene for å etablere en erfaringsdatabase for bruk av nyere teknologi for å desentralisere kliniske vil være nyttig av hensyn til overføringsverdi, men også for å velge vekk løsninger.

Alle løsninger som etableres nasjonalt må ha grensesnitt som (gjennom skript eller API) gjør det mulig for lokale og regionale løsninger å koble seg på.

I studier hvor industrien er sponsor er det gjerne sponsors systemer for innsamling av data i eCRF etc som benyttes. Krav til disse vil være at de er i tråd med GCP og ivaretar data integritet og pasients personvern. Også disse løsningene er typisk avhengige av en e-Infrastruktur for å håndtere overføring og mellomlagring av data.

## 7.3 Retningslinjer desentraliserte kliniske studier i Norge

Som i våre nordiske naboland, vurderer arbeidsgruppens at lovgivningen (Helseforskningsloven, EU forordning 536/2014 som erstatter EU-direktiv 2001/20/EC, Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker, EU forordning no. 2017/745 om medisinsk utstyr (MDR) og EU forordning no. 2017/746 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr (IVDR)) ikke er en skranke for at ny teknologi innføres som ledd i gjennomføringen av desentraliserte kliniske behandlingsstudier. Gjeldende rett er altså ikke til hinder for å kunne gjennomføre desentraliserte element i kliniske behandlingsstudier.

Arbeidsgruppen foreslår følgende modifiserte retningslinjer for desentraliserte kliniske studier i Norge, legemiddelstudier eller andre kliniske behandlingsstudier, inntil felles europeiske retningslinjer er utarbeidet (basert på mal fra ICH-GCP implementert i forordning 536/2014 for klinisk utprøving av legemidler til mennesker):

1. Desentraliserte kliniske studier skal gjennomføres under de samme etiske prinsipper som tradisjonelle kliniske behandlingsstudier, være i tråd med god klinisk praksis og gjeldende lovverk.
2. Før oppstart av studien, må studien og dens elementer risikovurderes. Eventuelle negative konsekvenser for studiedeltaker og samfunn må veies grundig mot mulige gevinster ved gjennomføringen av studien. Risikovurderingen er avgjørende for hvilken type organisering som er forsvarlig.
3. Deltakerens rettigheter, sikkerhet og integritet må alltid vurderes og må prioriteres over implikasjoner for samfunn eller vitenskapelige interesser. Konfidensialitet og «retten til å bli glemt» (begrenset i legemiddelstudiet) må overholdes i tråd med lov om helsepersonell, helseforskningsloven og GDPR.
4. Intervensjonen som planlegges må være tilstrekkelig vitenskapelig dokumentert (*ex vivo*, *in vitro*, *in vivo* preklinisk, eventuelt *in vivo* pilotstudie) for å rettferdiggjøre gjennomføringen av studien. Alle legemidler som skal administreres må produseres, håndteres, lagres og distribueres i tråd med tilvirketillatelse (GMP) og anvendes i tråd med beskrivelsene gitt i studiens protokoll. Desentralisert distribusjon av ikke godkjente legemidler er fremdeles lite brukt og må være grunnlag for særlige vurderinger (SLV).
5. Den desentraliserte kliniske studien og dens elementer må være tilstrekkelig vitenskapelig fundert og detaljert beskrevet i en studieprotokoll som ufravikelig må følges gjennom hele studien.
6. Studien må gjennomføres i tråd med beskrivelsene i den godkjente studieprotokollen for den desentraliserte kliniske studien.
7. Det er en forutsetning at det finnes et system for avvikhåndtering med tydelige rapporteringslinjer, slik at avvik kan rapporteres og håndteres uten unødig forsinkelser.
8. De medisinsk-faglige vurderingene og beslutningene i desentraliserte klinisk behandlingsstudier gjøres av ansvarlig, kvalifisert lege/helsepersonell.
9. Alt studiepersonell som bidrar i gjennomføringen av studien må ha tilstrekkelig kompetanse, opplæring og erfaring for å gjennomføre oppgavene som vedkommende skal gjøre. Dette gjelder også dersom deltaker selv er en aktiv part i innsamlingen eller rapportering av data.
10. Informert samtykke må innhentes i desentraliserte kliniske studier som i tradisjonelle kliniske studier. For desentraliserte kliniske studier kan elektroniske løsninger for innhenting av samtykke være aktuelt. Det er da behov for særlig å vektlegge begrepet informert – slik at det er dokumenterbart at deltaker har fått tilstrekkelig informasjon for å gjøre seg opp en kvalifisert vurdering om deltakelse i studien og dens implikasjoner.

11. Alle data som samles inn i forbindelse med en desentralisert klinisk studie må kunne registreres, håndteres og lagres på en slik måte at nødvendig datakvalitet ikke forringes med hensyn på rapportering og dokumentasjon, tolkning av data, og verifikasjon av data.

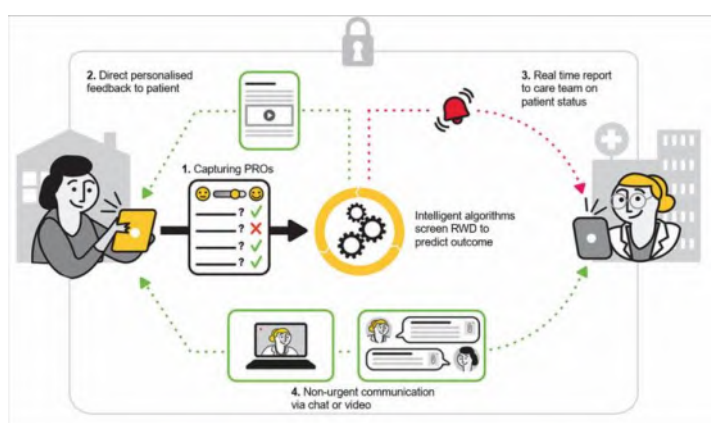
Merk at det i det siste punktet (punkt 10) ligger potensielt en stor utfordring knyttet til validering av utsyr som brukes hjemme/utenfor sykehus. Ref ICH E6 (R2) 1.65 Validation of computerized Systems, 5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping, og krav til dokumentasjon i samme dokument, avsnitt 8.2.12

Spesialisthelsetjenesten har gode rutiner for å ta i bruk nye teknologier, og sikrer at studiespesifikke løsninger gjennomgår risiko- og sikkerhetsanalyser (ROS-analyser) og personvernkonsekvensvurderinger (Data Protection Impact Assessment - DPIA). Innføring av ny teknologi må ikke redusere kvaliteten i studien eller legge ekstra byrde på deltakerne. Eksempler på kliniske behandlingsstudier som per i dag er åpne for inklusjon og som nyttiggjør teknologi i studien er beskrevet i eksemplene 3-6. Generelt utfordrer denne type prosjekt tradisjonell gjennomføring av kliniske studier. Det rapporteres om tidkrevende prosesser knyttet til vurderinger av personvernhensyn, og også manglende teknologiske løsninger som har måtte dels bli utviklet gjennom prosjektene.

### Eksempel 3: Maskingenerert persontilpasset symptombehandling i kreftomsorgen

Kreftpasienter opplever skader oftere enn andre pasienter, og flertallet av skader er relatert til kreftbehandling. Det finske firmaet Kaiku Health har utviklet et nettbasert elektronisk pasientrapporteringsverktøy (E-PRO) for oppfølging av kreftpasienter når de er hjemme. Pasientene rapporterer symptomer, vekt og blodtrykk som sendes i sanntid til behandlingsteamet på kreftavdelingen. Dette gir verdifull informasjon til klinikerne som kan følge opp alvorlige symptomer på et tidlig tidspunkt og tidligere oppdage forverring av sykdommen, noe som gjør at man kan unngå overbehandling. Helsevesenet kan slik ivareta pasienten basert på deres individuelle behov og gi dem en tryggere oppfølging under hele behandlingsforløpet. Gjennom E-PRO-verktøyet får pasientene også informasjon om hvordan de selv kan håndtere symptomer og egen sykdom på en best mulig måte. En slik involvering av pasientene setter pasientene i førersetet for oppfølging av egen kreftsykdom og gjør at helsevesenet kan forebygge alvorlige skader i stedet for å behandle dem reaktivt.

Nordlandssykehuset mottok i 2020 innovasjonsmidler fra Helse Nord RHF for å få på plass digital symptomoppfølging av kreftpasienter som får behandling med immunterapi. Nå jobber Kaiku Health, DIPS og klinikere ved Nordlandssykehuset for å få til full integrasjon av Kaikus verktøy i sykehusets pasientjournalssystem. Gjennom dette samarbeidet ligger alt til rette for tilgang til store datamengder for forskning og helt nye muligheter for Nordlandssykehuset til å inngå i kliniske studier.

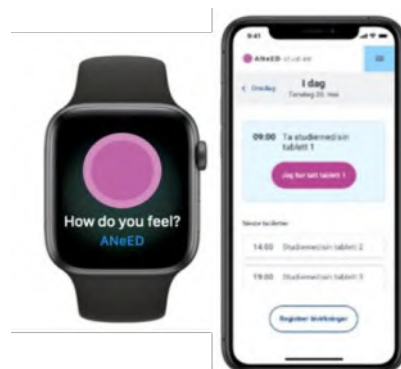


Tilbakemeldingene som gis på Kaiku er basert på internasjonale guidelines (ESMO og ASCO) og anbefalinger fra firma som har markedsføringstillatelse på medikamentene som brukes. Dette er retningslinjer som klinikerne benytter i hverdagen, og som det medisinske teamet i Kaiku har ansvaret for at er oppdatert. Det at alle spørsmål og informasjon i Kaiku er spesifikt for hver enkelt kreftbehandling, baseres på studier og internasjonale anbefalinger var avgjørende for at Nordlandssykehuset tok verktøyet i bruk. I tillegg sikrer to norske onkologer at tilbakemeldingene er korrekt oversatt og i henhold til gjeldende anbefalinger.

### Eksempel 4: ANeED

#### Digitalisering av en nasjonal klinisk legemiddelstudie mot demens med Lewylegemer (DLB)

ANeED digital applikasjon, brukerpanel og skylagringsløsning for innsamling av digitale sensordata i kliniske studier: Løsning for innsamling og analyse av digitale sensordata til bruk i kliniske studier utvikla i samarbeid med ATEA og Apple. Løsningen er basert på en egenutviklet digital applikasjon som gir deltakere i kliniske (legemiddel-) studier en påminnelse om å ta studiemedisin, registrerer studiemedisin som er kvittert tatt og som ber deltaker og/eller nærmeste pårørende om daglig rapportering av bivirkninger og fall. Studiesykepleier kan legge inn nye deltakere og pårørende inn i løsningen, og her kan også tider for påminnelser og medisininntak, samt når deltakerne skal gjennomføre ulike tester mellom sykehusbesøk defineres. I tillegg samler løsningen inn en rekke data fra smartklokke med passiv kontinuerlig registrering så lenge studien varer. I tillegg brukes sensorer som samler inn søvndata, gange- og bevegelsesdata og EEG. Brukergrensesnitt er utviklet i samarbeid med brukere og pårørende. Alle data lagres hos Helse-Vest IKT sin skylagringsløsning. Løsningen kan være aktuell også for andre kliniske studier som skal samle inn digitale sensordata.

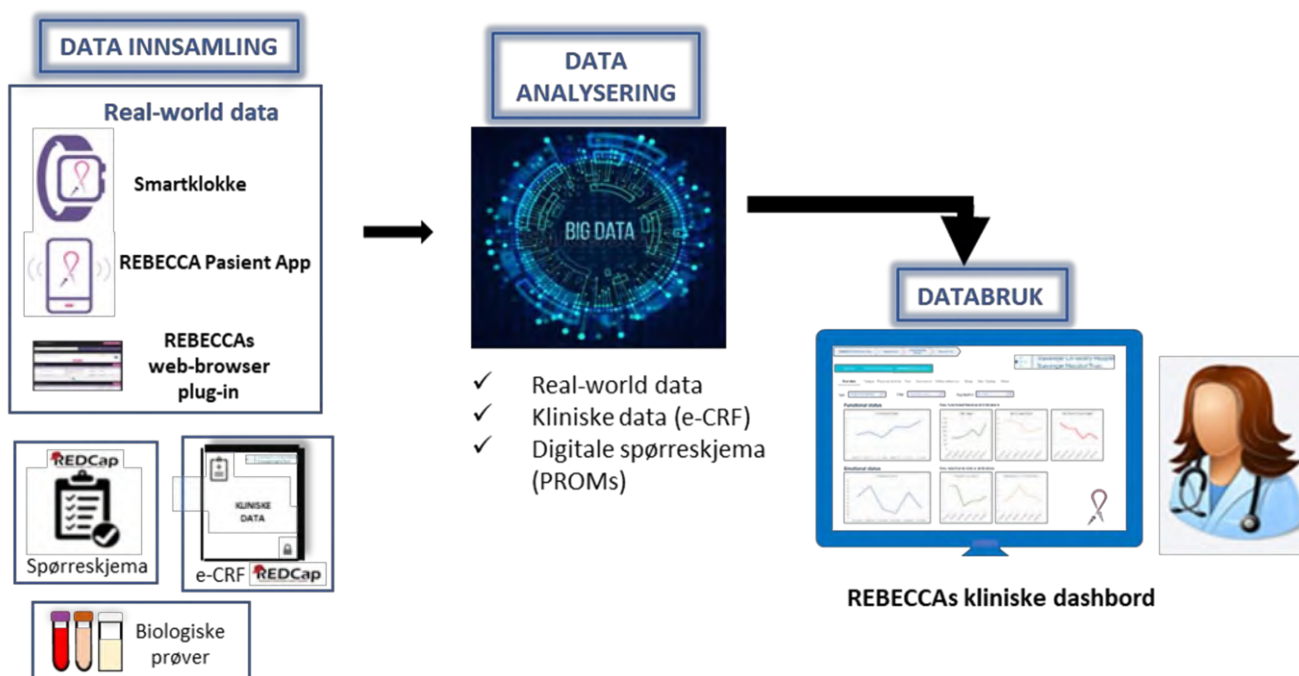


Apple smartklokke og ANeED digital app på iPhone

## Eksempel 5: REBECCA

Personlig oppfølging av kroniske lidelse gjennom stordataintegrasjon fra ulike kilder (sensorer, biologiske prøvesvar, spørreskjema, livsstilsdata, digitale samtykker mm)

I EU studien REBECCA, med tittel **RE**search on **BrE**ast **C**ancer induced chronic conditions supported by **C**ausal **A**nalysis of multi-source data, er det overordnede målet å utnytte potensialet til «real-world data» for å fremme klinisk forskning på komplekse kroniske sykdommer. Studien omfatter monitorering av livskvalitet hos brystkreftpasienter med senbivirkninger som fatigue, polyneuropati og osteoporose ved innsamling av data gjennom en smartklokke, mobilapplikasjon og løsning for nettleser. Dataene som samles inn omfatter digitale livsstilsdata, svar fra digitale spørreskjema, kliniske data (via REDCap), bakgrunnsdata og biologiske prøvesvar gjennom skriftlige og elektroniske samtykker fra aktuelle pasienter. Dataene som samles inn sammenstilles, analyseres og aggregeres ved bruk av kunstig intelligens. Dette gir innblikk i pasientenes fysiske og emosjonelle fungering i dagliglivet. Behandlende lege får innsyn i verdiene gjennom et «klinisk dashboard» og kan bruke informasjonen til å tilby pasientene en mer omfattende og personlig oppfølging (presisjonsbehandling). Dataene samles inn gjennom sju kliniske studier, hvor tre av studiene skal gjennomføres ved Stavanger Universitetssykehus (SUS). REBECCA koordineres av Aristotle University of Thessaloniki (AUTH) i Hellas, og inkluderer 11 partnere samt brukermedvirkere fra brystkreftforeningen Amazona i Stockholm.





## 8. Implementering av desentraliserte kliniske studier

I det følgende gjennomgås status og muligheter for implementering av desentraliserte kliniske studier i Norge, fokusert på tre hovedkategorier: i) teknologi og e-Infrastruktur, ii) desentralisert distribusjon av legemidler og innsamling av desentraliserte biologiske prøver, iii) desentralisert inklusjon og oppfølging i kliniske behandlingsstudier gjennom økt deltakelse ved flere institusjoner. Sammenstillingen kan være grunnlag for utarbeidelse av nasjonale sjekklister over tilgjengelig teknologier og løsninger.

### 8.1 Teknologi og e-Infrastruktur

#### Digital samtykkeløsning

Informasjon om kliniske behandlingsstudier som er åpne for pasientinkludering er tilgjengelig gjennom den digitale HelseNorge.no-plattformen som allerede brukes for kommunikasjon mellom helsetjeneste og enkeltpersoner for blant annet resultater på prøvesvar. Oversikten over studier er per i dag ikke komplett. En digital samtykkeløsning på samme plattform er under utvikling. Den tekniske løsningen for å kommunisere samtykker til den enkelte deltaker er etablert, men grensesnittet mot utprøver er fremdeles begrenset. Enkelte lokale e-Infrastrukturløsninger håndterer digitalt samtykke, men den nasjonale løsningen vil være standarden når denne er etablert. Også for en digital løsning må det forsikres om at deltaker har fått tilstrekkelig informasjon til å kunne gjøre en overveid beslutning om å delta i studien. Muntlig informasjon om studien vil også gis til potensielle deltakere gjennom behandlende lege.

#### Pasientrapporterte data (ePRO) og elektroniske rapporter (eCRF)

Flere digitale løsninger for innsamling av pasientrapporterte data er etablert blant annet gjennom dedikerte fagsystemer, HelseNorge.no, Checkware og REDCap. Når det gjelder eCRF'er er det Viedoc og REDCap-løsningene som benyttes mest hyppig, men det er verdt å bemerke at personvernombudene vurderer disse løsningene ulikt ved de ulike institusjonene, og en nasjonal samordning ville vært svært gunstig. Norge har over 50 nasjonale medisinske kvalitetsregistre hvor tilrettelegging for elektronisk innregistrering fra deltaker og automatisk datafangst fra de kliniske systemene er sentralt.

#### Avstands- og hjemmeoppfølging, inkl. sensorteknologi

Utviklingen av tekniske løsninger og de samtidige smittevernsutfordringene under pandemien har resultert i fremvekst av avstandsoppfølging i klinikk og klinisk forskning. Blant annet hjelpemiddelsentraler bidrar med installasjon og vedlikehold av teknologi for hjemmesykehus/-oppfølging. Det forventes utstrakt bruk av slik teknologi i fremtiden, særlig hos kronisk syke, barn og eldre.

Sensorteknologi, for eksempel for fortløpende glukosemålinger, benyttes allerede i kliniske behandlingsstudier. Det er avgjørende at teknologi ikke påvirker resultatene. Vurderinger knyttet til personvern, pasient- og datasikkerhet må gjøres før oppstart, sammen med tiltak for å sikre funksjonaliteten til teknologien gjennom studien. Bruk av slik teknologi må være spesifisert i studieprotokoll og i pasientinformasjon/informert samtykkeskjema til deltaker.

Teknologikompetanse generelt, og interessen for bruk av teknologi for å overvåke egen helse spesielt, er høy i Norge. Terskelen for å introdusere slike elementer i kliniske behandlingsstudier er dermed forventet å være relativt lav her, og brukerutvalgene er i all hovedsak positive til utviklingen. Dette gjelder særlig om teknologien utleveres av behandlende foretak, i stedet for fra kanskje en uavhengig tredjepartsleverandør, noe som forutsetter at IKT leverandører og medisinsk-teknisk utstyrsavdelinger prioriterer tilrettelegging for bruk.

Forutsatt at det er spesifisert i studieprotokoll, og denne godkjennes av regulatoriske myndigheter, vil oppgaver knyttet til studien også kunne utføres av kvalifisert helsepersonell også hjemme hos pasientene.

### **Monitorering og verifikasjon av kilde-data**

Fremdeles gjennomføres monitorering i legemiddelstudier med stedlig tilstedeværelse på hvert studiested. Det nasjonale forskningsstøttenettverket NorCRIN har bidratt til standardisering av prosedyrer og praksis for monitorering nasjonalt. I fornyelsen av systemene som håndterer elektroniske pasientjournaler vil tekniske løsninger for avstandsmonitorering og verifikasjon av kilde-data bli (og dels er) etablert, men regulatoriske myndigheter må vurdere om slike løsninger kan tas i bruk. Det bør også vurderes om monitorering bør være krav i andre kliniske behandlingsstudier med høy risiko, og ikke bare i legemiddelstudier som i dag.

### **Datasikkerhet, sky-løsninger og sanntidsdatainnsamling**

Dersom et deltakende studiested har gjort tilfredsstillende risiko- og personvernkonsekvensvurderinger av teknologisk løsning for sanntidsinnsamling av data (for eksempel gjennom REDCap) vil disse kunne brukes i kliniske behandlingsstudier. Skybaserte tjenester som tilfredsstillende tilsvarende krav er også etablert som løsning i noen pågående studier. Datafangst vil typisk være tilbake til servere kontrollert av spesialisthelsetjenesten (direkte eller gjennom en leverandøravtale med spesialisthelsetjenesten). Bruk av distribuert (hjemme-hos) datalagring er lite eller ikke brukt.

## **8.2 Legemidler og prøvetaking i desentraliserte kliniske studier**

### **Utlevering av studiemedisin utenfor studiesenter**

I studier hvor markedsført legemiddel benyttes som studiemedisin kan denne forskrives på resept og hentes av studiedeltager på sitt lokale apotek. Eventuell studiespesifikk merking kan skrives på apotekets etikett. Deltagere i kliniske studier skal ikke ha utgifter til studiemedisin, slik at det må avtales en refusjon av eventuelle utlegg deltager har hatt. Det finnes også ordninger knyttet til hjemmesykepleie eller ambulerende forskningsstøttet team for utlevering av medisiner og annen oppfølging hjemme hos pasienten.

For ikke markedsført preparat som er pakket spesifikt for en studie, eller markedsført preparat som leveres for eksempel direkte fra et firma, kan et sykehusapotek stå for eventuell import fra EØS-området og videre distribusjon til andre apotek. Uthenting av disse legemidlene krever avtale med det enkelte apotek.

Utlevering av studiemedisin til deltaker gjøres likevel ofte på studiesenter, da det er enklere for deltager. For preparater i studier med lav risiko bør det vurderes om disse også kan distribueres til deltaker uten at vedkommende må reise til studiesenter, også for preparater uten markedsføringstillatelse. Legemiddelverket åpnet for dette under Covid-19 pandemien forutsatt at legemiddelet leveres direkte hjemme hos pasienten og ikke i en postkasse. Slik direkte forsendelse må p.t. søkes Legemiddelverket for den enkelte studie.

### **Innsamling av biologiske prøver utenfor studiesenter**

I helseforetakene er det etablert nasjonale infrastrukturer for håndtering av biologiske prøver. Transport av eksterne biologiske prøver til disse er ikke godt etablert, men det har nok forekommet for eksempel i forbindelse med innsamling av prøver under pandemien. Unntaksvis kan prøver ha blitt håndtert av studiesykepleier på hjemmebesøk, men da kun om dette på forhånd har vært spesifisert i studieprotokoll og informert samtykke. Grunnen til at dette ikke er etablert mer permanent antas å være begrenset etterspørsel og den økte risiko for redusert kvalitet av prøven sammenlignet med prøvetaking på studiested.



## 8.3 Desentralisert oppgavedeling

### 8.3.1. Modeller

Desentralisering av oppgaver i kliniske behandlingsstudier innebærer at flere institusjoner (i spesialisthelsetjenesten) deler på oppgavene i den aktuelle studien. Dette kan organiseres gjennom multisenterstudier der hvert foretak har avtale med sponsor (Eksempel 6) eller gjennom at ett senter knytter til seg et eller flere satellittsentre og deler oppgaver i studien med disse gjennom et forenklet avtaleverk (Eksempel 7 og 8). Studier med satellitter trenger ikke å være del av en multisenterstudie, men kan kjøre en studie alene, for eksempel i akademiske studier. Multisenterstudier er regulert i dagens lovgivning, som i Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning § 6 for legemiddelstudier.

#### Eksempel 6: Nasjonalt samarbeid med industrien om utprøvende legemiddelstudier innen kreft

Impress-Norway er en nasjonal multisenterstudie der alle sykehus med kreftavdeling deltar. Studien er aktuell for pasienter med avansert kreftsykdom, som ikke lenger har nytte av standard behandling. Gjennom studien får pasienter kreftcellene sine analysert med utvidet molekylær diagnostikk (>500 gener) for å undersøke om pasienten kan ha nytte av behandling i IMPRESS-Norway eller i en annen klinisk studie. Studiepasientene får også diagnostikk gjennom analyse av sirkulerende tumorDNA i blodprøver.

IMPRESS-Norway har samarbeid med mange legemiddelfirma, som gir medikamenter til studien, i tillegg til en viss sum (5 000 euro) per pasient i behandling med deres legemiddel. Disse pengene går til det sykehuset som har pasienten i behandling. Legemidlene som benyttes er godkjente legemidler som brukes utenfor sin markedsføringstillatelse (utenfor indikasjon). Dette betyr at det er medikamenter med kjent bivirkningsprofil, og mange av dem er godt kjent på sykehusene. Det samles inn svulstvev og blodprøver fra pasientene, og målet er å identifisere molekylære årsaker til hvorfor noen pasienter har god nytte av behandling, mens andre ikke har det.

Studien startet inklusjon i april 2021, og hadde da tilgang til 8 legemidler. Nå er 20 legemidler tilgjengelige i studien, og det forventes 4 legemidler til i løpet av de kommende månedene.

18 sykehus deltar i studien, som inkluderer de 17 helseforetakene med kreftavdeling og Lovisenberg sykehus. Per 9. november 2022 var 628 pasienter inkludert og fått tilbud om molekylær screening. Av pasienter som har fått fullført den molekylære screeningen, har 24 % fått tilbud om behandling i IMPRESS Norway, dvs. at det ble funnet molekylære forandringer i svulsten som matcher noen av legemidlene tilgjengelig i studien. 1-2 % av pasientene har fått tilbud om behandling i en annen pågående klinisk studie i Norge, og rundt 10 % har fått en behandlingsmulighet i såkalte «early access»-program. Noen pasienter har også fått endret sin diagnose på bakgrunn av denne utvidete diagnostikken. I sum har altså ca. 1/3 av pasientene fått tilgang på en ny behandlingslinje gjennom studien, etter at de eksisterende behandlingslinjene er uttømt. De resterende 2/3 av pasientene går tilbake til standard behandling og oppfølging, og vet at man har gjort det man kunne for å finne eventuelle genforandringer som kunne ha betydning for behandlingsforløpet.

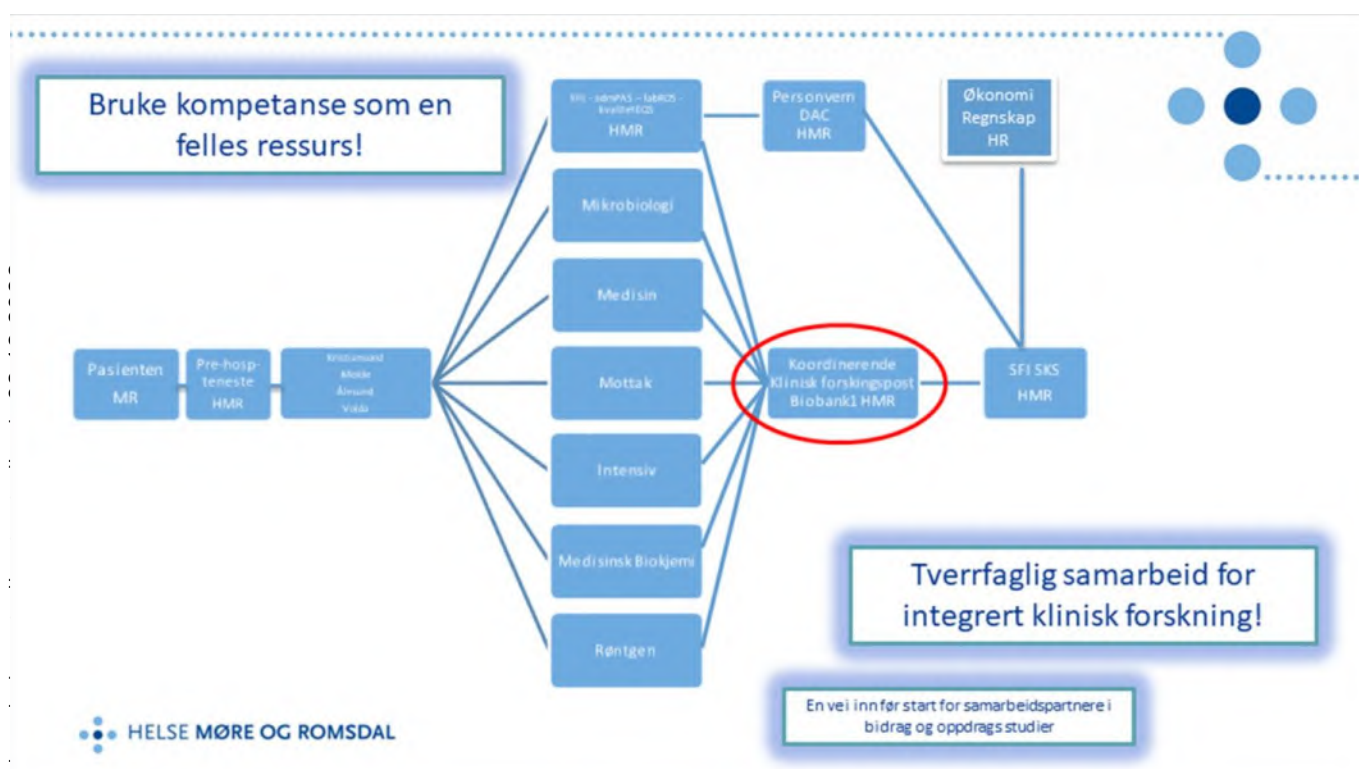
Det primære endepunktet i studien er om pasientene har klinisk nytte etter 16 ukers behandling. Det er foreløpig få pasienter, men til nå har ca. 45 % hatt klinisk nytte av behandlingen etter 16 ukers behandling. Dette samsvarer godt med hva andre tilsvarende studier finner.

## Eksempel 7: Når ordinært behandlingsforløp er studieprotokoll Forskningscenter med satellittsentre

Studien «Alltogether» inkluderer ALL-pasienter ved Oslo universitetssykehus (OUS). Disse pasientene har til vanlig et behandlingsforløp der mesteparten av behandlingen foregår ved OUS, men enkelte behandlinger gjennomføres ved andre lokale helseforetak. I den aktuelle studien avviker studieprotokoll lite fra ordinært behandlingsforløp. Det er derfor ønskelig både fra OUS sin side og fra andre lokale helseforetak sin side at pasientene kan få utvalgte behandlinger knyttet til studien lokalt. Dette vil spare pasienten for unødvendige reiser, og gi flere pasienter tilgang til utprøvende behandling. I den aktuelle studien er samarbeidet formalisert i form av en samarbeidsavtale som regulerer ansvar og oppgaver mellom partene.

## Eksempel 8: Desentralisert samarbeid med/mellom sykehus i Helse Møre og Romsdal

1. Indremedisinske behandlingsstudier der Haukeland universitetssykehus er hovedsenter, inkluderer pasienter, og påfølgende visitter gjennomført på Ålesund sjukehus, Helse Møre og Romsdal, med besøk til hovedsenter sterkt redusert. Muliggjort ved hjelp av satellitt modell mellom sponsor, hovedsenter og lokalt senter. Muliggjør tilbudet til pasienten ved lokal institusjon, som ved hjelp av dette både får frekvent oppfølging av sin lokalebehandler og innimellom av behandler på universitetsklinikk. Økt kontakt mellom institusjonenes sitt personell - fag- og forskningsstøtte personell.
2. Farmakologisk multisenterstudie for medikamenter som brukes av personer som har gjennomført «gastric bypass» for fedme. Satellitt senter inkluderer pasienter og utfører spesifikke oppgaver som å ta PK-prøver og preanalytisk prøvebehandling for hovedsenter/-utprøver.
3. Multisenter akuttstudie – i pandemi eller ikke - lokal koordinerende enhet avtale med nasjonalkoordinerende enhet. Lokal koordinerende enhet involverer alle deler av foretak for å gjennomføre den klinisk akuttstudie desentralisert i foretak.



AVT

Kliniske studier som inkluderer ett eller flere helseforetak organiseres i dag primært som multisenterstudier. Helt avgjørende i multisenterstudier er at hvert foretak følger samme protokoll i gjennomføringen av studien. Hvert senter har status som forskningsansvarlig institusjon, men det er også ett senter som er koordinerende forskningsansvarlig institusjon og har hovedansvaret for studien. Det er en prosjektleder ved koordinerende forskningsansvarlig institusjon som har ansvar for den kontinuerlige oppfølgingen av prosjektet, og for å koordinere aktivitetene i prosjektet. Dette innebærer blant annet å følge med på, og sikre, at forskningen utføres i tråd med protokollen og med kravene i lov og forskrift. Det ligger altså et stort ansvar på koordinerende forskningsansvarlig institusjon selv om forskningen er organisert i et multisenter.

Multisenterstudier vil i de fleste studier være en god modell. Den relativt homogene helsetjenesten og spredte populasjonen i Norge gjør det imidlertid også mulig at et senter kan finne det hensiktsmessig å knytte til seg satellittsentre som kan bidra i å utføre deler av oppgavene i en studie. Målet med satellittmodellen er å legge til rette for økt oppgavedeling. For noen internasjonale multisenterstudier ønsker sponsor bare å etablere ett senter i hvert land, noe som kan være utfordrende i Norge, spesielt med tanke på at pasientgrunnlaget er lite og spredt. Her kan en satellittmodell være en god løsning. Videre antas at når arbeidet med kliniske behandlingsstudier involverer flere institusjoner vil det være en katalysator for økt samarbeid og kompetanseoverføring, og ikke minst vil flere pasienter få tilgang til utprøvende behandling fortrinnsvis på nærmeste sykehus.

Der ulike juridiske enheter skal samarbeide om forskningen, må roller og ansvar tydeliggjøres og reguleres gjennom avtaler. Arbeidsgruppen har tilpasset en mal opprinnelig utviklet av forskningsstøttenettverket NorCRIN for bruk som mal i studier med satellitter som deler på oppgaver i kliniske behandlingsstudier (Vedlegg – mal for avtale for satellittmodell). Malen må tilpasses for det enkelte tilfelle og forhandles for de konkrete forhold i avtalen for den aktuelle studien. Det vises til mal for multisenterstudier som er tilgjengelig på NorCRIN sine hjemmesider ([norcrin.no](http://norcrin.no)), og som kan tilpasses den enkelte studie for desentraliserte kliniske studier der teknologi benyttes i datainnsamling mm.

En studie med satellittsentre kjennetegnes ved at:

- En institusjon har avtale med sponsor. Sponsor kan da være et legemiddelfirma, sykehus eller annen institusjon. Det må i avtalen med sponsor fremgå hvilke foretak som potensielt bidrar med å løse oppgaver i studien gjennom en satellittavtale. Dette bør også fremgå av studieprotokollen eller tillegg til denne.
- En institusjon må avklare om et eller flere sykehus kan delta som satellitter i en studie. Her inngår spørsmål om det potensielle satellittsenteret har det nødvendige pasientgrunnlag og de nødvendige ressursene som utstyr og personell og kompetanse.
- En institusjon må inngå avtaler med andre sentre (satellitter) og har ansvar for den samlede innsamling av data i den desentraliserte oppfølgingen. Det kan reguleres i avtale at data overføres direkte fra satellitter til sponsor eller at dette gjøres via hovedsenteret. Forskningsansvaret som tilligger institusjonen som knytter til seg satellitter kan ikke delegeres, men oppgaver i studien kan delegeres. Ansvar for pasientbehandlingen ligger i hver institusjon, enten dette er satellittsenter eller ikke. Her kan det være behov for en oppdatert lovgivning for hvordan en slik ansvarsdeling skal forstås.
- Institusjonen som har satellittsentre vil ha ansvar for en overordnet oversikt over aktivitetene i den desentraliserte forgreningen av studien, det være seg antall pasienter som inkluderes, kommunikasjon om eventuelle endringer i protokoll mm.
- Institusjonen som har satellittsentre vil ha et særlig ansvar for å dele informasjon fra/til sponsor og fra/til satellittsenter. Et eksempel av særlig viktighet er eventuelle oppdatering eller endringer i studieprotokoll. Satellittsenter kan være andre foretak.
- Økonomisk kompensasjon for utgifter i studier må kompenseres gjennom ekstern finansiering eller andre virkemidler (slik som spesialisthelsetjenestens refusjonsordninger for standardbehandling eller ordninger for innsatsstyrt finansiering (ISF)) der oppgavene løses. Ved ekstern finansiering forhandles økonomisk kompensasjon for det totale arbeidet i studien mellom deltakende sentre og sponsor i en multisenterstudier. Dersom et senter knytter til seg satellitter, vil avtaler om økonomisk kompensasjon være mellom dette senteret og satellittene som deler på oppgavene, ikke mellom satellitter og sponsor.

- Tekniske løsninger som benyttes for datainnsamling og oppfølging må være evaluert og godkjent for bruk i studien tilsvarende annen bruk av medisinsk-teknisk utstyr, og i tråd med beskrivelser i informert samtykke. Satellittsenteret og institusjonen som har satellittsentre må være trygg på logistikk og teknologi knyttet til studien.
- Ved bruk av desentraliserte element eller satellittsenter i en studie, vil det være helt sentralt at pasienten kjenner seg ivaretatt. Deltagelse i kliniske studier vil være en ukjent opplevelse for mange pasienter, og det er derfor avgjørende at pasienten får god informasjon om hvor man kan henvende seg med spørsmål om studien, om behandlingen, med melding om eventuelle bivirkninger eller andre studierelaterte spørsmål.

## Roller og ansvar

Roller og ansvar for multisenterstudier og studier med satellittsentre involverer flere forskningsansvarlige institusjoner. En fare kan da være uklare ansvarsfordeling og roller i prosjektet. Derfor må roller og ansvar for oppstart tydelig fordeles i den enkelte studien. Ved oppgavedeling i en satellittmodell vil behovet for å avtale roller og ansvar være enda større.

Arbeidsgruppen oppfatter at lovverket som regulerer kliniske studier er komplekst blant annet fordi ulike behandlingsstudier faller inn under ulike retningslinjer (eksempelvis GCP for legemiddelstudier) og forordninger/forskrifter (Helseforskningsloven, EU forordning 536/2014 som erstatter EU-direktiv 2001/20/EC, Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker, EU forordning no. 2017/745 om medisinsk utstyr (MDR) og EU forordning no. 2017/746 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr (IVDR)). Det er også behov for regelverk knyttet til utprøving som ikke har alminnelig REK-godkjenning og forholdet til helseforskningsloven. Roller i kliniske behandlingsstudier er i endring, for eksempel overgang til ny forordning i legemiddelstudier. Arbeidsgruppen anbefaler konkret at kliniske behandlingsstudier med høy risiko, eksempelvis kirurgi, bør monitoreres tilsvarende etablerte krav i legemiddelstudier.

Det en målsetning om integrasjon av forskning i den kliniske hverdagen og at flere kliniske behandlingsstudier skal etableres og dermed mer helsepersonell involvert. Det er helt nødvendig at forholdet mellom studiepersonell og forskningsansvarlige institusjoners roller og ansvar er tydelig. Gjennom desentraliserte kliniske studier skal oppgaver i kliniske behandlingsstudier flyttes nærmere pasienten, med oppgavedeling mellom foretak, utlevering av legemidler lokalt og potensielt med direkte oppfølging av pasienten hjemme gjennom teknologi. Tydeliggjøring av ansvar i alle ledd vil være helt sentralt.

Studiedeltakere i kliniske behandlingsstudier er samtidig pasienter som mottar helsehjelp i spesialisthelsetjenesten. Dette betyr at deres forhold til helsevesenet reguleres av flere, ikke nødvendigvis koordinerte, lover og forskrifter. I den daglige kliniske praksisen, som først og fremst er regulert av lov om spesialisthelsetjenesten, har flere foretak ofte ansvar for ulike deler av pasientens behandlingsoppfølging, ikke ulikt modellen som skisseres for studier med satellittsentre. Forskningsaspektet av pasientens forløp er imidlertid regulert i andre lover, slik som helseforskningsloven, forskningsetikkloven, forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker med flere.

Forordningen for legemiddelutprøvinger (536/2014), forordningen for medisinsk utstyr (2017/745) og forordningen for diagnostiske tester (2017/746) er EU forordninger som nylig trådte i kraft. Disse forordningene er direkte implementert i norsk lov. Arbeidsgruppen ønsker likevel å anbefale at det vurderes en gjennomgang for om mulig å samle overordnet lovgrunnlag til å kunne gjelde for helseforskning og for rett til helsehjelp. Det bør vurderes om det å bli vurdert for deltakelse i kliniske studier bør være en rettighet for den enkelte, på samme måte som retten til helsehjelp.

## 8.3.2. Felles avtalemaler

Samhandling om kliniske behandlingsstudier mellom ulike norske institusjoner kan etableres på ulike nivåer og ved bruk av ulike virkemiddel som vil kunne utfylle/supplere hverandre:

- 1) gjennom avtale som regulerer ansvar og roller mellom to parter i en studie
- 2) gjennom rammeavtaler mellom to parter og/eller
- 3) gjennom nasjonale forskrifter og lovverk.

### Nivå 1: To-partsavtaler

Arbeidsgruppen anbefaler at Mal for avtale for multisenter (NorCRIN.no) eller Mal for avtale ved desentraliserte oppgaver i kliniske studier (Vedlegg 1) brukes i kliniske studier der det enten er flere studiesteder eller der enkelte oppgaver er lagt til et eller flere satellittsenter. Den vedlagte malen er utarbeidet på engelsk for enklere å inkludere element fra eventuelle overordnede avtaler, slik som gjeldende avtale mellom senteret med satellitter og sponsor.

Spesialisthelsetjenesten i Norge er mer homogent organisert enn i mange andre land, og er derfor godt tilrettelagt for samarbeid om kliniske behandlingsstudier. Prosedyrer for oppsett og gjennomføring av kliniske behandlingsstudier er gjennomgående godt etablert, blant annet forhandling av kontrakter mellom sponsor og utprøver i industrifinansierte studier, økonomi, regulatoriske hensyn, og registrering av bivirkninger. NorCRIN har harmonisert flere av disse prosedyrene nasjonalt.

Sykehusene i Norge samarbeider også i stor grad med andre, som universitets- og høyskolesektoren og kommunehelsetjenesten. Risiko- og sikkerhetsevalueringer (ROS) av teknologiske løsningene, juridiske vurderingene i kontrakt, eller personvernkonsekvensvurderinger (DPIA) er ikke sømløst overførbare på tvers av sektorene per i dag. Nasjonal handlingsplan for kliniske studier peker på mulige tiltak for å øke samhandlingen, inklusive erfaringsoverføring fra forskningsstøttesystemene som er godt etablert i spesialisthelsetjenesten.

De anbefalte avtalemalerne vil kunne brukes i studier på tvers av sektorer, men må tilpasses det enkelte tilfelle og forhandles studie-for-studie. Det vises eksempelvis til felles forskningspost for folkehelseundersøkelser (FHU) ved Universitetet i Bergen i samarbeid med Helse Bergen HF som gode eksempel på samhandling om kliniske studier på tvers av sektorer.

### Nivå 2: Rammeavtaler for standardtjenester

Arbeidsgruppen foreslår også overordnede rammeavtaler for å standardtjenester i gjennomføringen av kliniske studier, for eksempelvis mellom sykehus i en gitt helseregion som er integrert i forhold til løsninger innen pasientjournalssystem, IKT programvare og support, biobanksystem og samarbeid mellom fagmiljø og avdelinger/klinikker på tvers av sykehus.

Elementer for tjenesteytelser som kan avtales gjennom rammeavtaler er bruk av laboratorier, forskningsposter og annen infrastruktur i kliniske studier, roller og ansvar knyttet til pasient og datahåndtering.

Arbeidsgruppen foreslår derfor at det etableres en oversikt over laboratorier og teknisk infrastruktur som kan inngå i studier. Et felles elektronisk system for arkivering av kontrakter og protokoller ville kunne forenkle samhandling. Ettersom protokoller gjerne er strengt konfidensielle, vil det være nødvendig at elektroniske løsninger har brukerstyrt tilgang.

Et godt eksempel på bruk av en desentralisert modell med bruk av rammeavtale er samarbeid med private institusjoner i kliniske studier. Kjøp av radiologitjenester fra private røntgeninstitutter mye brukt i klinisk virksomhet. Radiologiske bilder og beskrivelse av disse er endepunkt for kliniske studier for å bedømme sykdomsutvikling. Situasjonen i dag er at et privat røntgeninstitutt, i tillegg til sykehuset som rekvirerer

undersøkelsene, må inngå avtale direkte med sponsor dersom instituttet skal levere bilder i kliniske studier. En generell tilbakemelding fra legemiddelindustrien er at dette er unødvendig tidkrevende og kompliserer gjennomføringen av kliniske studier i Norge. Det må dermed vurderes om deltakelse inn i kliniske behandlingsstudier bør være et av vurderingspunktene i anbudsprosessene for private røntgeninstitutt.

### **Nivå 3: Lovverk/Forskrift**

Kliniske behandlingsstudier faller inn under helseforskningsloven, forordning 536/2014 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker, EU forordning no. 2017/745 om medisinsk utstyr (MDR) og EU forordning no. 2017/746 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr (IVDR). Samtidig er behandlingen som tilbys gjennom kliniske behandlingsstudier regulert gjennom annen lovgiving (lov om pasientbehandling/rett til helsehjelp). Den utprøvende behandlingen er i noen tilfeller den eneste behandlingen sykdomsrettede behandlingen som er tilgjengelig for noen pasientgrupper. Det bør vurderes om en gjennomgang og deretter harmonisering av det overordnede lovverket vil kunne gi mer sømløs gjennomføring av kliniske behandlingsstudier som en del av pasientbehandlingen der dette er forsvarlig, mer sømløst. Arbeidsgruppen foreslår videre at helse- og omsorgsdepartementet (HOD) vurderer å gi utfyllende forskrifter til relevante bestemmelser i helseforskningsloven der dette vil kunne bidra til å klargjøre rettigheter og plikter for partene i studier.

Det er ikke uvanlig at pasienter gjennomfører sitt behandlingsforløp ved ulike sykehus. Det kan være en pasient som må reise til et større universitetssykehus for et kirurgisk inngrep, motta et utprøvende legemiddel eller avansert strålebehandling – behandling med gammakniv eller protonterapi som nasjonale infrastrukturer er gode eksempler. Det gjelder imidlertid ikke bare fysisk forflytning av pasient mellom foretak, også pasienters data kan håndteres på tvers av foretak for eksempel for sekundærgransking av radiologibilder, ordinære patologiprøver eller overføring av biologisk prøver for sentral gransking i forbindelse med persontilpasset medisin og gentestpaneler. Det finnes allerede en regulering av ansvar og roller i forbindelse med ordinær pasientbehandling. Det burde være mulig å få denne ordningen til også å omfatte pasienters deltakelse i kliniske behandlingsstudier.

### 8.3.3. Implementering

#### Prosedyrer

Institusjonene har interne prosedyrer som regulerer gjennomføring av forskningsprosjekt, figur 3. Prosess for å etablere et nytt deltakende i en multisenterstudie er forenklet vist i figuren. Dersom et foretak i stedet deltar som en satellitt for å løse studieoppgaver i et senter som satellitten er knyttet til, vil prosessen for deltakelse potensielt være enklere fordi prosess rundt kontrakt, budsjettering etc. allerede er på plass.

Ved tilrådning fra personvernombud kan satellittsentre støtte seg til allerede gjennomførte sentrale vurderinger for studien, i tråd med veileder for Normen (avsnitt 3.4.1.3 Personvernkonsekvensvurdering med flere virksomheter):

*Når flere virksomheter skal utføre behandlingsaktiviteter som skal dekkes av samme personvernkonsekvensvurdering, for eksempel en multisenterstudie, er utgangspunktet at hele behandlingen dekkes av en personvernkonsekvensvurdering, som gjennomføres av virksomheten som har dataansvaret.*

I søknader til REK for studiegodkjenning bør en eventuell desentralisering av studieoppgaver gjennom en satellittmodell beskrives. I tillegg må det lages en forenklet avtale mellom senteret som knytter til seg satellitter og hvert av satellittsentrene. For senteret som knytter til seg satellitter vil det ikke være en forenkling i etableringen av studien, men ha opplagte fordeler i deling av oppgaver gjennom studien for eksempel ved at det er enklere for pasienter å delta uavhengig av bosted fordi lokalsykehuset kan ta på seg en større rolle i oppfølgingen. Forenklet deltakelse gjennom satellittmodell er særlig forventet mellom foretak som allerede samarbeider i ordinær behandling.



Fig. 3 Oppstartsprosedyre



## Arbeidsdeling

Hvert studiesenter (institusjon) har ansvar for å følge protokoll i rekruttering, behandling og rapportering uavhengig av om senteret deltar som et senter i en multisenterstudie eller i en satellittmodell. I tillegg anbefales for satellittmodell:

- En nasjonal digital løsning for informerte samtykker er en praktisk forutsetning for å etablere en studie med satellittsentre for å til enhver tid må ha oversikt over studien ved de deltakende satellittforetakene. Prosjektleder vil ha ansvaret og oversikten over all inklusjon og oppfølging av deltakere hos satellittsentre.
- Studieansvaret for pasientene som blir inkludert ved satellittsentrene vil etter helseforskningsloven ligge hos utprøver ved institusjonen som desentraliserer oppgaver gjennom satellittsentre. Lokal utprøver ved satellittsenter må pålegges å dele all nødvendig informasjon med utprøver ved institusjonen som desentraliserer oppgavene. Behandlingsansvaret for hver pasient ligger i hver institusjon enten dette er et senter som fungerer som satellitt eller et senter som knytter til seg satellitter for å desentralisere oppgaver. Modellen med satellittsentre krever dermed god dialog mellom helsepersonell ved de involverte institusjonene og institusjonene seg imellom. Dersom samarbeidet om oppgavedeling utsetter pasienten for unødig risiko eller forringer kvaliteten i studien må arbeidet stoppes umiddelbart. Dette forutsetter at risiko for pasienten og kvalitet i studien følges kontinuerlig og høy grad av transparens og kommunikasjon mellom de involverte institusjonene.
- En nasjonal løsning for koding av nøkler for av-identifisering av deltakere er en forutsetning for at ikke flere pasienter kodes til samme ID. Dette er typisk løst i studier initiert av industri gjennom deres portaler, men altså ikke for andre type studie eller alle samarbeid med helsenæringen om kliniske behandlingsstudier.
- En nasjonal løsning for ontologier for strukturert, utvetydig innsamling av data gjennom felles nomenklatur.
- Utlevering av forskningsdata mellom partene skal skje i overensstemmelse med aktuelle behandlingsgrunnlag, REK godkjenning og godkjent protokoll. Ansvar for innrapportering av data lokalt og sentralt må avklares før oppstart, eksempelvis føring av data i eCRFer, ansvar for overføring av radiologiske bildedata og ansvar for registrering av bivirkninger eller uønskede hendelser/avvik.
- Tydelige prosedyrer og kontaktpunkt for deling av protokoll og eventuelle senere endringer av denne må være klart før oppstart.
- Budsjett for studien skal være avklart på forhånd. Fakturagrunnlag må utarbeides for alle deltakende satellittsentre. Budsjetter er typisk fremforhandlet av hovedstudiesenter, og må tilpasses det enkelte satellittsenteret. Satellittsenteret er selv ansvarlig for å fakturere ut fra aktivitet og fremforhandlet fakturagrunnlag.
- Monitorering kan være nødvendig på satellittsentre for å sikre at de lovpålagte og avtalte plikter ivaretas på tilfredsstillende måte. Monitorering er pålagt i legemiddelstudier.



## Dokumentasjon

I studier med oppgavedeling vil transparens, sporbarhet og dokumentasjon være helt sentralt for å kunne fortløpende holde oversikt og følge opp studien. Som eksempel er det allerede for legemiddelstudier veldefinerte retningslinjer (GCP/EU CTR 536/2014) knyttet til dokumentasjon før, under og arkivering av studier.

### Før oppstart av studien

Alle studiesentre må sikre at alle dokumenter tilknyttet studien er tilgjengelige på studiestedet før oppstart av studien, i tråd med de europeiske retningslinjene for god klinisk praksis (ICH-E6-R2 (EMA)). Dette gjelder informasjon om legemiddelet (eller produktet/prosedyren) som skal testes ut i studien, signert studieprotokoll med vedlegg, skjema for informert samtykke som skal benyttes i studien (evt. annen informasjon knyttet til rekruttering av deltakere eller informasjonen deltakere mottar), dokumentasjon av eventuelle økonomiske godtgjørelser/avtaler, informasjon om pasientskadeerstatning eller forsikring dersom det er særskilte forhold knyttet til dette, sponsorkontrakt, dokumentasjon av etiske godkjenninger og eventuelle andre regulatoriske myndigheter, dokumentert kompetanse og opplæringsplaner av studiepersonell, dokumentere tilgang og gjennomføringsevne av alle prosedyrer (medisinske, laboratorier, tekniske), prosedyrer knyttet til produktet som skal testes ut, prosedyrer og gjennomføring av randomisering og monitorering.

### Under gjennomføring av studien

Sentre i multisenterstudier og alle eventuelle satellittsentre må sikre at alle dokumenter tilknyttet studien er tilgjengelige på studiestedet under gjennomføring av studien, i tråd med de europeiske retningslinjene for god klinisk praksis (ICH-E6-R2 (EMA)). Dette gjelder alle dokumenter og revisjoner eller oppdateringer av dokumentene som er tilgjengelige før oppstart av studien. Det gjelder også dokumentasjon av kompetanse og opplæring av nytt studiepersonell som kommer til i løpet av studien. Videre må alle hendelser som er relevante for studien dokumenteres fortløpende lokalt, slik som uenigheter, avvik fra protokoll, utilsiktede henvendelser mm. Signerte informerte samtykker som samles inn fortløpende som del av studien må oppbevares i henhold til protokoll (og GCP) og innhentes før deltaker går inn i studien. Rekrutteringslogg må holdes oppdatert. Hvert senter (multisenter eller satellittsenter) må kunne dokumentere eksistensen av studiedeltaker og medisinsk historie relevant for studien og ivareta integriteten til dataene som samles i studien. Dette gjelder også CRF og eventuelle rettinger som gjøres i CRFer. Alle henvendelser til sponsor, eventuelle løpende etiske gjennomganger, monitorering eller bidrag i årsrapporter/publikasjoner må dokumenteres. Dette gjelder hvert senter i en multisenterstudie og hovedutprøver i en satellittsenterstudie. Det er likevel nødvendig at hvert satellittsenter dokumenterer alt, slik at hovedutprøver enkelt kan samle informasjonen. Det er kun institusjonen i en satellittsenterstudie som vil ha kontakt med eksterne parter (sponsor, etikk, monitorering etc.) på vegne av studien.

### Etter fullført studie

Sentre i multisenterstudier og alle eventuelle satellittsentre må sikre at alle dokumenter tilknyttet studien er tilgjengelige på studiestedet etter avslutning av studien, i tråd med de europeiske retningslinjene for god klinisk praksis (ICH-E6-R2(EMA)). Dette gjelder all dokumentasjon som tilgjengelig før oppstart og under gjennomføring av studien. I tillegg skal dokumentasjon av bruk av studiemedisin i henhold til protokoll dokumenteres og være tilgjengelig, sammen med dokumentasjon om hvordan håndtering av resterende studiemedisin (returnering til sponsor eller lokal destruering) er foregått.

# Vedlegg 1:

Mal for avtale ved desentraliserte oppgaver i kliniske studier

## **Informasjon til den som skal benytte seg av denne malen:**

1. Denne avtalemalen bygger på et arbeidsdokumentet fra jusgruppen i NorCRIN og tilpasset av arbeidsgruppen til å kunne brukes ved desentraliserte oppgaver i kliniske studier.
2. Ved bruk av denne avtalemalen, fylles ut informasjon i alle markerte, grå felt og disse fjernes fra teksten.
3. Dersom det ikke vedlegges et eget budsjett for Studien, kan fordeling av utgifter og finansiering spesifiseres under avtalens pkt. 6.
4. Alle aktuelle vedlegg for denne avtalen listes opp under pkt. 13. De som ikke er aktuelle strykes.
5. Om ønskelig kan institusjonenes logoer settes i øverste høyre og venstre hjørne på side 1.
6. Fjern denne tekstboksen med veiledningstekst, før underskrift av avtalen.

Avtalemalen må tilpasses den enkelte studien og kan ikke brukes som den er. Formålet med å inngå avtale i forbindelse med gjennomføring av desentralisering av oppgaver i en kliniske studier, er å regulere partenes ansvar, roller og rettigheter i forbindelse med gjennomføringen av studien. Avtalen skal sikre tilgang til alle studiesenters kildedata/ dokumenter og rapporter, samt tilrettelegge for auditering og inspeksjoner. Avtalen skal også spesifisere hvordan de studierelaterte oppgavene blir fordelt.

Malen skal sikre at studien gjennomføres og dokumenteres i henhold til nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP).

Instructions are in red. Suggested text is blue  
Delete all coloured text from the completed document

## AGREEMENT on Transfer of Clinical Trial Tasks by and between

[LOCAL HOSPITAL] (“**Satellite Site**”), vat number: [NUMBER]  
[Address][Post code City]  
[Country]

and

[HOSPITAL / MAIN SITE], (“**Institution**”), vat number: [NUMBER]  
[Address][Post code City]  
[Country]

also referred to individually as “Party” and collectively as “Parties», regarding **FULL TITLE OF THE TRIAL AND PROTOCOL NUMBER.**

### 1 Objective and Background

- 1.1. The objective of this agreement (“**Agreement**”) is to regulate the Parties’ rights and obligations regarding the decentralised tasks in the clinical trial “**NAME**” under protocol **PROTOCOL** (“**Trial**”).
- 1.2. Satellite Site ensures it has the appropriate facilities and personnel necessary to conduct the Trial in accordance with this Agreement. Satellite Site aims to participate in the Trial. A Responsible Person is appointed at Satellite Site. The Institution has entered into a clinical trial agreement with the sponsor for the Trial, **XXX** and for the Trial to be performed at Institution by **NAME**, acting as Principal Investigator (“**Principal Investigator**”). The Trial will use **INSERT** as an investigational product (“**IMP**”). Satellite Site will aim to include **XXX** participants in the trial (“**Trial Subjects**”). Up to **XXX** Trial Subjects can be expected to have tasks transferred to the Satellite Site.
- 1.3. The Trial is expected to end at: **XXXXX**.
- 1.4. Institution shall have the overall responsibility for the conduct of the Trial at Institution and Satellite Site. The Principal Investigator is responsible, on behalf of Institution, to provide medical care and to ensure the well-being of the Trial Subjects throughout the Trial.
- 1.5. The Agreement shall ensure that the Trial is carried out in accordance with applicable laws, regulations, guidelines, and codes of conduct, hereunder Good Clinical Practice (GCP), forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker, and the Clinical Trial Regulation (Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use (“**Clinical Trial Regulation**”).
- 1.6. The Trial has received the necessary regulatory and ethical approvals to initiate. The Trial has the following EU CT case number: **XXX**.

### 2. Conduct of the Trial

- 2.1. The Parties shall perform the Trial in accordance with the Clinical Trial Regulation, the latest version of Declaration of Helsinki and with the principles of good clinical practice as laid down by the ICH topic E6 (R2): Good Clinical Practice and in accordance with all applicable national regulations and all terms and conditions of this Agreement.

- 2.2. Institution and Principal Investigator are responsible for ensuring that the Trial is conducted in accordance with the current protocol and any amendments to the protocol, only after all necessary legal and regulatory approvals have been granted including, without limitation, and strictly in accordance with the terms of any such approvals.
- 2.3. The Trial is organised as a **multi-Institution trial / decentralised trial** and **specify sponsor institution** is the sponsor of the Trial (“**Sponsor**”).
- 2.4. The Trial Site is the location(s) where trial-related activities are actually conducted. Satellite Site performs tasks on behalf of Institution.

### 3. Contact Information

Principal Investigator at Institution is: **Specify name and institution affiliation**

Contact details: **Specify address, phone, email**

Responsible Person at Satellite Site **Specify name and institution affiliation**

Contact details: **Specify address, phone, email**

### 4. Main Responsibilities of the Parties

#### 4.1. Institution and Principal Investigator Responsibilities

4.2. The Principal Investigator is responsible for the daily conduct of the Trial and that tasks delegated to the Satellite Site are taken care of, including ensuring the Trial is conducted according to the agreement with Sponsor.

4.3. The Principal Investigator is responsible for training the Responsible Person at the Trial Site. Training shall be documented.

#### 4.4. Satellite Site and Responsible Person at Satellite Site Responsibilities:

4.4.1 The Responsible Person at the Satellite Site shall ensure that:

- **Specify procedure if applicable**

4.4.2 The Satellite Site is responsible for providing the following documentation:

- **Specify procedure if applicable**

#### 4.5. Investigational Medicinal Product (IMP):

4.5.1. Sponsor will provide the Institution, who will provide Trial Site, with the required quantities of the IMP for the sole purpose of conducting the Trial and all current and relevant information regarding the IMP. IMP should be imported by the local pharmacy appointed by Trial Site.

4.5.2 Sponsor will provide the Institution, who will provide Trial Site, with the required quantities of the IMP for the sole purpose of conducting the Trial and all current and relevant information regarding the IMP.

4.5.3 Satellite Site shall handle and store the IMP in accordance with the protocol, written instructions provided by Sponsor, and all applicable laws and regulations.

4.5.4 All unused, partially used, and expired IMP or other trial drug or placebos, shall be destroyed in accordance with procedures by Trial Site.

### 5. Data and material management and processing

5.4. The Parties will comply with all applicable legislation including without limitation, the General Data Protection Regulation (EU) 2016/679 (GDPR) (“**Data Protection Legislation**”). The Sponsor is data controller of Trial Subject and Trial staff personal data collected and obtained by the Satellite Site and sent

to Sponsor (“Data”). This Agreement shall regulate the data processing of Data by Trial Site in accordance with Article 28 number 3 of the GDPR. Trial Site will remain as data controller of personal data Trial Site processes for its own purposes, including, but not limited to, providing health services in accordance with the national legislation regarding processing of personal health data.

- 5.5. In the performance of the conduct of the Trial and any obligation under this Agreement, Trial Site shall process personal data in strict compliance with this Agreement, the protocol and Institution’s written instructions. The processing includes processing of the following categories of data subjects: Trial Subjects and Trial staff. The following categories of personal data will be processed: **FILL IN RELEVANT CATEGORIES OF PERSONAL DATA. EG. GENDER, SEX, AGE, MEDICAL CONDITION, ECT.**
- 5.6. Each Party shall be responsible for ensuring processing of personal data and biological materials in accordance with all applicable laws and the informed consents obtained from Trial Subjects. Trial Site shall promptly comply with any request from the Sponsor or Institution requiring the Trial Site to amend, transfer, or delete Data the Trial Site is processing for the purpose of this Agreement. The Trial Site shall cooperate fully with the Institution and Sponsor in implementing such further measures as Institution and/or Sponsor may reasonably require.
- 5.7. Each Party shall be responsible for maintaining its own and sufficiently quality assured chain of custody to allow traceability and management of the biological materials. Biological materials such as blood samples and biopsy samples may be stored at Trial Site for a shorter period of time during the course of the Trial. Trial Site will follow internal procedures for storage of such material. Trial Site agrees and acknowledges that Sponsor may use the biological materials to conduct secondary research, subject to informed consent and in accordance with applicable laws and requirements.
- 5.8. Principal Investigator shall be responsible for collecting and storing the informed consent forms approved by the Ethics Committee from the Trial Subjects. Trial Site will assist Sponsor in providing all Trial staff at Trial Site with the applicable privacy notice describing the collection, use and disclosure of their personal data.
- 5.9. Transfer of data will be done by **sending a patient summary to the Institution or by entering data in the eCRF and trial data is transferred specify how to specify address. In general patient data should be pseudonymised or anonymised before transfer.**
- 5.10. Acting as data controller for the Data, Sponsor will be responsible for ensuring that the Data is safely delivered through Sponsor’s eCFR, in accordance with the Data Protection Legislation, for delivering data. Institution will immediately notify Trial Site in the event that Sponsor has notified of any security measure failure. In the event that any security measures fails and Trial Site have been notified, shall Trial Site refrain from delivering Data through the eCRF until Sponsor has implemented necessary measures to secure the data transfer.
- 5.11. Trial Site shall immediately notify Institution about any deviation concerning information security and access, both accidental and unauthorised, related to processing of any Data, and assist in limiting the consequences by taking reasonable steps to regain access control and confidentiality.
- 5.12. Sponsor shall notify the relevant supervisory authorities of any personal data breach in accordance with Article 33 of the GDPR. Institution and Trial Site shall assist Sponsor in obtaining information regarding the nature of personal data breach, the categories and numbers of data subjects affected by the data breach and the categories personal data concerned. Institution and Trial Site shall further assist Sponsor in providing information about the likely consequences of personal data breach and measures taken or proposed to be taken to address the personal data breach, including measures to mitigate any adverse effects.
- 5.13. To the extent that any personal data breach requires Sponsor to notify the Trial Subjects pursuant to Article 34 of the GDPR, Trial Site shall provide reasonable assistance to Sponsor, and where possible notify affected data subjects on behalf of the Sponsor.

## 6. Compensation

- 6.4. The following trial related services and costs shall be covered by the Institution: **Specify, e.g. trial drug**

- 6.5. The following trial related services and costs shall be covered by the Trial Site: Specify, e.g. patient travel costs

## 7. Monitoring, Inspection, and Audit

- 7.4. Trial Site shall allow any national regulatory authorities to inspect the Trial on Site and shall promptly notify Sponsor of such inspection and Sponsor shall have the right to be present at any such inspection or regulatory action.
- 7.5. Trial Site will provide a copy to Sponsor and Institution of any subsequent report, recommendations, and measures and steps taken. Trial Site shall also allow any audit by Sponsor.
- 7.6. In case Trial Site is inspected by a regulatory authority under the performance of the Trial, Trial Site will cover the inspection costs, if any.

## 8. Liability, Insurance, and Indemnity

- 8.4. Sponsor shall take out a Trial Drug insurance as required by applicable regulatory requirements. The insurance shall cover compensation to Trial Subjects suffering injury or death or loss caused by the administration of the Trial Drug or any clinical intervention or procedure carried out in accordance with the protocol and legal requirements laid down by regulations where the Trial is conducted.
- 8.5. Each Party shall indemnify and hold harmless the other Party, its agents and employees from any and all duly evidenced liabilities, claims, actions, or suits to the extent caused by its negligence or wrongful acts or omissions; or the negligence or wrongful acts or omissions of its agents or employees pertaining to the activities to be carried out pursuant to the obligations under this Agreement. Each Party shall promptly notify the other in writing of any such complaint, claim or injury relating to any loss subject to this indemnification. Under no circumstances shall any of the Parties be liable for any indirect, special, incidental, punitive, or consequential damages, including, but not limited to, loss of profits.

## 9. Modifications and Deviations

- 9.4. The Principal Investigator shall inform the Responsible Person at the Satellite Site immediately in case of changes to the Protocol, suspected unexpected serious side effects, trial halt or other substantial modifications that may affect this Agreement.
- 9.5. No substantial modifications in the Trial should be implemented before all required approvals are obtained. Safety measures to ensure Trial Subjects safety are exempted.
- 9.6. The Parties should inform each other immediately in case of substantial deviations in trial progress.
- 9.7. In case of substantial deviations concerning this agreement, the agreement should be reviewed and amended if required.
- 9.8. Deviations shall be reported to the Principal Investigator on an ongoing basis.

## 10. Confidentiality

- 10.5. Each Party is obliged to keep confidential the content of this Agreement, the information the Party receives from the other Party for the performance of the Trial and the information the Party receives about the other Party and its business in connection with the Agreement and the implementation of the Agreement ("**Confidential Information**"). One Party shall not disclose Confidential Information without the consent of the other Party, unless:
- 10.5.1. as provided for in this Agreement;
- 10.5.2. such disclosure is required by law; or
- 10.5.3. the relevant Confidential Information is already generally known.
- 10.6. Institution will not disclose or use Confidential Information for any purpose other than for the purpose of conducting the Trial, obtaining any required review of the protocol or its conduct, fulfilling educational

obligations, ensuring proper medical treatment of any subject within the Trial, or in accordance with this Agreement sections 8 and/or 10.

- 10.7. Either Party shall promptly notify the other Party if it receives a legally binding request to disclose Confidential Information, hereunder Data and Results, and shall take reasonable steps to minimise the extent of any such required disclosure.
- 10.8. Each Party shall use at least the same degree of care and security to maintain the Confidential Information confidential as it uses to maintain its own Confidential Information confidential, but always at least a reasonable degree of care. The Parties shall implement technical, physical and organisational safeguards to ensure an adequate level of security appropriate to the risks.
- 10.9. Access to Confidential Information, hereunder Data and Results, shall be limited to persons requiring access on a need to know basis. The Parties shall revoke access authorisations for employees or other individuals working within its entity who no longer need said authorisation to conduct the Trial.
- 10.10. Each Party shall make sure that the Confidential Information, hereunder Data and Results, is protected from unauthorised access. Satellite Site shall promptly notify and assist Sponsor and Institution about any deviation concerning access, both accidental and unauthorised, to the Confidential Information, hereunder Data and Results, and Institution shall take reasonable steps to regain access control and confidentiality.
- 10.11. **Remember to always adjust the terms of confidentiality to comply with the Trial Agreement entered into.**

## 11. Commencement, Term, and Termination

- 11.4. This Agreement takes effect on the date the Agreement has been signed by both Parties and shall continue to regulate the Parties' rights and obligations regarding the Trial until the completion of all Trial activities, or until otherwise terminated as provided for in this Agreement.
- 11.5. This Agreement may be terminated with immediate effect by Institution by written notice to Satellite Site in the case of early termination or pause of the Trial; any technical, administrative cause, or methodological impossibility to pursue the Trial; or due to a contractual breach caused by Institution and its agents, including Satellite Site.
- 11.6. A Party may terminate the Agreement by giving the other Party a written notice about termination at least sixty (60) days prior to the termination.
- 11.7. In the event of a material breach by one Party, due to errors or misconduct, the other Party may terminate the Agreement with immediate effect if the Party causing the contractual breach has not remedied the breach in a satisfying manner within thirty (30) days after receiving a notice identifying the breach and a reasonable remedy.
- 11.8. Compensation for tasks carried out up to termination remain payable.
- 11.9. For the avoidance of doubt, force majeure means any unforeseeable and exceptional event affecting performance of the Agreement, which is outside the control of the Parties, and which cannot be avoided in spite of the efforts which the Parties may reasonably make ("**Force Majeure**").
- 11.10. No Party shall be considered to be in breach of this Agreement if such breach is caused by Force Majeure. Each Party shall notify the other Party of any Force Majeure as soon as possible. If impossibility or delay in fulfilment due to a case of force majeure continues for longer than 90 days, the the wronged Party may automatically terminate the Agreement at any time by written notification sent to the other Party.
- 11.11. Expiration or termination of this Agreement shall not relieve the parties of any obligation accruing prior to such expiration or termination.
- 11.12. Upon expiration or termination of this Agreement, the obligations that by their nature are intended to survive expiration or termination of the Agreement will still apply.
- 11.13.

## 12. General Provisions

- 12.4. No failure or delay of either Party to give notice of any breach or to exercise any right or remedy under this Agreement shall be construed as a waiver of any right or obligation thereof, nor shall it preclude the exercise of any other rights under this Agreement.
- 12.5. A Party may not assign, or purport to assign, or transfer a right or obligation under this Agreement without having first obtained the other Party's prior written consent, which may not be unreasonably withheld or delayed.

- 12.6. The Agreement is governed by the laws of Norway, excluding Norwegian conflict of laws principles providing for the application of laws of any other jurisdiction.
- 12.7. In case of any disputes arising out of or in connection with this Agreement, the Parties shall first seek an amicable resolution. If the Parties do not find an amicable solution, claims can be raised before the agreed venue, INSERT District Court, without restricting any right of appeal.
- 12.8. Each Party warrant and represent to the other it has the full and all right and authority to enter into this Agreement and are unaware of any impediment that would inhibit its ability to perform its obligations hereunder.
- 12.9. (1) This Agreement is made in two original copies. (2) This agreement is signed using electronic signatures.

### 13. Appendices

- 13.4. The appendices to this Agreement, which form an integral part of this Agreement, are the following:  
Approved trial protocol (version no specify, dated specify)  
Template Identification and Enrolment log  
Template Signature log  
Template for Reporting of Serious Adverse Events  
Template IMP Accountability Form
- 13.5. In case of conflict between the terms of this Agreement and the terms of its Appendices the terms of this Agreement shall prevail.

### Signatures

For and on behalf of the Institution (MAIN SITE):

NAME:

TITLE:

DATE:           SIGNATURE:

READ and ACKNOWLEDGED by Principal Investigator:

NAME:

TITLE:

DATE:           SIGNATURE:

For and on behalf of the Satellite Site (LOCAL HOSPITAL):

NAME:

TITLE:

DATE:           SIGNATURE:

NAME:



TITLE:

DATE:

SIGNATURE:

## Appendix – Om “Recommendation Paper on Decentralised Elements in Clinical Trials” 13. Desember 2022

Kort tid etter at arbeidet med rapporten ble ferdigstilt, publiserte European Medicines Agency (EMA) sine [anbefalinger om desentraliserte elementer i kliniske studier](#). Arbeidsgruppen har lest notatet med interesse.

Først og fremst noterer vi oss at EMA ikke har kommet med retningslinjer eller guidelines, men nøyer seg med anbefalinger. Det er også viktig å bemerke at EMA har et avgrenset ansvarsområde knyttet til legemiddelutprøvinger, og anbefalingene knytter seg derfor spesifikt til denne typen studier. Mange av anbefalingene er likevel generelt anvendbare.

EMA har delt anbefalingene inn i følgende hovedpunkter

- Roller og ansvar (sponsor vs. utprøver)
- Prosess for informert samtykke (digital vs. manuell signatur og tilbaketrekking av samtykke)
- Produkt for utprøving (utlevering fra hovedsite, lokalsykehus eller hjem til pasienten)
- Studierelaterte prosedyrer (aktuelle prosedyrer å gjøre hjemme, og ansvarsforhold mht. opplæring og oppfølging)
- Datainnsamling og datahåndtering (overføring av informasjon til hovedutprøver/sponsor)
- Monitorering (ikke store endringer fra dagens praksis)

Arbeidsgruppen vurderer at det ikke er noe i dette notatet som strider imot innholdet i arbeidsgruppens rapport. Det er likevel nyttig å knytte noen korte kommentarer til et par av punktene i anbefalingene, både for å understreke likheter og for å synliggjøre forskjeller.

Arbeidsgruppen merker seg at EMAs retningslinjer, i likhet med rapporten, omtaler desentraliserte **elementer** i kliniske studier (vår utheving). Arbeidsgruppens vurdering har vært at desentralisering ikke representerer en egen type kliniske studier, men at ulike verktøy eller måter å organisere seg på kan gi elementer av desentralisering i en studie, og noterer at EMA deler den vurderingen.

EMA anbefaler at informert samtykke vanligvis bør innhentes etter et fysisk møte der potensielle deltakere får mulighet til å stille spørsmål. Alternativer som nevnes er videomøter. Det vektlegges videre at det må sikres konfidensialitet og informasjonssikkerhet i de kommunikasjonskanalene som benyttes. Arbeidsgruppen har i sin rapport vektlagt at det må være dokumenterbart at deltaker har fått tilstrekkelig informasjon. Rapporten omtaler også personvern og informasjonssikkerhet, men har spesifikt drøftet dette når det gjelder samtykkeløsninger.

Videre merker arbeidsgruppen seg at både vi og EMA har vektlagt tydeliggjøring av at oppgaver, men ikke ansvar, kan delegeres ved desentralisering. Konkrete avtaler om ansvar og oppgaver er derfor betonet som avgjørende for vellykket desentralisering både i arbeidsgruppens rapport og i EMAs anbefalinger.

Distribusjon av legemidler har fått betydelig mer plass hos EMA enn i arbeidsgruppens rapport. Det samme gjelder prosedyrer hjemme hos deltaker. Dette er naturlig, har sammenheng med at EMA spesifikt har ansvar for legemiddelstudier. Det er imidlertid ikke noe i EMAs anbefalinger på dette punktet som går på tvers av det som står i rapporten.

Når det gjelder hvordan desentralisering kan påvirke kvaliteten i en studie, er arbeidsgruppens holdning at desentralisering ikke skal gå på bekostning av vitenskapelig kvalitet. EMA sine

anbefalinger antyder at kvalitetsreduksjon kan forekomme, men det bør minimeres og beskrives i en kost-/nytteanalyse. Samtidig står det i et annet punkt i anbefalingene at studier med desentraliserte elementer skal generere reliable og robuste data, slik at det heller ikke på dette punktet er grunnlag for å si at forskjellene er så store.

EMA har vært mer konkret og utdypende når det gjelder datahåndtering..

En siste refleksjon er at der er noen formuleringer i EMAs anbefalinger som antyder en utvikling i retning av at pasienter kan rekrutteres til desentraliserte kliniske studier og studien kan gjennomføres med direkte kontakt mellom firma og deltaker uten at studiesteder i tradisjonell forstand involveres. En slik utvikling utfordrer utprøvende behandling slik vi kjenner den i dag.

[Appendiks: Kommentar til nylig publisert artikkel fra European Medicines Agency \(EMA\): "Recommendation Paper on Decentralised Elements in Clinical Trials", desember 2022.](#)

Som annonsert, publiserte European Medicines Agency (EMA) en artikkel med anbefalinger om desentraliserte element i kliniske studier (ref). Artikkelen ble publisert 13. desember 2022, det vil si etter at arbeidet med vedlagte rapport var avsluttet.

Artikkelen gir anbefalinger, heller enn retningslinjer slik som først annonsert. Videre er anbefalingene avgrenset til legemiddelutprøvinger. Anbefalingene inn i følgende hovedpunkter:

- Roller og ansvar
- Prosess for informert samtykke
- Utlevering av legemidler for utprøving (studiesenter, lokalsykehus eller hjem til pasienten)
- Studierelaterte prosedyrer (aktuelle prosedyrer å gjøre hjemme, og ansvarsforhold mht. opplæring og oppfølging)
- Datainnsamling og datahåndtering
- Monitorering (ikke store endringer fra dagens praksis)

Arbeidsgruppen vurderer at arbeidsgruppens rapport er i tråd med anbefalingene fra EMA. Arbeidsgruppen har likevel valgt å knytte noen korte kommentarer til et par av punktene i anbefalingene for å understreke likheter og å synliggjøre forskjeller.

EMAs retningslinjer, i likhet med rapporten, omtaler desentraliserte *elementer* i kliniske studier. Det dreier seg altså ikke om en ny type kliniske studier, men bruk av verktøy og virkemidler som gjør det enklere å delta i kliniske studier.

EMA anbefaler at informert samtykke vanligvis bør innhentes etter et fysisk møte der potensielle deltakere får mulighet til å stille spørsmål. Alternativer som nevnes er videomøter. Det vektlegges videre at det må sikres konfidensialitet og informasjonssikkerhet i de kommunikasjonskanalene som benyttes. Arbeidsgruppen har i sin rapport vektlagt at det må være dokumenterbart at deltaker har fått tilstrekkelig informasjon. Rapporten omtaler også personvern og informasjonssikkerhet, men har spesifikt drøftet dette når det gjelder samtykkeløsninger.

Både EMA og i denne rapporten er det vektlagt tydeliggjøring av at oppgaver kan delegeres ved desentralisering, men ikke ansvar. Konkretisering av ansvar og oppgaver i avtaler er betonet som avgjørende for vellykket desentralisering både i arbeidsgruppens rapport og i EMAs anbefalinger.

EMA spesifikt har ansvar for legemiddelstudier. Distribusjon av legemidler, og tilhørende prosedyrer hjemme hos deltaker, har fått betydelig mer plass hos EMA enn i arbeidsgruppens rapport. Arbeidsgruppen omtaler kliniske behandlingsstudier i bred forstand i sin rapport og viser ellers til eksisterende ordninger for håndtering av legemidler, også for utprøving.

Arbeidsgruppens holdning at desentralisering ikke skal gå på bekostning av vitenskapelig kvalitet. EMA sine anbefalinger antyder at kvalitetsreduksjon kan forekomme, men det bør minimeres og beskrives i en kost-/nytteanalyse. Samtidig står det i et annet punkt i anbefalingene at studier med desentraliserte elementer skal generere reliable og robuste data, slik at det heller ikke på dette punktet er grunnlag for å si at forskjellene er så store.

Den kanskje største forskjellen mellom arbeidsgruppens rapport og EMA anbefalingene er i rekruttering av deltakere i studier. EMA antyder langt på vei en utvikling i retning av at pasienter kan

rekrutteres til desentraliserte kliniske studier og studien kan gjennomføres med direkte kontakt mellom firma og deltaker uten at studiesteder i tradisjonell forstand involveres. For kliniske behandlingsstudier, som er studiene som omtales i arbeidsgruppens rapport, er det vanskelig å se for seg gjennomføring uten at behandlende enhet (her spesialisthelsetjenesten) er direkte involvert. Forskjellen i vurderingen i dette punktet tilskrives i første omgang at helsetjenesten er ulikt organisert i andre land, og at arbeidsgruppens rapport er skrevet ut fra forhold i Norge.