

R-RCT

Nationell rekommendation R-RCT

Bilaga: Protokollchecklista

Innehållsförteckning

1. Introduktion	3
1.1. Syfte	3
1.2. Förkortningar	3
2. Studiedesign	4
3. Electronic Data Capture (EDC)	5
4. Utträde från registret	5
5. Analyspopulation	5
6. Monitorering	6
7. Säkerhetsrapportering	7

1. Introduktion

1.1. Syfte

Detta dokument går igenom hur protokollet för en klinisk studie kan anpassas för R-RCT.

1.2. Förkortningar

AE	Adverse event
eCRF	Elektroniskt Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
FASS	Farmaceutiska Specialiteter i Sverige
IC	Informed Consent
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice
ITT	Intention-to-treat
R-RCT	Registry-based Randomised Clinical Trial
SAE	Serious adverse event
SDV	Source Data Verification
SmPC	Summary of product characteristics

2. Studiedesign

Beskriv var och hur randomiseringen sker och vilka datakällor som ska användas, dvs vilken variabel som tas från vilken datakälla. Rita gärna upp ett flödesdiagram och sammanställ alla datakällor och variabler i en tabell.

Exempel på tabell:

Data source	Description	Baseline	Outcomes
Registry	Quality registry that collects extensive clinical and demographic data in electronic CRF (eCRF)	X	
Specific EDC built for study	A separate eCRF sequestering baseline data from Registry and collecting randomisation assignment, description-Follow-up variables? Questionnaire? etc	X	X
Patient Registry	National government registry managed by Socialstyrelsen (The National Board of Health and Welfare, http://www.socialstyrelsen.se/english/).	X	X
LISA demographic registry	Population Registry at Statistiska Centralbyrån (Statistics Sweden, http://www.scb.se/english/) providing baseline demographic and socioeconomic data	X	
Population registry	Managed by the Swedish Tax Agency Skatteverket http://www.skatteverket.se/		X
Dispensed Drug Registry	National government registry managed by Socialstyrelsen (The National Board of Health and Welfare, http://www.socialstyrelsen.se/english/): All ATC codes and corresponding dates and number of pills dispensed at any pharmacy in Sweden		X
Causes of death registry	National government registry managed by Socialstyrelsen (The National Board of Health and Welfare), http://www.socialstyrelsen.se/english/		X

- Randomisering via en fristående randomiseringsmodul eller integrerat i registret (fångas patienten där)? Används en fristående randomiseringsmodul måste det säkerställas att patienterna finns i det register som studien primärt ska hämta data ifrån.
- Referenspopulation: Ska patienter som är möjliga (eligible) men som inte inkluderas följas med avseende på resultatmått?
 - Exempel: *Patients that are eligible but not included in the R-RCT will also be followed regarding chosen treatment and the primary and secondary endpoints.*
- Baseline data– vilken källa?
 - Exempel: *Baseline data -all baseline data about each individual patient will be collected from the xxxxx registry.*
- Uppföljning? – via registret, andra register (dödsorsaksregistret, patientregistret, läkemedelsregistret), besök, telefonuppföljning, enkäter etc.
- Samkörning med andra register? I slutet eller under studiens gång?

3. Electronic Data Capture (EDC)

Om studien klassas som en läkemedelsprövning (dvs med godkännande från både Etikprövningsmyndigheten och Läkemedelsverket) är en separat validerad databas ett krav. Prövarna på respektive site ska verifiera sina patienter i slutet av studien, varefter databasen kan låsas.

- Var ligger databasen och vem ansvarar för data management-arbetet?
- Vilka registervariabler förs över till databasen och när? Sker överföringen kontinuerligt eller görs rapportuttag som importerar till ett EDC, eller en kombination av dessa?
 - Exempel: *Data entered into the online randomisation module at the participating centres and into the xxx registry will continuously be collected with the EDC into a complete study database that will comprise the individual CRF for all patients (eCRF).*
 - Other data will be collected from xxxx registry by linkage between the study database and the xxxxx registry after completion of the study.
- Sker viss inmatning direkt i ett EDC? Studiebesök, telefonuppföljning, etc.

4. Utträde från registret

En patient kan när som helst välja att gå ur registret. Ett utträde från registret innebär att patienten helt utplånas, dvs inget data sparas.

- Hur hanteras ett registerutträde i studien?
 - Exempel på hantering av begärt utträde ur registret:
 - Exempel: Om patient begär utträde ur registret ska [*Registercentret*] underrättas och följande ska hända:
 - ✓ Skriftlig begäran om utträde ska diarieföras och arkiveras av [*Registercentret*]
 - ✓ Patienten ska markeras i den centrala Subject Loggen som att datainsamling inte ska fortsätta efter angivet datum med anledning "utgått ur registret"
 - ✓ Patienten ska utplånas ur registret enligt [*Registercentret*] process för begäran om utplåning
 - ✓ Ingen mer insamling av data ska göras efter detta datum men data som redan samlats in sparas för studiens räkning i EDC.
- Hur garanteras att studiedata sparas och inte raderas? Sker kontinuerligt överföring av registerdata till ett EDC är data säkrat.
 - Exempel: *Since data is continuously transferred from the xxxxx registry to the study database, patients who want to be omitted from the registry will still be included and followed in the study and the study database.*
- Sker uppföljning i registret? Finns möjlighet att göra dessa uppföljningar direkt i ett EDC istället för patienter som begärt utträde ur registret?
- Väljer studien att inte hantera registerutträden? I detta fall anser man att det kommer vara så få registerutträden att dessa inte påverkar utfallet av studien.

5. Analyspopulation

Det är vanligt att studieanalysen sker enligt intention-to-treat (ITT) och då ska alla patienter som har randomiserats vara med i analysen. Enda undantaget är om patienten

randomiserats av misstag, tex studiepersonalen tryckte på randomiseringsknappen av misstag eller knappade in fel personnummer, dessa randomiseringsnummer ska dokumenteras (tex läggas in i data handling report eller listas i ett clean file- dokument) och tas bort från analysdatabasen.

- *Exempel: All intentionally randomised patients possible to identify for follow-up will be included in the ITT (intention-to-treat population) analyses. Randomisation numbers assigned unintentionally, such as by clicking the wrong box or randomising for the wrong patient record in xxxxx, will be recorded in the clean file documentation and removed from the analysis database in the EDC. No patients will be removed from the ITT population due to violated inclusion or exclusion criteria or deviations from the treatment algorithm or withdrawal from the registry.*

6. Monitorering

R-RCT-studier innefattar ofta många kliniker och patienter. Det, i kombination med att data finns elektroniskt, talar för att monitoreringen till största del bör ske centralt.

Monitoreringsförfarandet beskrivs mer i detalj i en monitoreringsplan men ska också beskrivas kort i protokollet. För en läkemedelsprövning är monitorering ett krav (se ICH-GCP sektion 5.18).

Att ta ställning till:

- Hur sker initiering – on-site eller webbaserat möte?
- Sker regelbunden monitorering av registret för att säkerställa datakvalitén? I vilken omfattning? Ska register- och studiemonitoreringen samordnas?
 - *Exempel: The monitoring will be performed by [Organisation] in cooperation with the [Registry] monitor organisation. Source Data Verification (SDV) will be done in X% of the enrolled subjects via the EDC system. In addition to the study specific monitoring activities the ordinary [REGISTRY] monitoring system is in place by independent professionals to ensure the quality of [REGISTRY] registered data.*
- När sker första monitoreringsbesöket? Hur många monitoreringsbesök under studiens gång?
 - *Exempel: Each site will have at least one on-site visit during the study. Based on the outcome of centralised monitoring activities, the frequency of on-site monitoring activities may be increased. The monitor will review source documents for verification of consistency with the study database according to risk based monitoring.*
- Kommer monitorerna ha regelbunden kontakt med klinikerna under studiens gång?
 - *Exempel: The monitor will have regular telephone contact with the participating departments to ensure that the trial is conducted in compliance with the protocol and applicable regulatory requirements. The monitor will also provide information and support to the investigator(s).*
- Hur monitoreras samtycken? Studien kan t.ex. använda sig av en samtyckeslog som faxas till sponsor eller motsvarande för granskning.
 - *Exempel: Central monitoring activities will be used to monitor the informed consent procedure. In order to monitor the IC-process, the site will log all completed informed consents on on-going basis and send an up-dated log to [Organisation] end of each month. The Monitor will check the log against the database for a random subset for each site (x%). If inconsistencies are noted between the log and the database, the site will be contacted by the monitor for clarification and to agree on any action required.*

7. Säkerhetsrapportering

En R-RCT jämför i regel redan registrerade läkemedel eller vedertagna procedurer. Därför behöver inte alla ogynnsamma händelser (Adverse Events, AEs) eller allvariga ogynnsamma händelser (Serious Adverse Events, SAEs) rapporteras. Det är viktigt att beskriva vilka AE/SAEs som inte kommer rapporteras och varför. Det kan också vara så att AE/SAE- rapporteringen sker inom ett visst tidsspänn, medan studiens resultatmått (tex död och sjukhusinläggning) rapporteras under hela studien.

- Exempel: Signs and symptoms not reported as AE
 - ✓ *The investigational medicinal product used in this study (xxxx) is well established and will be used according to clinical practice in accordance with management guidelines. Known side effects from xxx treatment (e.g.) will therefore not be reported.*
 - ✓ *Disease progression is expected for patients in this study population. Medical occurrences that are symptoms of existing disease will therefore not be reported, unless related to the xxx treatment as judged by the Investigator.*
 - ✓ *Events with the outcome xxx or yyy will not be reported as AE. These are primary and secondary endpoints, which will be captured as registry data.*
 - ✓ *AE/SAE previously known (according to the SmPC, FASS) or AE/SAE that are caused by the illness will not be reported during the study. Other AEs (not previously known or related to the illness) are recorded in the eCRF.*