

1 HENSIKT

Hensikten med denne prosedyren (Standard Operating Procedure - SOP) er å beskrive en overordnet prosedyre for randomisering, blinding og avblinding i kliniske legemiddelutprøvinger. I denne SOP er betegnelsen blinding/avblinding likestilt med koding/avkoding.

SOP-en skal sikre at nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP) spesifisert i SOP [Referansedokument](#) overholdes.

2 OMFANG

SOP-en er gjeldende i randomiserte kliniske legemiddelutprøvinger.

Dersom sponsor er ekstern, f.eks. et legemiddelfirma, kan sponsors SOP-er benyttes, forutsatt at disse er i tråd med nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH GCP.

3 ANSVAR

Sponsor har overordnet ansvar for utarbeidelse og revidering av overordnede prosedyrer for randomisering, blinding og avblinding ved utprøverinitierte legemiddelutprøvinger.

Sponsors ansvar skal være beskrevet i de styrende dokumenter (kvalitetssystem) ved det enkelte Helseforetak (HF) / den enkelte institusjon. Oppgaver kan delegeres til kvalifisert personell. Delegering av oppgaver skal foreligge skriftlig.

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier har ansvar for at denne SOP følges i studier som innebærer randomisering.

4 FREMGANGSMÅTE OG ARBEIDSFORDELING

4.1 HVEM

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier må planlegge og beskrive i detalj prosedyrer for randomisering, blinding og avblinding og de metodene som brukes for å sikre skjult allokering. Dette skal beskrives i protokollen eller i egne studiespesifikke prosedyrer.

Hovedutprøvere/utprøvere og andre som er involvert i studien skal informeres om blindings- og avblindingsrutiner. Det må dokumenteres at informasjon er gitt og til hvem (for eksempel i oppstartmøtet).

4.2 RANDOMISERING

Randomisering sikrer tilfeldig fordeling av forsøkspersoner til behandlingsgrupper. Randomisering er et virkemiddel for å redusere eller eliminere seleksjonsbias. Randomiseringsprosessen består av to deler, og begge skal beskrives presist i protokollen:

- 1) Spesifikasjon av prosedyre for tilfeldig (random) allokering av pasienter til behandlingsgrupper.

Allokeringen kan gjennomføres fortløpende med en elektronisk randomiseringsløsning, eller ved bruk av en forhåndsgenerert allokeringsliste. Allokeringsprosedyren bør inneholde beskrivelse av valgt metode, inkludert informasjon om eventuell stratifisering. En metode som inkluderer varierende blokkstørrelser anbefales ved

blokkrandomisering. Uavhengig av løsning som velges bør jobben med opprettelse av randomiseringsprosedyre/liste gjøres av noen som ikke har tilknytning til studien. Spesifikke data som blokkstørrelse og programmeringskode skal holdes utilgjengelig for studiepersonell fram til låsing av databasen, mens informasjon om allokeringratio og stratifiseringsgrupper bør kunne verifiseres før oppstart. Alle løsninger bør testes før oppstart for å sjekke at resultatene fra testingen ligger innenfor kravspesifikasjon.

2) Randomisering av pasient

Protokollen bør detaljere prosessen fra ferdig spesifisert allokeringprosedyre til ferdig allokert pasient. Dette innebærer som regel følgende:

- a) Hvordan egnede pasienter med signert samtykke blir tilordnet behandlingsgruppe ifølge allokeringprosedyren. Dette kan involvere f.eks. konvolutter eller innlogging på en nettside eller datafangstløsning.
- b) Hvordan man kan skjule allokeringen i det minste frem til pasienten er allokert til behandling. Prinsippet er at behandlere eller vurderende studiepersonell samt pasienten ikke kjenner sekvensen før allokeringen. Dette kan f.eks. innebære bruk av ugjennomsiktige konvolutter eller ved bruk av DEA.
- c) Hvordan allokeringstidspunktet og allokeringen registreres. I blindede studier registreres som regel bare randomiseringsnummeret.
- d) Hvordan man sørger for at pasienten får den behandlingen den er blitt allokert til.
- e) Prosedyrer for å beholde en ev. blinding gjennom allokeringen.

4.3 BLINDING

Blinding er en prosedyre hvor en eller flere av partene involvert i studien er holdt uvitende om behandlingsallokeringen for at disse ikke skal påvirkes av denne informasjonen. Blinding er et virkemiddel for å redusere eller eliminere systematiske skjevheter (bias) som følge av at man kjenner behandlingsallokeringen. Det er særlig viktig å sørge for at alle som utfører ulike målinger eller vurderer respons/endepunkt er blindet for behandlingsallokeringen, spesielt i studier med subjektive utfallsmål.

Man bør alltid vurdere hvem som skal være blindet for behandlingsallokering. I legemiddelutprøvinger bør hovedutprøver/utprøver og helsepersonell som er i kontakt med forsøkspersonen og forsøkspersonen være blindet. I tillegg må man også vurdere blinding av annet studiepersonell, studiesykepleiere, monitor, statistiker og andre som potensielt kan påvirke måleresultater i studien ved å vite om behandlingstildelingen. Man må ta stilling til hvilke personer som trenger å være blindet/avblindet og iverksette tiltak for å sikre dette i planlegging og gjennomføring av studien.

For å redusere risiko for utilsiktet avblinding av de som skal være blindet, bør antall personer som vet hva pasienten får, begrenses til et minimum. Strategier for å redusere risiko for utilsiktet avblinding bør beskrives i protokoll eller i en egen prosedyre. Eksempler på strategier kan være å begrense tilgangen til medisinrommet / skapet der studiemedisinen står, håndtere glass og ampuller etter ev. utblanding på en slik måte at de som skal være blindet ikke kan se hva pasienten har fått, begrense tilgang til dokumenter knyttet til legemidlene (f. eks. logger for legemiddelregnskap og randomiseringsbekreftelser), samt benytte ublindet monitor for monitorering av det som har med legemidler og legemiddelhåndtering å gjøre.

Hvem som er blindet for behandlingsallokeringen og hvilke tiltak som iverksettes for å opprettholde blindingen gjennom studien, skal beskrives detaljert i studieprotokollen.

Hvis man planlegger en blindet studie må man avklare om dette er praktisk mulig før protokollen skrives. En måte å oppnå blinding i kliniske legemiddelutprøvinger på er å bruke to sammenligningspreparater. Ofte brukes medikament uten aktivt stoff; placebo, som sammenligningspreparat. For å ivareta blinding, bør de alternative behandlingene (aktiv substans og placebo) være helt identiske (likt utseende, smak, konsistens osv.). Dersom det er umulig å lage identiske sammenligningspreparat er bruk av "double dummy" et alternativ. Dersom blindingen ikke kan ivaretas av medikamentet alene, må man iverksette andre tiltak for å sikre at blindingen i studien opprettholdes, f.eks. ved at de som administrerer behandlingen er ublind og de som måler utfall er blindet.

Det anbefales å ta kontakt med statistiker eller andre fagpersoner og/eller apotek som kan bistå med kvalitetssikring av randomiseringsprosessen og blindingen i studien.

Dersom det skulle oppstå en uønsket medisinsk hendelse eller bivirkning (AE/SAE), kan det være nødvendig for utprøver raskt å få vite hvilken behandling forsøkspersonen får. I slike tilfeller kan det være aktuelt å avblinde (bryte koden) for å finne ut hvilken behandling forsøkspersonen får. Avblinding skal utføres etter forhåndsbeskrevne rutiner.

Se også SOP [Rapportering av uønskede medisinske hendelser og bivirkninger](#)

4.4 RUTINER FOR AVBLINDING/BRYTING AV KODER I DEN ENKELTE STUDIE

4.4.1 Må være på plass før studiestart

Rutiner for avblinding må være nedfelt i protokollen eller annet dokument. Dette kan innebære detaljer om:

- Navn og telefonnummer til personer som kan avblinde
- Hvilke krav som må være oppfylt for avblinding, f.eks. at valg av videre behandling avhenger av allokert behandling.
- Tidsramme for avblinding

Hvordan de personene som kan avblinde har tilgang til allokeringslista.

4.4.2 I gjennomføringsfasen

Nødvendig informasjon om rutiner for avblinding bør dokumenteres i pasientjournalen eller på annen måte som sikrer at informasjonen er tilgjengelig i tilfelle behov for øyeblikkelig hjelp.

Når en kode brytes, må:

- Det dokumenteres i pasientjournalen
- Det dokumenteres i studiedokumentasjonen som beskrevet i den enkelte studie, f. eks. direkte på kodekonvolutten eller i elektronisk system. Dato og årsaken til avblindingen dokumenteres.
- Sponsor informeres omgående.
- Avblinding utføres på en slik måte at innsyn i koden begrenses. Kun koden for den/de studiedeltakeren(e) det gjelder skal avdekkes, og blindingen for øvrige forsøkspersoner i studien må opprettholdes.

Hovedregelen i følge intention-to-treat-prinsippet er at forsøkspersonen fortsetter i studien etter åpning av koden.

4.4.3 I avslutningsfasen

Avblinding av studien skal først gjøres når studien er avsluttet, databasen er låst og resultatene skal vurderes. Denne avblindingen skal dokumenteres.

Monitor sjekker ved avslutningsbesøket hvilke koder som er åpnet og hvilke som er uåpnet og dokumenterer dette i monitoreringsrapporten fra avslutningsbesøket.

5 AVVIKSBEHANDLING

Avviksbehandling i den enkelte studie gjøres i henhold til SOP [Protocol Deviation Handling](#) og i henhold til det enkelte helseforetaks/den enkelte institusjons prosedyrer for avviksbehandling.

6 REFERANSER

6.1 EKSTERNE REFERANSER

- [ICH E9 Statistical principles for clinical trials, pkt 2.3.2](#)
- [ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 \(R2\)](#), bl.a. pkt. 1.48, 6.4, 8.2.18
- [Forskrift om pasientjournal 2019-03-01-168](#)
- [CONSORT retningslinjer](#)
- [Boutron I. et. al. Methods of Blinding in Reports of Randomized Controlled Trials Assessing Pharmacologic Treatments: A Systematic Review \(doi: 10.1136/bmj.c869\)](#)

6.2 INTERNE REFERANSER

- SOP [Protocol](#)
- SOP [Legemiddelhåndtering ved oppstart av kliniske utprøvinger](#)
- SOP [Legemiddelhåndtering ved gjennomføring av kliniske utprøvinger](#)
- SOP [Rapportering av uønskede medisinske hendelser og bivirkninger](#)
- SOP [Protocol Deviation Handling](#)

7 VEDLEGG

8 DEFINISJONER

- [Definisjoner](#)

9 ENDRINGER SIDEN FORRIGE VERSJON

Versjon 3.1. Denne SOP erstatter SOP 1.4 versjon 3.0. Sections 4.2. and 4.4. have been rewritten. In section 4.3, a paragraph about unintentional unblinding has been added. Also the SOP has been divided in planning, conduct and close-out phases.