

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 [Referansedokumentet](#) overholdes.

2 OMFANG

SOP-en er gjeldende i 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. 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 tre deler:

- 1) Sekvens generering.
Generering av tilfeldig (random) allokeringsliste. Denne bør genereres av noen som ikke har tilknytning til studien. Det anbefales å bruke datamaskin til generering av randomiseringsliste.
- 2) Skjult allokering (concealed allocation).
Skjult allokering hindrer seleksjonsbias ved å skjule i hvilken behandlingsgruppe neste forsøksperson

allokeres. Tiltak for å skjule behandlingsallokeringen, er for eksempel bruk av ekstern randomiseringstjeneste i form av webløsning eller telefonrandomisering. Nummererte identiske flasker eller nummererte forseglede, ugjennomsiktige konvolutter vil også kunne skjule hvilken behandling neste forsøksperson får. Skjult allokering kan i motsetning til blinding alltid gjennomføres ved inklusjon i en studie.

3) Inklusjon.

- a) Praktisk inklusjon og behandlingstildeling til den enkelte forsøksperson: vurdere valgbarhet (inklusions- og eksklusjonskriterier), diskutere studien med forsøkspersonen, innhente informert samtykke, inkludere forsøkspersonen i studien.
- b) Tildeling av behandlingsgruppe: for eksempel telefon- eller datarandomisering eller åpning av neste konvolutt.
- c) Administrere intervensjon.

Hver forsøksperson som randomiseres i en klinisk studie får tildelt en randomiseringskode. Koden skal dokumenteres i en kodeliste enten elektronisk eller på papir. Dersom randomiseringskodene oppbevares elektronisk, må de oppbevares separat på et sikkert og skjermet område, men tilgjengelig for hovedutprøver og eventuelle andre utprøvere. Dersom randomiseringskodene oppbevares på papir, må de pakkes enkeltvis (for eksempel i forseglede, ugjennomsiktige konvolutter) og oppbevares på skjermet og sikkert sted. Kodene må være tilgjengelige 24 timer i døgnet.

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 (informasjonsbias). 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.

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 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 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:

- Må være nedfelt i protokollen eller annet dokument.
- Hovedutprøver, utprøver eller andre som har fått oppgaven delegert må kunne kontaktes 24 timer i døgnet.
- Navn og telefonnummer til personer som kan avblinde må være tilgjengelig.
- Nødvendig informasjon om rutiner for avblinding bør dokumenteres i pasientjournalen eller på annen måte som sikrer at informasjonen er tilgjengelig i tilfelle øyeblikkelig hjelp behov.
- Når en kode brytes, må dette dokumenteres i pasientjournalen. I tillegg dokumenteres som beskrevet i den enkelte studie, eks. direkte på kodekonvolutten, i elektronisk system eller som Note to file.
- Dato og årsaken til avblindingen skal dokumenteres.
- Sponsor informeres omgående.
- Avblinding må utføres på en slik måte at innsyn i koden begrenses. Kun koden for den enkelte forsøksperson det gjelder, skal avdekkes og blindingen for øvrige forsøkspersoner i studien må opprettholdes.

Vanligvis går forsøkspersonen ut av studien etter åpning av koden, men dette vurderes i hver enkel studie.

I multisenterstudier må det finnes doble sett med randomiseringskoder/lister (papir) til bruk ved bryting av kode, både hos sponsor og ved hvert senter. Hvis kodelisten oppbevares elektronisk må det etableres et system som gjør at koden kan brytes både hos sponsor og/eller fra hvert senter.

Avblinding av studien ved at alle randomiseringskodene/listen avblindes skal først gjøres når studien er avsluttet, databasen er låst og resultatene skal vurderes. Denne avblindingen skal dokumenteres. Det anbefales at de som skal analysere dataene fortsatt skal være blindet for behandlingsallokeringen.

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 [Note to file](#) og i henhold til det enkelte helseforetaks/den enkelte institusjons prosedyrer for avviksbehandling.

6 REFERANSER

6.1 EKSTERNE REFERANSER

- [ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 \(R2\)](#), bl.a. pkt. 1.48, 6.4, 8.2.18
- [Forskrift om pasientjournal 2000-12-21-138](#)
- [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 [Protokoll](#)
- SOP [Legemiddelhåndtering ved oppstart av kliniske utprøvinger](#)
- SOP [Legemiddelhåndtering ved gjennomføring av kliniske utprøvinger](#)
- SOP [Rapportering av uønskede medisinske hendelser og bivirkninger](#)
- SOP [Note to file](#)

7 VEDLEGG

8 DEFINISJONER

- [Definisjoner](#)

9 ENDRINGER SIDEN FORRIGE VERSJON

Versjon 3.0. Denne SOP erstatter SOP 1.4 versjon 2.0. Oppdatert lenke til ICH-GCP (R2)