

Pasientbesøk



Læringsmål

Kunnskapsmål	Læringsutbytte	Holdningsmål	Læringsaktivitet	Vurderingsmål
Ha kjennskap til alminnelig innhold og obligatoriske elementer i protokollen for de ulike pasientvisttene.	På selvstendig grunnlag kunne forstå gangen, hensikten med pasientvisittene	Forståelse for viktigheten av en forsvarlig behandling av pasienter som ønsker å delta i forskningsstudier.	Levende presentasjon	E-læringseksamen

Agenda

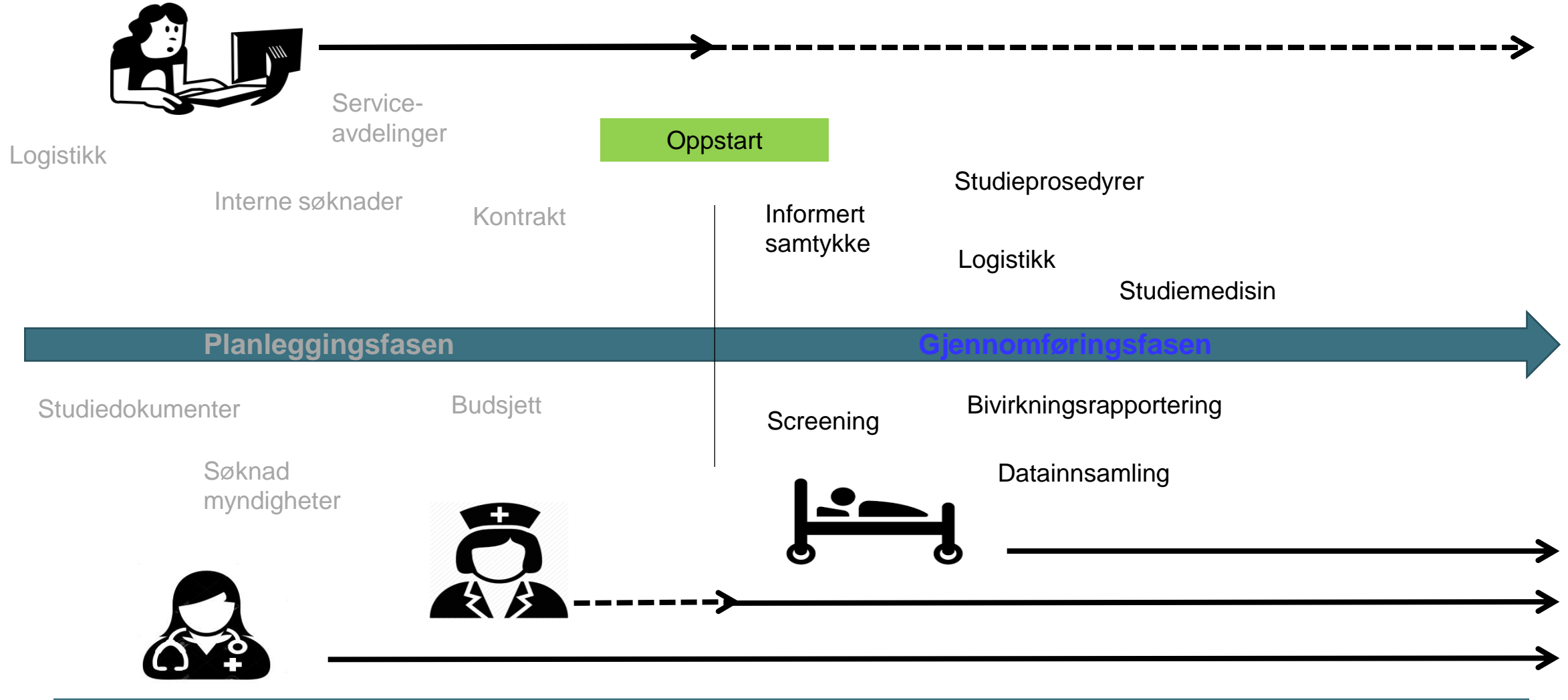
- * Protokoll/ Ansvar
- * Pasientbesøk
- * Bivirkninger
- * Kasuistikker/Gruppearbeid

Ansvar og rollefordeling

- Hovedutprøver/PI i studien er ansvarlig for at protokollen blir fulgt.
- PI har ansvar for å følge opp inkluderte pasienter i henhold til protokollen
- PI kan i noen tilfeller delegere enkelte pasientvisitter til studiesykepleier.



Gjennomføringsfasen



Oppstart

Klart for oppstart når alle brikker er på plass:

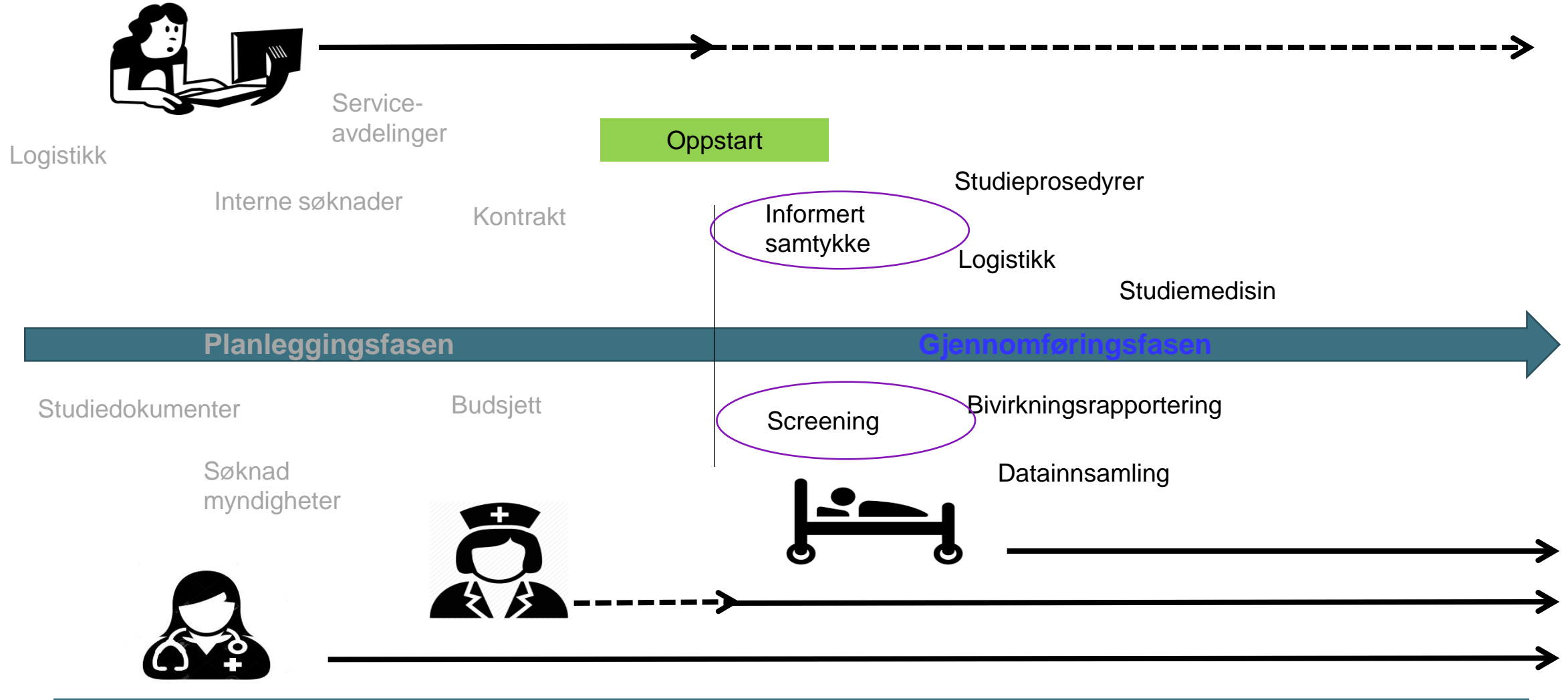
- 1.Studieteam
- 2.Studiedokumenter
- 3.Avtaler med serviceavdelinger
- 4.Budsjett og kontrakt
- 5.Nødvendige godkjenninger (internt og eksternt)
- 6.Oppstartsmøte



Henvisninger

- PI får henvist pasienter fra ulike steder
- Fra andre sykehus i landet
- Fra fastlege
- Pas. selv har funnet frem til studien
- Pas. har progrediert i en annen studie og kan være aktuell for ny studie

Gjennomføringsfasen



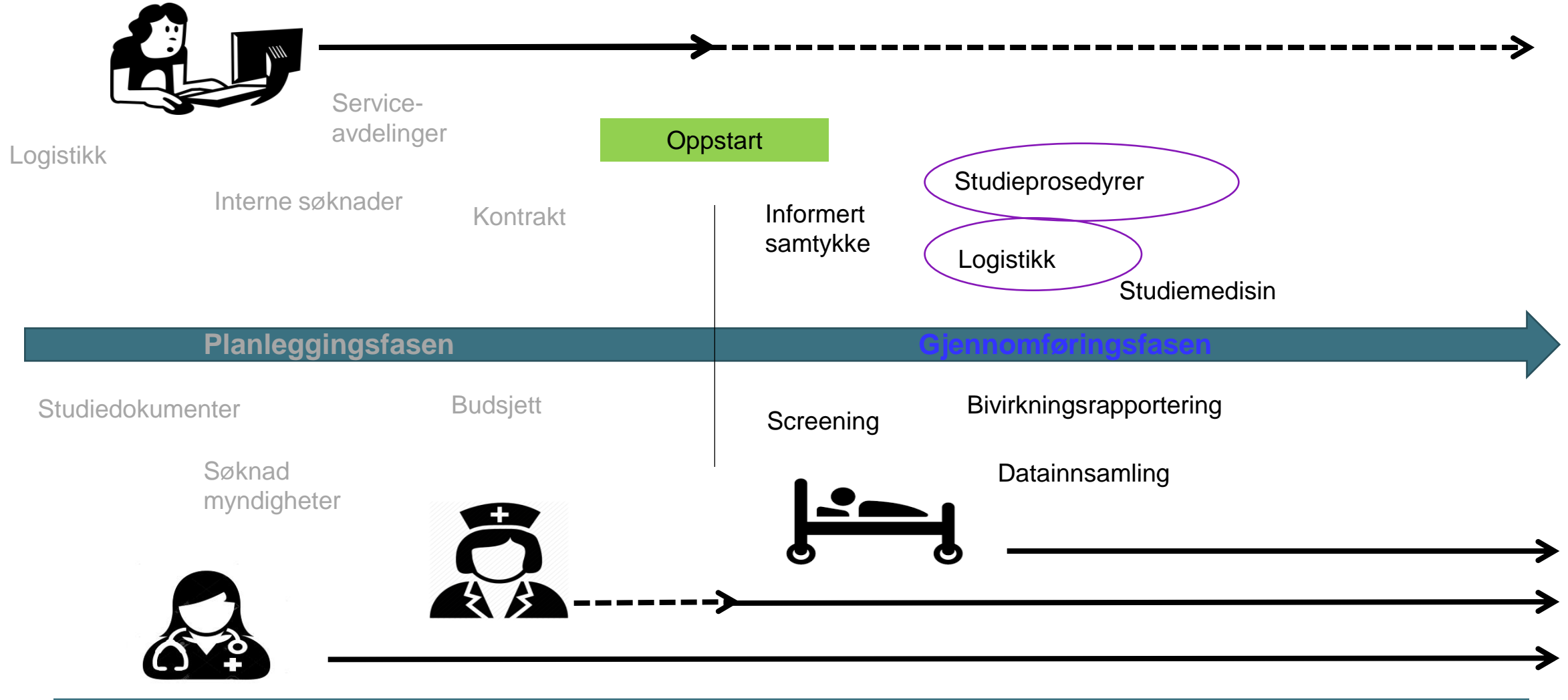
Screening visitt

- En screening visitt forutsetter signert samtykk
- PI og studiesykepleier vurderer inklusjon i studien på bakgrunn av spesifikke inklusjons og eksklusjonskriterier.
- En screening periode strekker seg gjerne over 2 – 3 uker. I løpet av det tidsvinduet må det foreligge svar på spesifikke tester og undersøkelser som kreves i henhold til protokollen.
- Det kan dreie seg om blodprøveverdier som må være innenfor normalområder definert i protokollen
- Dato for CT eller MR bilder må være i henhold til protokoll
- Biopsier må noen ganger være tilgjengelig, evt. det må tas ny biopsi

Kasustikk 1 Screening

- Kvinne 82 år med tarm kreft
 - Gjennomgått standardbehandling
 - ECOG 1
 - Bor over en time unna sykehuset
 - Flere andre sykdommer
 - Pårørende ønsker at pasienten skal ha behandling
-
- Hva må studiesykepleier gjøre i denne situasjonen?
 - Kjenner du til andre utfordringer/dilemmaer i screening?
 - Ethiske dilemmaer?

Gjennomføringsfasen



PHASE I/II TRIAL OF VACCINE THERAPY IN CURATIVE RESECTED PROSTATE CANCER PATIENTS USING AUTOLOGOUS DENDRITIC CELLS LOADED WITH mRNA FROM PRIMARY PROSTATE CANCER TISSUE, hTERT AND SURVIVIN

Time	Pre-Vaccination			On study – week no. (1st YEAR)										
	Prior surgery	Surgery	Post surgery	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32
Calculated Date				Vaccination 1 27.08.13	Vaccination 2 03.09.13	Vaccination 3 10.09.13	Vaccination 4 17.09.13	Vaccination 5 15.10.13	Vaccination 6 12.11.13	Vaccination 7 10.12.13	Vaccination 8 07.01.14	Vaccination 9 04.02.14	Vaccination 10 04.03.14	Vaccination 11 01.04.14
Actual Date														
Informed consent	X													
Inclusion/exclusion evaluation	X		X											
Medical history	X		X											
Bone scan or MRI (if not already performed within 3 months of inclusion)	X													
Bone marrow aspirate (10mL from crista iliaca and 20mL plasma)	X													
Surgery (vaccination starts within 12 weeks after surgery)		X												
Isolation of dendritic cells			X											
Physical Examination (every 6 months)			X									X		
Vital signs (Blood pressure, pulse, temperature, weight and ECG.)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PSA (PSA measurements every 3rd months until PSA >0.2, then PSA measurements every 6 months)	X		X (PSA < 0.2 within 6 weeks after)						X*			X*		
Blood samples (CRP, Hb, HCT, WBC (incl. differential counting), PLT, Na, K, Ca, creatinine, ASAT, ALAT, LD, ALP, γGT, INR, albumin, bilirubin and			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HIV, HBV and HCV status	X													
Blood samples T-cell response (50 ml ACD-blood (100 ml at baseline))			X					X	X			X		
Blood sample T-reg			X											
DTH test- Dispensation/review of patient diary (DTH-reaction by patient 48 hours after vaccination where only non-transfected DCs are injected)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse event			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Record of concomitant medication			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vaccination			X (observation during 30 min after injection)	X (observation during 30 min after injection)	X	X	X	X (-100 µl of non-transfected DCs)	X	X	X	X	X	X

Eksempel på flytskjema

vaccination is once per week during 4 weeks, then monthly during the 1st year, then every 3 months the second and third year

Gjennomføringsfasen

Studieprosedyrer og logsitikk

Resultater fra screening tilfredsstillende studiens krav
→ Pasienten inkluderes i studien

- Blodprøver
- EKG
- CT/MR, MUGA
- Biopsi
- Hud/synsundersøkelser
- Fysisk undersøkelse inkludert BT, temp, puls, vekt oa.
- Registrering av tilleggsmedisiner
- Registrering av pasientens symptomer før oppstart av behandling (senere bivirkninger)
- Livskvalitetsregistrering



Randomisering

- Dersom pasienten oppfyller alle inklusjons og eksklusjonskriteriene og man har forsikret seg om at samtykke er signert går man videre i prosessen.
- Randomisering er en måte å fordele pasienter tilfeldig på til ulike behandlinger.
- Randomisering kan gjøres elektronisk og manuelt.
- Randomisering foregår stort sett i store fase 3 studier hvor man ønsker å sammenligne standard behandling med ny behandling.

Randomisering

- Deres
- mar
- pros
- Ran
- beh
- Ran
- Ran
- sam

Inklusjon/eksklusjonskriterier (protokoll v01 AM01, 19.jul.2016)

INKLUSJONSKRITERIER	JA	NEI
Signed Written Informed Consent Subjects must have signed and dated an IRB/IEC approved written informed consent form in accordance with regulatory and institutional guidelines. This must be obtained before the performance of any protocol related procedures that are not part of normal subject care.		
Subjects must be willing and able to comply with scheduled visits, treatment schedule, and laboratory testing.		
Target Population Histologically confirmed head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN), from any of the following primary sites only: oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx (including squamous cell carcinoma of unknown primary arising from head and neck if HPV p-16 positive).		
Must have metastatic or recurrent disease that is not amenable to therapy with curative intent (surgery or radiation therapy with or without chemotherapy). Subjects that refuse potentially curative salvage surgery for recurrent disease are ineligible.		
Subjects will be classified as platinum refractory or platinum eligible: 1) Platinum refractory subgroup (n=216): subjects with histologically confirmed SCCHN that has recurred during or less than 6 months after completion of previous platinum based chemotherapy, given as adjuvant or neoadjuvant treatment or as part of multimodal treatment (chemotherapy, surgery, radiotherapy) for locally advanced disease. Subjects should have not received systemic anti-cancer therapy in the recurrent or metastatic setting. 2) Platinum eligible subgroup (n=99): subjects with histologically confirmed SCCHN who are platinum naive, or have recurred 6 months or more after completion of previous platinum-based chemotherapy, given as adjuvant or neoadjuvant treatment or as part of multimodal treatment (chemotherapy, surgery, radiotherapy) for locally advanced disease. Subjects should have not received systemic anti-cancer therapy in the recurrent or metastatic setting.		
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of ≤ 1		
Measurable disease by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) per RECIST 1.1 criteria; radiographic tumor assessment performed within 28 days of randomization. 1) Target lesions may be located in a previously irradiated field if there is documented (radiographic) disease progression in that site after the completion of radiation therapy.		
Documentation of HPV p-16 status is required for SCCHN tumor of the oropharynx. Subjects with unknown primary location must have documented positive p-16 status. (Note: If results are not available, then a sample (tissue on microscopic slides, tissue block or a fresh tissue biopsy in formalin) should be sent to the central laboratory for analysis.		
Documentation of PD-L1 status by IHC performed by the central lab at randomization. Either a formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue block or unstained tumor tissue sections (archival or recent: within 6 months), with an associated pathology report, must be submitted for biomarker evaluation prior to randomization. Biopsy should be excisional, incisional or core needle. Fine needle aspiration is insufficient.		
Prior palliative radiotherapy must have been completed at least 8 weeks prior to enrolment if radiotherapy was to the head and neck region and 4 weeks prior to enrolment if radiotherapy was to other regions.		

All toxicities attributed to prior cancer therapy (systemic anti-cancer therapy, radiation or surgery) other than alopecia and fatigue must have resolved or returned to baseline at least 2 weeks before randomization.		
Subject Re-enrollment: This study permits the re-enrollment of a subject who has discontinued the study as a pre-treatment failure (ie, subject has not been randomized/has not been treated). If re enrolled, the subject must be re-consented.		
Screening laboratory values must meet the following criteria (using CTCAE v4): <ul style="list-style-type: none"> • WBC $\geq 2000/\mu\text{L}$ • Neutrophils $\geq 1500/\mu\text{L}$ • Platelets $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ • Hemoglobin $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ • Serum creatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ or calculated creatinine clearance $> 40 \text{ mL/min}$ (Cockcroft Gault formula) • AST $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ • ALT $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ • Total Bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (Gilbert Syndrome who must have a total bilirubin level of $< 3.0 \times \text{ULN}$) 		
Age and Reproductive Status		
Males and Females, ages ≥ 18 years of age		
Women of childbearing potential (WOCBP) must have a negative serum or urine pregnancy test (minimum sensitivity 25 IU/L or equivalent units of HCG) within 24 hours prior to the start of study drug.		
Women must not be breastfeeding		
WOCBP must agree to follow instructions for method(s) of contraception for a period of 30 days (duration of ovulatory cycle) plus the time required for the investigational drug to undergo approximately five half-lives. WOCBP randomized/assigned to receive nivolumab should use an adequate method to avoid pregnancy for 5 months (30 days plus the time required for nivolumab to undergo approximately five half-lives) after the last dose of investigational drug.		
Males who are sexually active with WOCBP must agree to follow instructions for method(s) of contraception for a period of 90 days (duration of sperm turnover) plus the time required for the investigational drug to undergo approximately five half-lives		
Males randomized to receive nivolumab who are sexually active with WOCBP must continue contraception for 7 months (90 days plus the time required for nivolumab to undergo approximately five half-lives) after the last dose of investigational drug.		

Utdøvers signatur _____ Dato _____

dg

ker å

Randomisering

- Dersom pasienten oppfyller alle inklusjons og eksklusjonskriteriene og man har forsikret seg om at samtykke er signert går man videre i prosessen.
- Randomisering er en måte å fordele pasienter tilfeldig på til ulike behandlinger.
- Randomisering kan gjøres elektronisk og manuelt.
- Randomisering foregår stort sett i store fase 3 studier hvor man ønsker å sammenligne standard behandling med ny behandling.

Randomisering

- Pas nr
- Cohort
- Hvilken beh. Arm
- IVRS
- Bestille med.
- Medisinering; tabletter eller infusjon

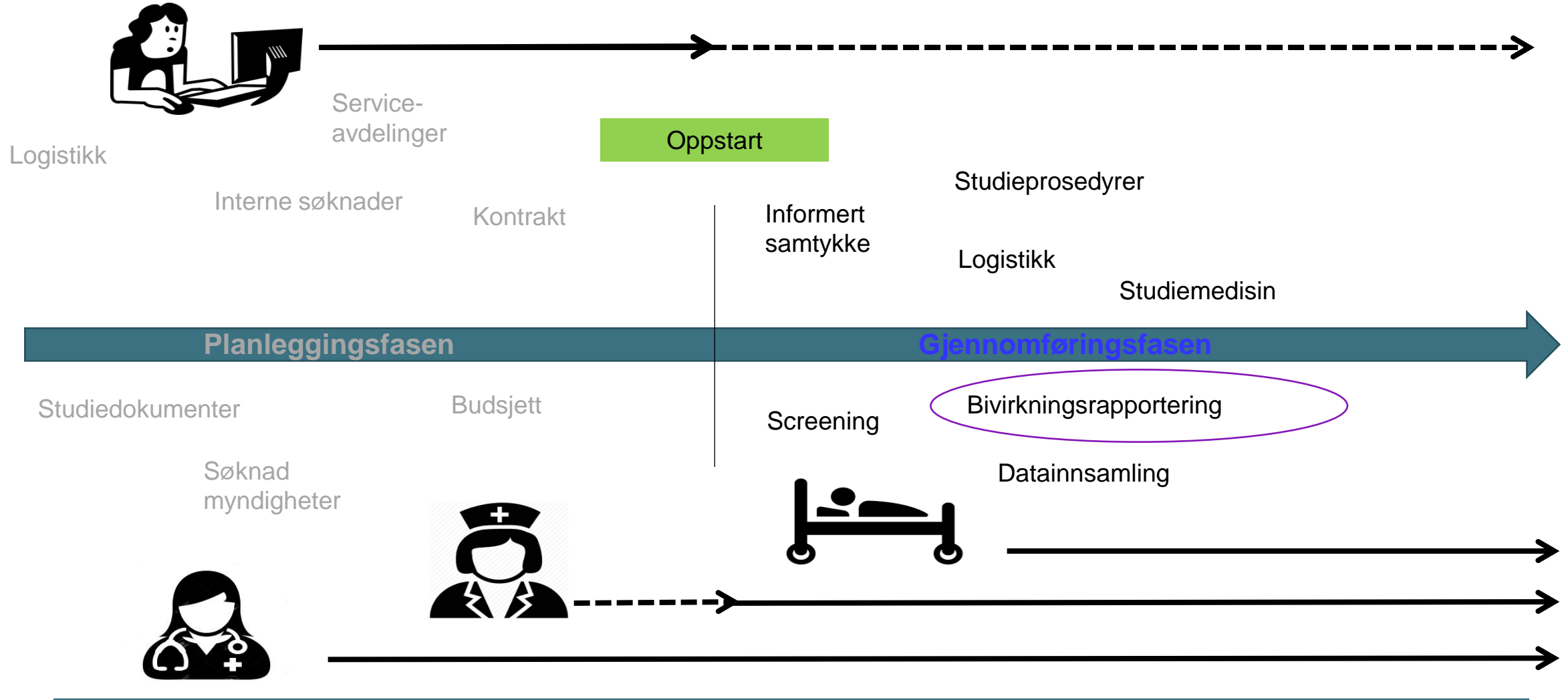


Kasuistikk 2 Randomisering

- Mann 38 føflekkreft med spredning
- Oppfyller alle inklusjon og ingen av eksklusjonskriteriene....
- Studien har tre behandlingsarmen. Hvor en av behandlings armene er standard behandling, mens de to andre behandlingsarmene er lovende ny behandling.
- Pasienten randomiseres til standard behandling
- Pasient og pårørende blir veldig fortvilet.

- Hvordan løser studiesykepleier en slik situasjon?
- Erfaring med Placebo studier
- Ethiske dilemmaer

Gjennomføringsfasen



Begreper og definisjoner

- Adverse Event (AE)

Uønsket medisinsk hendelse

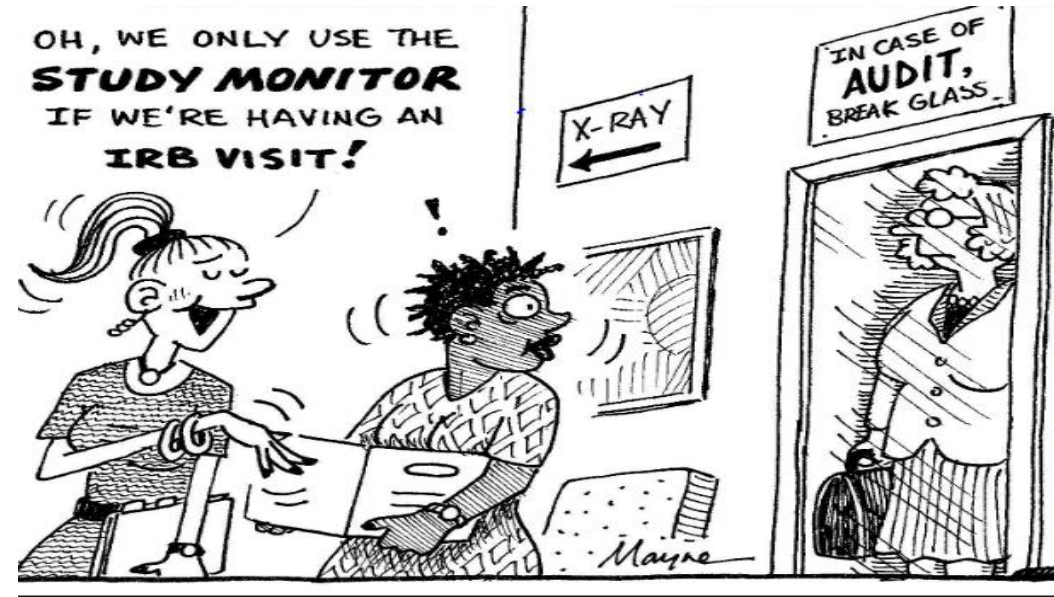
- Serious Advers Event (SAE)

Alvorlig uønsket medisinsk hendelse



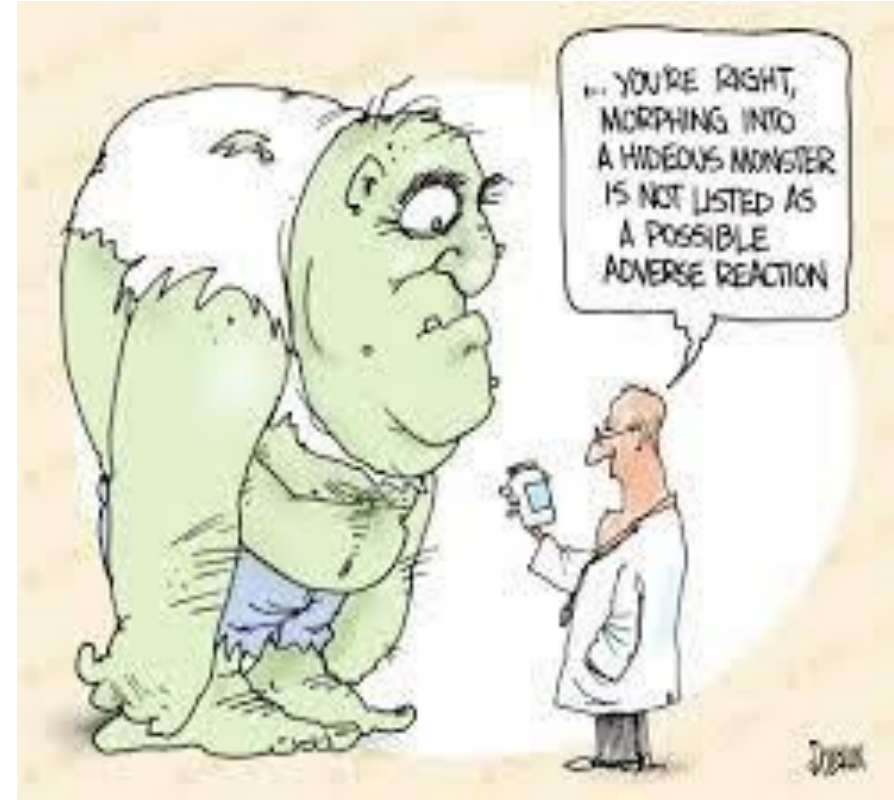
Adverse Event (AE)

- Symptomer
- Ny diagnose
- Forverring av sykdom eller tilstand
- Kliniske forandringer
- Ikke planlagte operasjoner



Serious adverse event (SAE)

- Død
- Vedvarende funksjonshemming
- Sykhusinnleggelse
- Medfødte misdannelser
- Livstruende
- Andre viktig medisinske hendelser



**Rapporteres til sponsor/hovedutprøver
innen 24 timer etter kjennskap til SAE**

ADVERSE EVENT (AE) LOG

STUDIE		INITIALER		PASIENTNR.	
--------	--	-----------	--	------------	--

<i>Baseline symptoms</i>	<i>Severity, grade 1-4</i>	<i>Start date</i>	<i>Stop date</i>	<i>Medications</i>



<i>Nr.</i>	<i><u>Adverse Event</u></i>	<i><u>Possibly related to study drug?</u></i>	<i><u>Action taken</u></i>	<i><u>Start date</u></i>	<i><u>Stop date</u></i>	<i><u>CTCAE grade (1-5)</u></i>	<i><u>Investigator or study nurse Sign/date</u></i>
1	Continuing on long-term AE log <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Other: _____ Investigator Sign/date: _____					

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

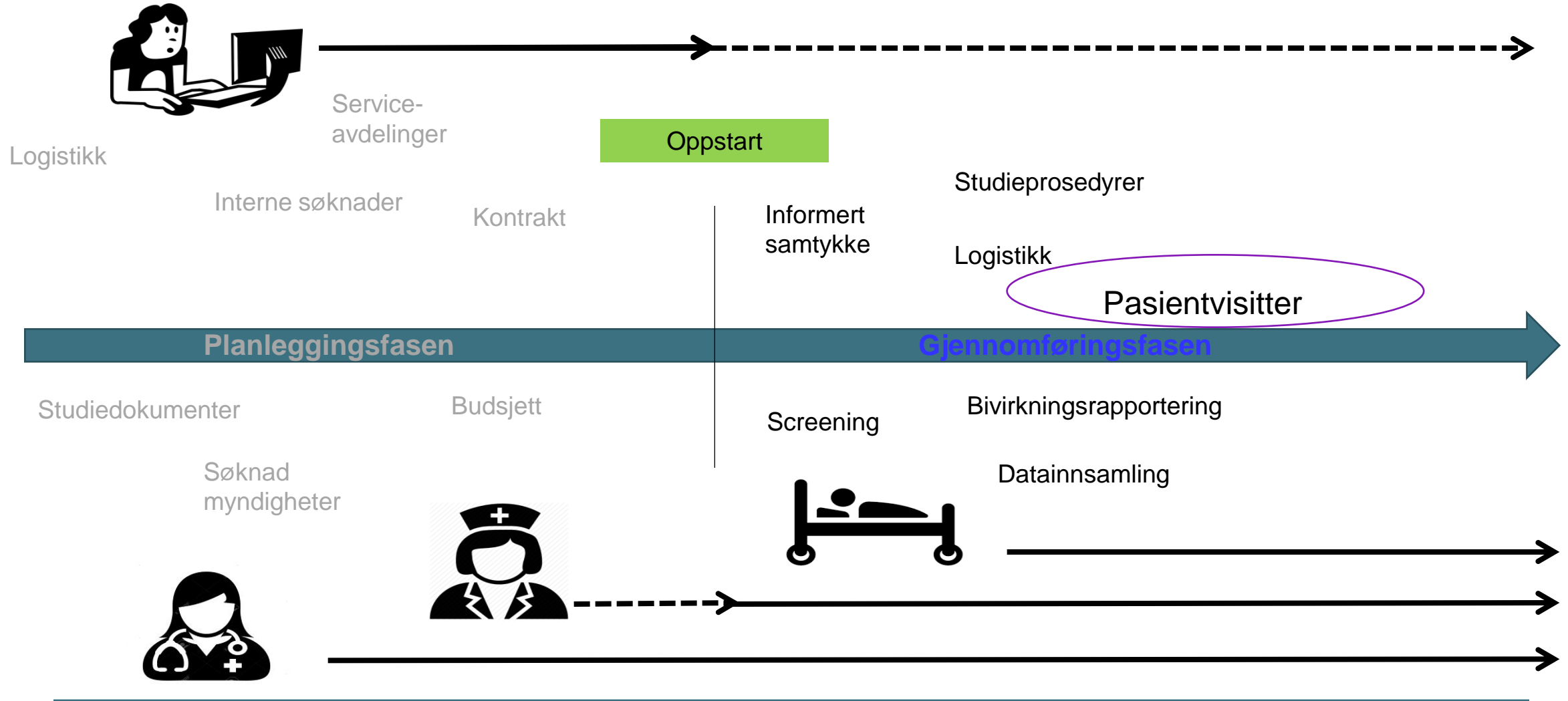
National Institutes of Health

National Cancer Institute

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diarrhoea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4–6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥ 7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Liver function tests				
Bilirubin	ULN – 1.5 xULN	1.5 xULN – 3.0 xULN	3.0 xULN – 10 xULN	>10 xULN
AST/ALT	ULN – 3.0 xULN	3.0 xULN – 5.0 xULN	5.0 xULN – 20 xULN	>20.0 xULN
Visual changes	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately sight-threatening; Hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADLs	Sight-threatening consequences; urgent intervention indicated; blindness (20/200 or worse) in the affected eye

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

Gjennomføringsfasen



Pasientvisitt - I behandling

- Pasienten er randomisert og kommer til sin første pasientvisitt for å få behandling
- Før pasienten kommer til legen og studiesykepleier, har man tatt blodprøver som gir en indikasjon på om pasienten skal ha behandling eller ikke den dagen.
- Legen vurderer og gir tilbakemelding
- Legen undersøker pasienten og forhører seg om det har vært noen bivirkninger siden sist.
- Studiesykepleier foretar målinger, dvs. BT, puls, temp. og vekt
- Studiesykepleier forhører seg om pasientens fysiske og psykiske tilstand, er det noe mer vi kan gjøre for pasienten, hva er VIKTIG for pasienten.

Pasientvisitt – behandling fortsetter

- Studiesykepleier har i forkant av pasientvisitten klargjort dokumenter og avtaler for neste visitt
- Studiesykepleier informerer pasienten om neste avtale og behandling
- Studiesykepleier informerer også om innkallinger til andre undersøkelser som må være gjennomført før neste pasientvisitt.
- Studiesykepleier har et viktig arbeidsdokument, et flytskjema som er spesifikt for hver studie. Ved å følge det er man sikret god flyt i pasientforløpet.

- Både lege og studiesykepleier dokumenterer i pasientjournal de data som er innhentet i løpet av visitten, evt. dokumenterer på andre kildedokumenter som er avklart på forhånd

VITAL SIGNS

STUDIE		INITIALER		PASIENT NR.	
--------	--	-----------	--	-------------	--



DATO	SYKLUS / DAG	BT	PULS	PUSTE- FREKVENS	TEMP	VEKT	ECOG	Kommentar	Initialer	Høyde
		/			°C	kg				
		/			°C	kg				
		/			°C	kg				
		/			°C	kg				
		/			°C	kg				
		/			°C	kg				
		/			°C	kg				

End of treatment - EOT

- End of treatment – er et siste pasientbesøk etter at pasienten avslutter behandling i en studie.
- End of treatment kan ha forskjellige årsaker:

- Pas trekker samtykke
- Uønskede bivirkninger
- Progresjon av behandling
- Legens avgjørelse

Pasienten trekker samtykket

Pasienten kan trekke samtykket fra den dagen pasienten signerer samtykket.

Pasienten er ikke pliktig å oppgi grunn.

Det er flere muligheter å trekke samtykket på:

- en kan ønske å trekke fra seg behandlingen, men likevel tillate at pasienten følges på overlevelse
- eller pasienten trekker samtykket for all innhenting av informasjon.

Uønskede bivirkninger

Pasienter kan ved flere tilfeller av ubehagelige eller uønskede bivirkninger ønske å avslutte behandling.

Protokollen har retningslinjer når behandlingen skal avsluttes under Advers event håndtering.

Ved avslutning av behandling pga bivirkninger er det ofte ønskelig at pasienten følges videre i studien med evaluering og visitter.

Progresjon av behandling

- Ved utprøving av medisiner blir pasienten jevnlig evaluert etter protokoll.
- På bakgrunn av disse undersøkelsene vurderes det om pasienten har effekt av behandlingen.
- Denne måten å avslutte, gå ut av studien er den mest vanlige og sier noe om effekten behandlingen har på pasientens kreftform.

Legens avgjørelse

- Ansvarlig lege kan avslutte behandling av andre grunner enn de foregående
- Eks. Pasienten har for mange avvik i henhold til protokoll

Kasuistikk 4 EOT

- Mann 45 år med kreft i spiserøret
 - Pasienten har tatt CT i studien som viser at sykdommen er stabil
 - Pasienten har økende plager.
 - Ligger mye av dagen
 - Pasient og pårørende ønsker å fortsette behandlingen
-
- Hvilke utfordringer møter studiesykepleier i denne situasjonen?

Sykepleie

- Oppfølging av pasient og pårørende
- Overføring av pasient- Hvilken behandlings alternativer finnes?
- Symptomlindring
- Identifisere pasientens behov

Når er nok nok?

