US 09 Monitorering, klinisk forskning, Akademiska sjukhuset

Innehåll

US 09 Monitoring, klinisk forskning, Akademiska sjukhuset 1
Syfte och omfattning 1
Bakgrund 2
Definitioner och förkortningar 3
Beskrivning 3
Källdata 4
Omfattning och frekvens av monitorering 4
Förberedelser inför monitorering 4
Initieringsmöte 4
Uppföljning efter monitorering 6
Lokal rutin för behörighet monitorerare 6
Samverkansmonitorering 6
Roller och ansvar 7
Dokumenthistorik 7
Referenser 7
Externa styrande dokument 8

Syfte och omfattning

Denna rutin (SOP) gäller för ansvarig huvudprövare och all forskningsstödjande personal.

Varje klinisk prövning ska enligt Good Clinical Practice (ICH GCP) monitoreras (kvalitetsäkras) fortlöpande. Då Region Uppsala är sponsor och ansvaret för genomförandet av studien ligger hos ansvarig huvudprövare, Akademiska sjukhuset, ska en monitoreringsplan upprättas som en del av kvalitetsarbetet. Om studien genomförs av en extern sponsor ansvarar den externa sponsorn för att monitorering

säkerställs, I akademiska studier kan den externa Sponsorn även delegera monitorering till medverkande klinik på Akademiska sjukhuset, men då till en oberoende part.

Dokumentet är en del i Akademiska sjukhusets rutiner för genomförande av klinisk forskning:

A 01 Klinisk forskning, rutin vid Akademiska sjukhuset, Region Uppsala.se (pdf).

Bakgrund

Monitorering ska säkerställa att forskningspersonens rättigheter och säkerhet skyddas, data är korrekt, komplett och verifierbar, samt att studien genomförs i enlighet med studieprotokoll, GCP och gällande regelverk.

Monitorering är ett krav för kliniska studier på läkemedel. Monitoreringen görs av en monitor som anlitas av sponsor eller av prövaren (vid akademiska studier). En monitor får inte vara involverad i det praktiska genomförandet, men ska ha vetenskapliga och/eller kliniska förkunskaper om:

- Läkemedlet som testas.
- Protokollet.
- Studiedeltagarinformation.
- Sponsors rutiner.
- GCP.
- Regulatoriska krav.

Monitorering genomförs som en kvalitetskontroll. Monitorn ska se till att protokollet efterlevs och att lagar och regelverk följs samt att data är korrekt registrerad i patientens datainsamlingsformulär. Monitorering ska utföras i såväl företagssponsrade- som akademiska kliniska prövningar.

Varje klinisk prövning ska enligt Good Clinical Practice (ICH-GCP) monitoreras fortlöpande. Monitorering är en form av kvalitetssäkring och sponsor ansvarar för att omfattning och frekvens av monitorering anpassas efter den individuella kliniska prövningen baserat på studiens syfte, design, komplexitet och risker etcetera.

Enligt ICH-GCP krävs vanligtvis monitorering på plats på varje prövningsställe minst tre gånger; före, under och efter studiegenomförandet. Detta bör dock anpassas till den individuella prövningen och kan även innebära helt eller delvis centraliserad monitorering. En risk-baserad approach avseende monitorering bör användas och monitoreringsmodellen som valts för en prövning ska motiveras i projektplan eller motsvarande samt beskrivas i monitoreringsplanen.

Definitioner och förkortningar

Delegering	Ska ske skriftligen och det ska tydligt framgå vilka arbetsuppgifter som omfattas och vem eller vilka som ska utföra dem.
GCP	Internationellt överenskomna riktlinjer för Good Clinical Practice/”God klinisk sed”, utarbetade och publicerade av international Council on Harmonisation (ICH).
Huvudprövare	Den prövare som har det övergripande ansvaret för en klinisk studie på prövningsstället
IB	Prövarhandbok (Investigator’s Brochure), innehåller information om all forskning som gjorts för ett prövningsläkemedel som ännu ej är godkänt för indikationen.
ICH GCP	Internationellt överenskomna riktlinjer för Good Clinical Practice utarbetade och publicerade av International Council on Harmonisation (ICH).
Monitor	Person som övervakar utvecklingen av en klinisk behandlingsstudie med läkemedel genom besök på plats och som säkerställer att studien genomförs, dokumenteras och rapporteras i enlighet med protokollet, GCP och gällande myndighetskrav.
Studieprotokoll	Motsvarar prövningsprotokoll, forskningsplan, protokoll (LVs term)
SOP	Standard Operating Procedure. Likvärdigt styrande dokument, dvs sjukhusets rutiner för genomförande av arbetsmoment.
Sponsor	En individ, ett företag, en institution eller organisation som tar ansvar för initiering, genomförande och/eller finansiering av klinisk studie.

Beskrivning

Monitorering ska genomföras i enlighet med denna rutin och studiespecifik monitoreringsplan.

Akademisk studie: Om sponsor behöver lokal hjälp med monitorering i studie som klinik medverkar i på Akademiska sjukhuset ska uppgiften delegeras skriftligen av sponsor. Detta ska regleras i avtalet för prövningen alternativt genom att använda Delegering för monitor Mall.

Studier där sponsorn är ett företag: Företaget säkerställer monitorering i studien enligt deras rutiner och anlitar egna monitorer.

Källdata

Källdata ska vara; Korrekt, Läslig, Samtida, Original, Tydligt förklarande var informationen kom från, Komplett, Överensstämmande och Bestående. I samband med studiestart så ska det i en källdatalista specificeras var all insamlade data ska dokumenteras, listan ska signeras av ansvarig prövare och representant för sponsor innan första forskningsperson inkluderas. Se även:
Mall för källdatalista på Apotekarsocieteten.se.

Observera att patientjournalen i huvudsak ska användas för uppgifter som behövs för en god och säker vård. Källdatalistan ska diktera var all källdata dokumenteras och det måste inte vara i journalen.

Omfattning och frekvens av monitorering

Monitoreringen beskrivs i den studiespecifika Monitoreringsplanen. Förslag på mall har tagits fram av Kliniska Studier Sverige Sponsor bestämmer i vilken omfattning och hur ofta monitorering ska ske i en klinisk prövning, lämpligen med hjälp av en genomförd riskanalys. Se förslag på mall på Kliniska Studier Sverige.se.

Monitoreringsplanen bör beskriva det planerade tillvägagångssättet, omfattningen och frekvensen av monitorering i prövningen. Monitoreringsplanen kan utarbetas av monitor och godkännas av sponsor/sponsorrepresentant, om den inte tillhandahålls av sponsor. Monitoreringsplanen uppdateras vid behov under studiens gång, allteftersom förändringar genomförs eller ytterligare information blir tillgänglig. Monitoreringsplanen ska versionshanteras.

Förberedelser inför monitorering

Initieringsmöte

Ett initieringsmöte skall hållas innan en klinisk prövning kan starta. Innan initieringsmötet bokas ska monitor säkerställa att CTA, relevanta dokument och godkännanden finns tillgängliga. Initieringsmötet genomförs enligt sponsors önskemål vid ett besök på kliniken eller som telefon- eller webmöte, och i enlighet med initieringsrapport-mall Kliniska Studier Sverige. Vid behov besöks även apotek, laboratorium och andra externa parter som har viktiga uppgifter i studien. Utfallet av

besöket sammanställs i en initieringsrapport till sponsor, med en kopia till lokalt ansvarig prövare för dokumentation i prövarpärmen. Initieringsbesöket registreras liksom övriga monitoreringsbesök i Monitoreringsloggen i prövarpärmen.

För mallar och stödmaterial, se:

- Mall för initieringsrapport, Kliniska Studier Sverige.se
- Monitoreringsloggen, Region Uppsala.se (PDF)

Planering inför monitoreringsbesöket

Innan källdataverifiering kan ske vid ett monitoreringsbesök ska en sekretessförbindelse signeras av monitor, detta samt åtkomst till patientens journal säkerställs via intern rutin ”monitorerares tillgång till Cosmic vid kliniska prövningar”,se nedan. Monitor upprättar också tillsammans med lokalt ansvarig prövare, ett Källdatadokument som specificerar var prövningsstället noterar källdata för olika parametrar, se mall för källdatadokument, Apotekarsocieteten.se.

Monitor granskar initieringsrapport eller tidigare monitoreringsrapport samt eventuellt eCRF inför monitoreringsbesöket för att göra en bedömning av utestående aktiviteter eller dokument på kliniken. För övriga förberedelser inför monitorering hänvisas till monitoreringsplanen.

Forskningssjuksköterskan säkerställer att CRF är komplett samt att prövarpärmen är uppdaterad.

Aktiviteter vid monitorering

Följande punkter ska granskas, verifieras och/eller diskuteras vid monitorering (dessa bör beskrivas ytterligare i monitoreringsplanen):

- Signera monitoreringsloggen.
- Rekryterings- och patientstatus (screenade, inkluderade, avslutade patienter).
- Har koden brutits och avblindning skett.
- Informerat samtycke (procedur, version och signaturer).
- Korrekt inklusion av patienter.
- Randomiseringsproceduren.
- CRF-granskning, avvikelser och källdataverifiering.
- Patientsäkerhet (AE, SAE).
- Avvikelser från studieprotokoll.
- Uppföljning från tidigare monitorering.
- Studieläkemedel (spårbarhet, utgångsdatum, förvaring).
- Övrig studieutrustning finns på kliniken (CRF, labkits).
- Granskning av prövarpärm.
- Förändringar i personal (Signature- and delegation log, CV, training log).
- Lokal och faciliteter fortsätter att möta för prövningen satta krav.

- Uppdateringar av studieprotokoll eller andra studiedokument som skett.
- Ytterligare information tillkommit om studieprodukten/läkemedlet.
- Uppdateringar till EPM eller läkemedelsmyndighet.
- Rutiner för provtagning.
- Övrigt (misstänkt fusk eller non-compliance rapporteras omedelbart till sponsor).

Besöket registreras i monitoreringsloggen i prövarpärmen, se även Monitorerares tillgång till Cosmic vid kliniska studier, Region Uppsala.se (PDF).

Uppföljning efter monitorering

Efter varje monitorering av ett prövningsställe skriver monitor en Monitoreringsrapport. Denna sammanfattar vad monitor granskat under besöket, listar relevanta fynd och summerar diskussioner med prövningspersonalen angående åtgärder som vidtages eller som rekommenderas för fortsatt följsamhet. Till monitoreringsrapporten bifogas en Deviation log, där avvikelser från protokollet dokumenteras tillsammans med eventuella åtgärder, om sådana skett. Monitoreringsrapporten signeras av monitor och granskas och signeras av sponsor.

Relevanta fynd ska även sammanfattas i ett uppföljningsbrev till ansvarig personal vid prövningsstället efter besöket.

Timelines för monitoreringsrapport och uppföljningsbrev till prövningsstället regleras i monitoreringsplanen.

Förslag på rapportmallar se Kliniska Studier Sveriges mallar och stöddokument för monitorering, Kliniska Studier Sverige.se.

Lokal rutin för behörighet monitorerare

Inom Akademiska sjukhuset utförs många kliniska studier som monitoreras av externa personer. Dessa behöver tillgång till journalsystemet för att kunna utföra sitt arbete. Här finns information och länk för att ansöka om behörighet:

Monitorerares tillgång till Cosmic vid kliniska prövningar, Region Uppsala.se (pdf).

Samverkansmonitorering

I samverkansmonitorering samarbetar flera monitorer i ett uppdrag och tillsammans med huvudansvarig prövare/ sponsor bör man bedöma om studien är lämplig för samverkansmonitorering. Faktorer som kan påverka lämpligheten för samverkansmonitorering är till exempel antal prövningsställen, geografiskt läge, antal studiedeltagare, längd och komplexitet på studien.

Här finns förslag på mallar som kan vara till hjälp vid planering och genomförande av samverkansmonitorering, då flera monitorer samverkar inom en och samma studie:

Mallar och stöddokument, Kliniska Studier Sverige.se.

Roller och ansvar

Sponsors ansvar är att:

- Utse en monitor som är kvalificerad enligt CV, för uppgiften.
- För akademisk studie eventuellt delegera lokal monitorering det vill säga till en kvalificerad oberoende part.
- Bestämma omfattning och frekvens av monitorering baserat på till exempel en riskanalys.
- Ta fram och godkänna monitoreringsplanen.
- Granska och godkänna monitoreringsrapporter och vid behov följa upp fynd och åtgärder på studieövergripande nivå.

Monitors ansvar är att:

- Sammanställa ett förslag till monitoreringsplan, om sådan ej tillgodoses av sponsor.
- Underlätta kommunikation mellan klinik och sponsor.
- Förbereda, arrangera och genomföra monitorering.
- Dokumentera monitorering i en monitoreringsrapport.
- Följa upp monitorering skriftligen med kliniken.

Ansvarig prövare/Forskningssjuksköterskas ansvar är att:

- Förbereda inför monitoreringen: CRF är ifyllt, prövarpärmen är uppdaterad, åtgärder från senaste monitoreringen är utförda.

Dokumenthistorik

Författare:

Moa Bülow och Veronica Pettersson.

Datum:

2021-11-30 Nytt dokument, granskat av Frida Nyberg och Andrea Fredlund.

2023-03-14 Reviderad (CTIS) och granskad Veronica Pettersson och Moa Bülow.

Referenser

Regelverk monitorerare, Region Uppsala.se (pdf).

Monitorerares tillgång till Cosmic vid klinska studier

Beställa it-behörighet för monitorerare, Region Uppsala.se.

IS 06 Initieringsmöte, Region Uppsala.se (pdf).

Mallar, Kliniska Studier Sverige.se.

Externa styrande dokument

Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor, samt Vägledning till LVFS 2011:19, Läkemedelsverket.se.

ICH GCP (R2), The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.org.