



Uppsala Clinical Research Center

En del av Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset och Region Uppsala.

# Audit, inspektion och monitorering

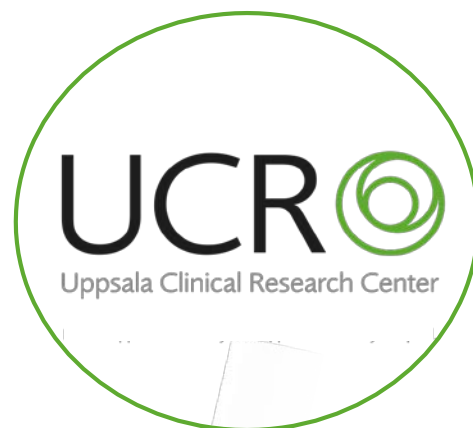
Martina Tillberg, Monitor, UCR

Karin Dannaeus, Klinisk projektledare/monitor, UCR

18 november 2021

# Uppsala Clinical Research Center (UCR)

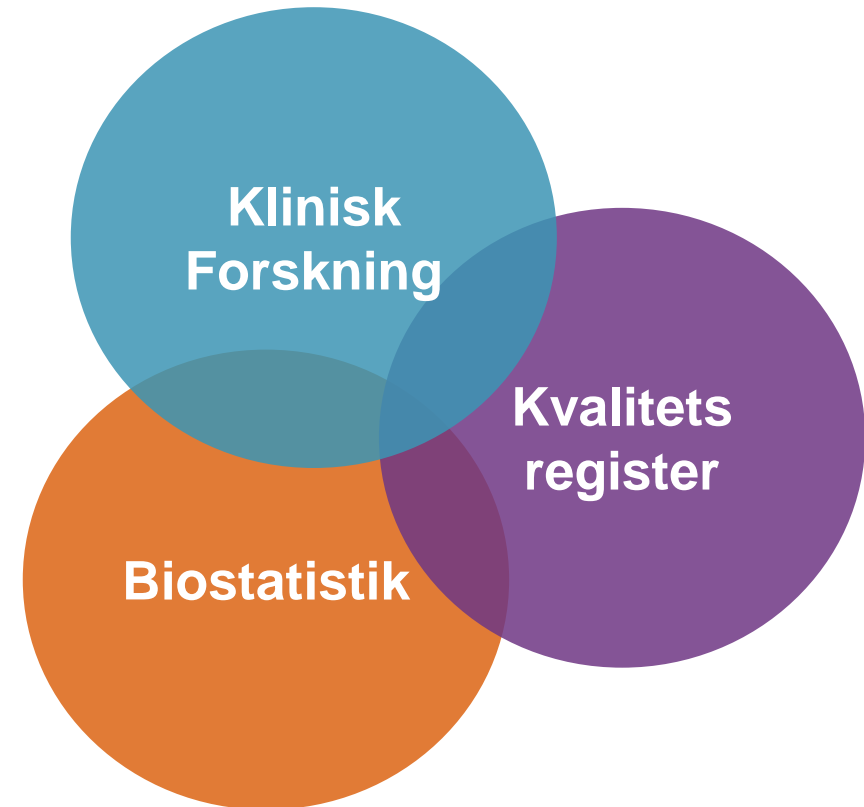
UCR bildades 2001 som en centrumbildning mellan Uppsala Universitet och Region Uppsala/ Akademiska sjukhuset med syftet att utveckla och förbättra sjukvården genom att stödja klinisk forskning.



*Vår mission är att förbättra hälsan hos människor i Sverige och hela världen!*

# UCR - Uppsala Clinical Research Center

- UCR är idag Sveriges största kliniska akademiska forskningsorganisation (ARO) med cirka 140 medarbetare.
- Vi erbjuder service för genomförande av kliniska studier, observationsstudier, biostatistik och kvalitetsuppföljning inom hälso- och sjukvård.



# Monitoring

# Monitorering

Syftet är att säkerställa:

- Forskningspersonernas rättigheter, säkerhet och välmående
- Prövningen utförs enligt gällande protokoll, ICH GCP och övriga tillämpliga regelverk
- Att studieresultaten är tillförlitliga och att data kan verifieras mot originalhandlingar

# Monitorering

En monitor är...

- utsedd av sponsorn
- får **inte** vara **involverad i utförandet** av studien
- kan GCP, SOPar, protokoll och studieprocedurer
- kan hjälpa till att hitta svar på VAD, HUR och VARFÖR?

# Monitorering

Monitorn är...

- sponsorns förlängda arm för att kvalitetsgranska klinikens arbete
- klinikens primära kontakt med sponsorn
- vid audit/inspektion – börja med att kontakta monitorn!





## Vad säger regelverken?

- Myndigheterna kräver att alla kliniska prövningar monitoreras
- Monitorering ska ske före, under och efter studien (on-site)
- ALL monitorering ska vara risk-baserad!
- **Mängden och omfattningen styrs av riskbedömningar** och ska beskrivas i monitoreringsplanen

# Monitors uppgifter

- Källdataverifiering  
Monitors tillgång till källdata (journal) godkänns av:
  - *Patient via samtycket*
  - *Prövare via protokollet/avtal*
  - *Verksamhetschef via intyg*
- Att CRF fylls i kontinuerligt och är korrekt ifyllt (papper: läsligt, rätt gjorda korrekationer, signerat)
- Identifiera och styra upp systematiska fel
- Träna och lära ut



# Vad är källdata?

- Källdata är där man först DOKUMENTERAR något
- Källdatalog beskriver VAR källdata dokumenteras.
- Krav på Källdata:
  - Gå att bekräfta vem som har skrivit
  - Läsbara/korrekta
  - I original
  - Samlas in löpande
  - Bestående och ändringar ska göras med spårbarhet
- Uppgifter som insamlas enbart för en klinisk prövning kan med fördel noteras på annan källdata eller direkt i CRF



ORIGIN OF SOURCE DATA

Variables	Medical records	CRF	Other*	Comments
Signerat samtycke			X	Separat pärm
Medicinsk historia	X			
Längd/vikt/BMI	X			Patientöversikt
Puls/blodtryck	X			Patientöversikt
Pågående mediciner	X			Läkemedelslista
EKG (screening)	X			Digital EKG-slip
LVEF metod (resultat)	X			EKO-svar
Hjärt- och lungröntgen	X			Radiologisvar
Inklusion/exklusions kriterier			X	RiksSvikt
Randomisering (tilldelad grupp)			X	RiksSvikt
Studieläkemedel (ordination/ändring av dosering)	X			Läkemedelslista
Blodprover (kem.lab)	X			Lablista
Graviditetstest	X			Lablista
Adverse Event		X		
Serious Adverse Event		X		

\* Specify in the field for comments

# Vad tittar monitorn på?

- Informerat samtycke daterat och signerat innan studiestart av prövare och patient
- Rätt inkluderad patient (inklusion/exklusion)
- Är läkemedlet/produkten korrekt hanterad?
- Drug accountability (räkna läkemedel)
- Adverse Events, AE ("oönskade" händelser)
- SAE rapporterade inom tidsramarna?
- Hur många patienter har inkluderats? Håller tidsplanen?
- Resurser och faciliteter (personalförändringar)?
- Prövarpärmen – finns allt, är det ifyllt, signerat?

# Patientjournalen

## För kliniska prövningar ska det noteras:

- att patienten informerats **muntligt** och **skriftligt** samt **datum** för när **samtycket signerades** av patienten
- att patienten **uppfyller alla inklusionskriterier** men **inga exklusionskriterier** och bedöms vara lämplig för studien
- studiens beteckning (**namn och studienummer**)
- ansvarig prövare
- vad prövningen innebär i form av **behandling, doser** och **behandlingstider**
- patientens **patientnummer/randomiseringsnummer** och vilken **behandling** patienten randomiserats till om öppen studie

# Patientjournalen

**För blindade studier ska det även noteras information om kodbrytningen**

- var kodkuverten förvaras eller **vem man kontaktar för kodbrytning**
- när koden bryts vid studieslut ska man föra in **vilken behandling** patienten fick





Uppsala Clinical Research Center

En del av Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset och Region Uppsala.



18 november 2021

# *Inspektion och Audit* *Källdatadokumentation inom den kliniska* *forskningen*

**Inger Ekman, Läkemedelsinspektör GCP**

# Syftet med GCP-inspektioner

Att tillse att:

- Försökspersonernas rättigheter och välbefinnande tillgodoses
- Prövningar utförs enligt gällande protokoll, ICH GCP och övriga tillämpliga regelverk
- De data som kommer fram i prövningarna är tillförlitliga och kan verifieras mot originalhandlingar.

För att säkerställa att beslut om godkännande av nya läkemedel och införande av nya behandlingsstrategier baseras på data av god kvalitet.



# Auditering (kvalitetssäkring)

- Utförs av sponsorns auditör
- Granskar sponsorns (även monitorns) och prövarens/klinikens arbete
- Utvalda prövningar (på förekommen anledning, rutin)

# Inspektion (kvalitetssäkring)

- Utförs av läkemedelsmyndigheten
- Inspektion av sponsorer, kliniker, apotek, laboratorier etc dvs alla aktörer i en klinisk läkemedelsprövning
- Inspektion av processer eller data

# Var genomförs GCP-inspektioner?

Läkemedelsverket inspekterar både i Sverige och internationellt.

De internationella GCP-inspektionerna utförs av inspektörerna på uppdrag av EMA, som ett led i bedömningen inför marknadsgodkännande inom EU.



# Typer av inspektioner

## Rutin

Prövningar väljs ut för inspektion baserat på en riskbaserad värdering

## Riktade

Efter indikation på kvalitetsbrister och/eller oklarheter i data

# Inspektionens genomförande på provningsstället

- Pågår vanligtvis i två dagar
- Inledande intervju med provare, forskningssjuksköterskor och monitor
- Granskning av t.ex.
  - Dokumentationen i prävarpärmarna
  - Källdata i journaler, arbetsblad m.m.
  - Datasystem som används i provningen, t.ex IWRS
- Rundvandring i de lokaler som är involverade t.ex. vårdssalar, undersökningsrum, läkemedelsrum etc.  
Kritisk utrustning granskas. Ibland besöks även apotek och lab
- Avslutande möte där inspektionen sammanfattas och avvikelser presenteras

# Vad förväntar sig inspektörerna?

- Utöver vid den inledande intervjun ska relevant personal finnas tillgängliga för frågor vid några tillfällen under inspektionen och vid slutmötet
- Prövningsdokumentationen (papper och elektronisk) ska finnas tillgänglig för granskning. Både det som finns i prövarpärmarna och sådant som förvaras på annan plats
- Direkt tillgång till relevanta journaler, med guidning av prövningspersonal
- Att begärda kopior erhålls utan fördröjning
- Tillgång till relevanta lokaler samt ha tillgång till ett rum där inspektörerna kan arbeta ostört

Öppenhet

Ärlighet



# Vad brukar inspektörerna granska?

- ✓ Att patienterna är korrekt inkluderade
  - ✓ Samtliga inklusions- och exklusionskriterier ska finnas dokumenterade i
  - ✓ källdata
  - ✓ Prövare eller medprövare ska ha bedömt samtliga inklusions- och
  - ✓ exklusionskriterier
- ✓ Samtycken
- ✓ Delegering
- ✓ Prövningsläkemedel (hantering, avräkning)
- ✓ Safety – AE/SAE
- ✓ Källdata
- ✓ ...

# Vanliga avvikelser: Informerat samtycke

- Samtycket signerat först *efter* studiens start
- Datering av patientens samtycke gjord av studiepersonalen
- Oklart procedur för föräldrars samtycke i barnstudier
- Journalanteckning om samtycke saknas
- Sen information om och signering av uppdaterade samtyckesdokument

# Vanliga avvikelser: Källdata

Inte tillräckligt med källdata för att kunna återskapa  
prövningen

## Source Data Location Agreement

Study Name /Protocol/Plan number: [REDACTED]

Sponsor: [REDACTED]

Principal Investigator (PI): [REDACTED]

Site Name/number: [REDACTED]



Variable(s)	Medical records	CRF	Other*	Comments
AE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	AE-log
AE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
AE bedömning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	AE-log
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]

\*) Specify in the comments field (only ONE location per line)

Principal Investigator's Signature

Date

Sponsor Representative/Monitor's Signature

Date

# Källdata i arbetsblad

## Exempel på brister/avvikelser som ofta ses i prövningsspecifika arbetsblad:

- Patientnummer saknas
- Arbetsbladen var inte signerade av den som noterat informationen
- Ändringar var inte korrekt införda, dvs ursprunglig information var inte läsbar och/eller att ändringarna inte var daterade och signerade
- Blyerts var använt

# Vanliga avvikelser: Organisation och personal

- **CV saknar uppgifter som verifierar personens kompetens**
  - Ingen tidigare erfarenhet av kliniska prövningar
  - GCP-utbildning saknas
- **Ofullständig delegering**

# Vanliga avvikelser: Läkemedelshantering

## Bristfällig hantering

- Avtalet med apoteket saknar information om vem på kliniken som har rätt att rekvirera provningsläkemedlet
- Drug accountability inkomplett; levererat och returnerat stämmer inte, lagerhållningsjournal saknas

## Olämplig förvaring

- Olåst utrymme
- Bristande temperaturkontroll
- Rutiner för karantänförvaring saknas

## Otillåten märkning/ ommärkning



# Vanliga avvikelser: Biverkningsrapportering

- Serious adverse events (SAE) inte rapporterade i tid
- Distribution och mottagande av SUSARs som rapporterats av andra kliniker är inte dokumenterat
- Avsaknad av återrapportering från ev. anlita säkerhetskommitté (Data Monitoring Committee/DMC)

Tänk på att vara restriktiva med att skicka journalkopior till sponsor. Sekretessgranskning!

Uppgifterna utgör känsliga personuppgifter även om personnummer etc. ersätts med studiekod.




# Vanliga avvikelser: Genomförandet av prövningen

- **Avsteg från protokollet**
  - Felaktigt inkluderade patienter
  - Patientbesöken ej genomförda enligt protokollet
  - Insamling av mer data än vad protokollet tillåter
- **Ändringar av protokollet felaktigt gjorda**
  - Amendments introducerade alltför sent eller inte alls

# Vanliga avvikelser: Kvalitetskontroll/monitorering

- Monitoreringen följer inte den riskbaserade monitoreringsplanen, eller att riskvärdering saknas
- Bristfällig omfattning av monitorering på kliniken, med hänsyn till exempelvis inkluderat antal patienter och tid
- Ingen anpassning av monitoreringen baserat på kvalitet under prövningens gång
- Bristfälliga åtgärder från sponsor när monitor rapporterat problem

# Avrapportering av inspektion

- Inspektionsrapport skickas till prövare och sponsor inom 30 dagar
- Åtgärdsplan för att korrigera avvikelser och/eller förebygga att avvikelserna återupprepas ska skickas in inom 30 dagar
- Ärendet stängs när svaren är tillfredsställande
- Om allvarliga brister kvarstår 
  - Fortsatt korrespondens
  - Återinspektion
  - Avbrytande av prövningen
  - Underkänd marknadsföringsansökan

# Tack för uppmärksamheten!

Frågor



[registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)

<https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-for-manniskor/klinisk-provning-och-gcp>