

# Monitoreringsplan

## The Corticosteroid Administration in Coronavirus-19 disease with severe Hypoxia trial (COVID-Steroid)

EudraCT-nr. 2020-001395-15

### Monitoreringsplanens forudsætninger

Denne monitoreringsplan er udarbejdet på baggrund af protokol version 1.7 og risikovurdering af forsøget, jf. GCP-enhedernes SOP I02-16 Monitoreringsplan.

### Monitoreringsplanens omfang

Denne monitoreringsplan beskriver den monitorering, der foretages af GCP-enhederne.

Det kan være nødvendigt at foretage yderligere kvalitetssikring/kvalitetskontrol, hvilket bør beskrives og dokumenteres af sponsor.

### Monitoreringsbesøg

Der foretages initiering af hvert center. Når forudsætningerne for at inkludere forsøgspersoner på et center er opfyldt, vil det blive dokumenteret af GCP-enhederne via en skriftlig godkendelse til forsøgsstart.

*Initiering og de første monitoreringsbesøg på hvert center foretages off-site pga. COVID-19 epidemien, der ikke tillader gennemførslen af fysiske besøg. Monitoreringen for de første 3 patienter på hvert center vil blive udført så tæt som muligt på at registreringen af data for patienten er foretaget, da der er mange usikkerhedsmomenter i forhold til den pressede situation centrene står i midt i epidemien. Monitoreringen vil blive afrapporteret ugentligt til sponsor eller umiddelbart efter alvorlige fund for de 3 første patienter. Når monitoreringen af dag 1- dag 4 er foretaget for de 3 første patienter vil der blive taget stilling til om det vurderes nødvendigt med ændringer til denne plan.*

*Så snart det er praktisk muligt vil monitoreringsbesøg blive udført som on-site monitoreringsbesøg.*

Første monitoreringsbesøg på hvert center foretages umiddelbart efter 1 forsøgsperson har gennemført 3 indlæggelsesdage.

GCP-enheden vil herefter foretage monitoreringsbesøg på hvert center under hensyntagen til det aftalte omfang af monitorering, inklusionshastighed og centrets behov. Monitoreringsfrekvensen forventes at være højere i inklusionsperioden. GCP-enheden vil som minimum årligt være i kontakt med hvert center. Monitoreringen afsluttes når forsøget er afsluttet som defineret i protokollen og indtastning af data i databasen (eCRF) er foretaget.

### Monitorering af Trial Master File

Relevante dokumenter i Trial Master Filen kontrolleres løbende, dog som minimum årligt.

Det kontrolleres løbende, at data opbevares utilgængeligt for uvedkommende og uden risiko for ændring

eller tab.

*Da det i forsøgets begyndelse ikke vil være muligt at afholde monitoreringsbesøg ved fysisk fremmøde, vil dokumenterne i TMF'en blive arkiveret elektronisk på forsøgets hjemmeside, som vil fungere som en form for eTMF for alle centre.*

*Dokumenter der kræver signatur vil blive gemt i papir på hvert center og samtidigt indscannet og arkiveret elektronisk hos sponsor eller sendt til den GCP-koordinator, der er kontakt for det pågældende center. Således kan alle TMF-dokumenter besigtiges ved initiering. Dokumenterne på hjemmesiden vil blive gennemgået ved initiering og efterfølgende, hvis der sker væsentlige opdateringer til dokumenterne. Når de fysiske monitoreringsbesøg på centrene kan genoptages, vil de fysiske TMF-mapper blive gennemgået på hvert center.*

## **Monitorering af generel protokolefterlevelse og datakvalitet**

For at verificere at centret har implementeret procedurer, der sikrer god efterlevelse af protokollen, kontrolleres det, at protokolspecifikke undersøgelser, analyser og procedurer er foretaget som anført i protokollen.

For at verificere at centret har implementeret procedurer, der sikrer god datakvalitet, kontrolleres det, at samtlige data er korrekt registreret i CRF'en. I den forbindelse kontrolleres det endvidere, at CRF'en er komplet udfyldt, samt at rettelser er korrekt udført i henhold til GCP.

Da der ikke er kvalitetsmæssig værdi i at monitorere alle "Day Forms" for patienter med et langt indlæggelses-forløb på ITA, monitoreres kun data på de 4 første Day Forms.

Ovenstående gøres for de 3 først inkluderede forsøgspersoner på hvert center og herefter på tilfældigt udvalgte forsøgspersoner til i alt ca. 10 % er kontrolleret. Dette kaldes Niveau 1 og er præciseret i *Plan for dataverifikation*.

Niveau 2 omfatter det niveau, der kontrolleres for alle forsøgspersoner og er ligeledes præciseret i *Plan for dataverifikation*.

## **Monitorering af informeret samtykke**

For alle forsøgspersoner kontrolleres

- at der foreligger samtykke fra 1. forsøgsværge, 2. forsøgsværge og pårørende samt samtykke fra forsøgspersonen, hvis denne genvinder sin habilitet.
- at 1. forsøgsværges mundtlige samtykke er journalført og der er lavet inklusionsnotat i journalen
- at forsøg på indhentelse af samtykker er korrekt dokumenteret i eCRF'ens formular "Consent Form".
- at der ikke er foretaget protokolspecifikke handlinger inden der foreligger samtykke fra 1. forsøgsværge
- at informeret samtykke indhentes af personer delegeret til dette

*Alle centrene vil uploade samtykkeerklæringer i eCRF'ens formular "Consent Form", der også fungerer som samtykkelog, hvor centrene skal angive kommentarer om status for indhentelse af samtykkeerklæringerne. Så længe monitoreringen foregår off-site vil samtykkeerklæringerne kun blive tjekket i uploadede udgaver. Når de fysiske monitoreringsbesøg genoptages, vil de fysiske samtykkeerklæringer, der indhentes herefter, blive kontrolleret på hvert center.*

## **Monitorering af udvalgte forsøgsdata**

På baggrund af risikovurdering af forsøget, er nedenstående strategi for monitorering valgt.

Der henvises desuden til bilag 1, *Plan for dataverifikation*.

### **Inklusion, udgang og afslutning**

For alle forsøgspersoner kontrolleres

- at inklusion af forsøgsdeltagere foretages af personer delegerede til dette
- at inklusion, evt. udgang og afslutning af forsøget er korrekt journalført
- samtlige in- og eksklusionskriterier
- at opfyldelse af udtrækningskriterier har resulteret i udgang af forsøget

### **Primære effektparameter**

For alle forsøgspersoner kontrolleres den primære effektparameter ved opslag i patientjournal.:

- Dage i live uden life-support på dag 28. Dvs. antal dage ud af 28 hvor de hverken er i respirator eller dialyse eller får vasopressorer.

### **Undersøgelser**

Der udføres ikke protokolspecifikke undersøgelser i dette forsøg.

### **Sikkerhedshåndtering**

#### **Hændelser og bivirkninger**

- På patienter, hvor der er afkrydset ja til SAR i eCRF, skal det verificeres i journalnotaterne.

Dette gøres for alle Day Forms fra inklusion til og med Day Form 14, med henblik på at kontrollere om registrering og rapportering af SAR er komplet og rettidigt overført til eCRF.

- For sponsors center: Der foretages kontrol af at samtlige SAR's og SUSAR's er rapporteret rettidigt til Lægemiddelstyrelsen og Videnskabetisk komité og efterfølgende til investigatorer.

### **Sponsors overvågning**

Den koordinerende GCP-koordinator vil kontrollere på sponsors center, at sponsor dokumenterer nedenstående overvågning:

#### **Protokolbrud**

Sponsor henter hvert kvartal en samlet oversigt over protokolbrud for alle centre. Dette gøres ved dataudtræk fra eCRF'en. Den koordinerende GCP-koordinator kontrollerer på sponsors center, at der hvert kvartal er en 'Note to file' i Trial Master File med dokumentation for opgørelse af protokolbrud.

#### **Queries fra monitor**

Monitor opretter queries, hvis der er fundet mulige fejl i data i eCRF. Queries fra monitor håndteres af de pågældende centre. Sponsor skal overvåge at centrene selv retter relevante queries. Monitor vil ikke tjekke om queries er rettet korrekt af centeret.

### **Forsøgsmedicin**

#### **Opblandingsprocedure**

For de første 5 forsøgspersoner eller for det antal, der er inkluderet inden for 2 uger på hvert center, afhængig af hvad der kommer først, kontrolleres følgende af ublindet monitor:

- at de personer, der har været involveret i opblandingen af forsøgsmedicinen, har fået uddelegeret opgaven, samt er trænet i denne.

- at der er udført dobbeltkontrol af korrekt allokering (aktiv/placebo) samt korrekt opblanding samt signeret for dette.
- at dobbeltkontrollen er udført inden medicinen er administreret til patienten.

Hvis der findes betydelige fejl i dokumentationen af ovenstående opblandingsprocedure, skal GCP-koodinatoren sammen med sponsor vurdere om yderligere stikprøver skal kontrolleres.

## **Ikrafttrædelse**

Denne monitoreringsplan træder i kraft fra datoen for sponsors accept af monitoreringsplanen.

## **Evaluering af monitoreringsplanen**

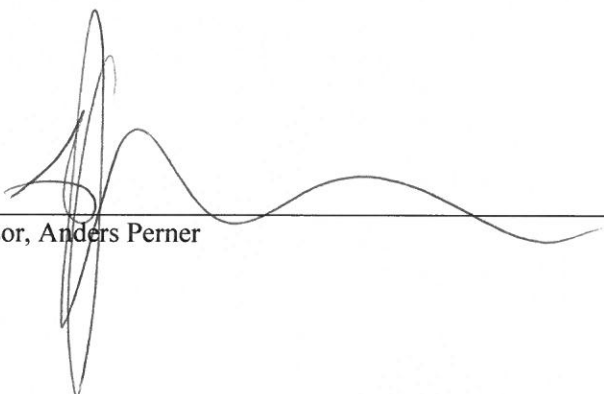
Monitoreringsplanen vil blive evalueret løbende og desuden ved konstateret behov.

Hvis det ved GCP-enhedens monitorering, central monitorering eller audit konstateres, at forudsætningerne for denne monitoreringsplan er ændret, vil det resultere i evaluering og eventuel revision af monitoreringsplanen. Det kan være forhold som f.eks. protokolændring, væsentlig non-compliance, utilstrækkelig datakvalitet og væsentlige ændringer i projektpersonalets sammensætning.

Alle ændringer til monitoreringsplanen vil være skriftlige.

## **Underskrifter**

3/4/2020  
Dato

  
Sponsor, Anders Perner

\_\_\_\_\_  
Dato

\_\_\_\_\_  
Primær GCP-koodinator, Pernille Ask Aabo