

Monitoreringsplan

Higher vs. Lower Doses of Dexamethasone in Patients with COVID-19 and Severe Hypoxia: the COVID STEROID 2 trial

EudraCT-nr. 2020-003363-25

Monitoreringsplanens forudsætninger

Denne monitoreringsplan er udarbejdet på baggrund af protokol version 1.6 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.

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.

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.

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.

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 forsøgspersoner 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 livsunderstøttende behandling 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 samt follow-up form dag 28, 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 Videnskabsetisk 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 3 forsøgspersoner 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 (6 mg vs 12 mg) 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-koordinatoren 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

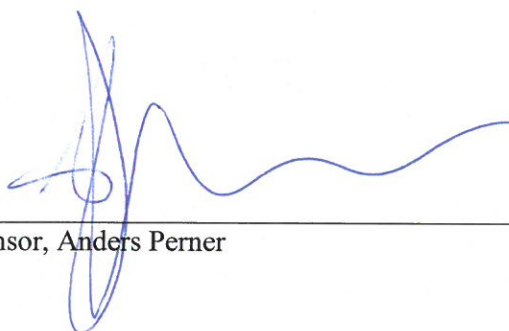
Monitoreringsplanen vil blive evalueret løbende og desuden ved konstateret behov.

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

27/8/20
Dato


Sponsor, Anders Perner

27/8-20
Dato


Primær GCP-koordinator, Pernille Ask Aabo