

GCP-kompendium forår 2023

- **Vigtige regler og vejledninger**
 - **CTR ("GCP-forordningen")**
 - **Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr**
 - **ALCOA+**
- **Lokale samarbejdsaftaler**
- **Samtykke**
- **Uddelegering til kvalificeret personale og investigators supervision**
- **Arbejdsskemaer og SOPer**
- **Trial Master File (TMF) / Investigators Site File (ISF)**
- **Arkivering**
- **Audit**
- **Inspektion**

Vigtige regler og vejledninger

Helsinki deklARATIONEN - [WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association](#)

ICH E6 R2 (ICH-GCP) - [ICH Official web site : ICH OBS! Udkast til kommende ICH E6 R3](#)

Forordning om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler (CTR) - [EUR-Lex - 32014R0536 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) gældende fra 31. januar 2022 (overgangsperiode hhv 1 og 3 år)

(GCP-bekendtgørelsen - [GCP-bekendtgørelsen \(retsinformation.dk\)](#) – kun direktivforsøg)

LMST hjemmeside

- [Kliniske forsøg med lægemidler \(laegemiddelstyrelsen.dk\)](#)
- [Decentrale kliniske forsøg](#)

VMK hjemmeside

- [De Videnskabsetiske Medicinske Komiteer | Nationalt Center for Etik](#)
- [Decentrale kliniske forsøg | Nationalt Center for Etik](#)

Europakommissionen - Alle *direktiver, guidelines, anbefalinger* vedrørende gennemførelse af kliniske lægemiddelforsøg i EU: [EudraLex - Volume 10 \(europa.eu\)](#) – OBS 2-delning mellem forordning og direktiv

GCP-enhedernes hjemmeside - [Forside - GCP-Enhederne](#)

CTR – Clinical Trial Regulation

[FORORDNING \(EU\) Nr. 536/2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler](#) gældende fra 31. januar 2022. Samtidig ophæves GCP-direktivet.

Nyt er bl.a.

- Ny anmeldelses-/rapporteringsportal CTIS (erstatte EudraCT)
 - Krav om notifications (art. 36, 37 og 38) bl.a. screeningsstart og FPFV pr. land – sponsors ansvar
- Klinisk lav-interventionsforsøg (art. 2, 2, 3), der har indflydelse på anmeldelse, monitorering, forsøgslægemidlers sporbarhed, TMF-krav og skadeserstatning
- Hjælpe-lægemiddel (auxiliary medicinal product - AxMP) - et lægemiddel, der anvendes til brug for et klinisk forsøg som beskrevet i forsøgsprotokollen, men ikke som et forsøgslægemiddel - Skal kunne spores
- Klyngeforsøg (Art. 30) - samtykke ved forenklet metode – ”ikke gør indsigelser”
- Akut intervention må foretages inden samtykke fra forsøgsværge (Art. 35, 1). Hvis samtykke ikke gives, kan forsøgspersonen kræve indsamlede data slettet (Art. 35, 3)
- ICH GCP guideline skal følges (art. 47)
- Masterfilen for det kliniske forsøg skal arkiveres i 25 år efter forsøgets afslutning og enhver ændring i indholdet skal kunne spores. (Art. 58)
- Alle forsøg skal følge CTR, men der er en overgangsordning
 - nye forsøg skal anmeldes i hht CTR fra 31/1/23
 - igangværende forsøg skal følge CTR fra 31/1/25

Medicinsk udstyr - Vigtige regler og vejledninger

Helsinki deklARATIONEN

- [WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association](#)

Forordninger

- [EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING \(EU\) 2017/ 745 - af 5. april 2017 - om medicinsk udstyr....](#)
- [EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING \(EU\) 2017/ 746 - af 5. april 2017 - om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik](#)

Kvalitetsstandarder ("GCP for afprøvning af MU") (RSyd ansatte har adgang via regionens DS-konto. Andre regioner?)

- ISO 14155: Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr til brug på mennesker - God klinisk praksis, [DS/ISO 14155:2020 - Webshop](#)
- ISO 14971: Medicinsk udstyr – Anvendelse af risikoledeelse i forbindelse med medicinsk udstyr, [DS/EN ISO 14971:2019 - Webshop Dansk Standard](#)
- ISO 13485 Medicinsk udstyr - Kvalitetsledelsessystemer - Krav angående opfyldelse af lovmæssige formål, [DS/EN ISO 13485:2016 - Webshop Dansk Standard](#)

LMST hjemmeside

- [Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr \(laegemiddelstyrelsen.dk\)](#)

VMK hjemmeside

- [Ansøgninger til VMK | Nationalt Center for Etik](#)

Vejledning og links på GCP-enhederne hjemmeside

- [Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr - GCP-Enhederne](#)

GDPR og etiske regler som for lægemiddelforsøg

Medicinsk udstyr - ISO 14155

Kapitler

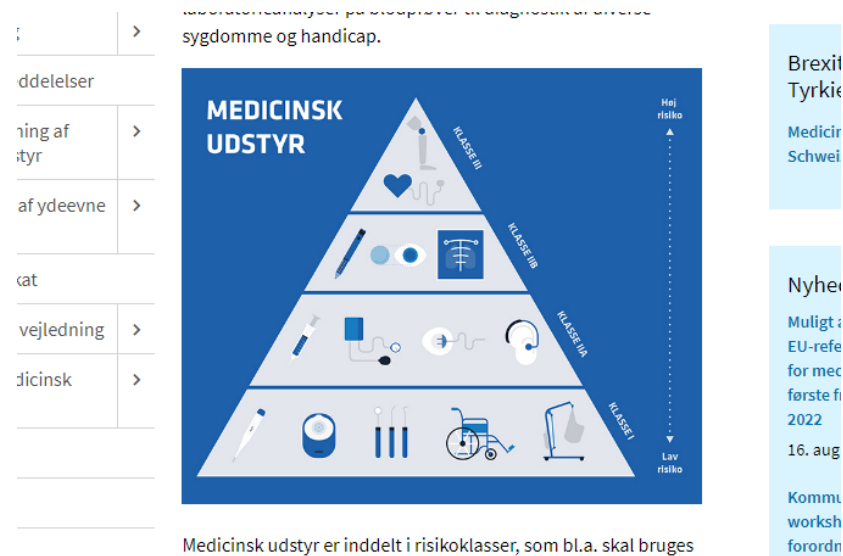
1. Anvendelsesområde
2. Normative referencer
3. Termer og definitioner
4. GCP principper
5. Ethiske hensyn
6. Planlægning af klinisk afprøvning
7. Udførelse af klinisk afprøvning
8. Udsættelse, afbrydelse og afslutning af den kliniske afprøvning
9. Sponsors ansvar
10. Den primære investigators ansvar

Annekser

- A. Afprøvningsplan
- B. Investigators Brochure
- C. CRF
- D. Klinisk afprøvningsrapport
- E. Vigtige kliniske afprøvningsdokumenter
 - Site file
 - Sponsor file
- F. Kategorisering af hændelser
- G. Etisk Komite Ansvarsområde
- H. Anvendelse af ISO 14971 i kliniske afprøvninger
- I. Faser i kliniske forsøg
- J. Audit

Forskel mellem forsøg med lægemidler og medicinsk udstyr er bl.a.

Risikoklasser – forskellige krav/forventninger



Informeret samtykke kan indhentes af "ikke-læge"

BEK nr. 713 af 24/05/2022, § 5, Stk. 2. Den mundtlige information skal gives af et medlem af afprøvnings- eller undersøgelsesholdet, der er behørigt kvalificeret, herunder har viden om udstyret til at kunne formidle information herom og besvare forsøgspersonens eventuelle spørgsmål, jf. dog stk. 3.

Uønskede hændelser - investigator forpligtelser

AE - Adverse Event (ISO) – til sponsor

ADE – Adverse Device Effect (ISO) – til sponsor

SAE – Serious Adverse Event (LMST + ISO) – uden unødigt forsinkelse til sponsor

SADe – Serious Adverse Device Effect (ISO) – uden unødigt forsinkelse til sponsor

ASADE – Anticipated Serious Adverse Device Effect (ISO)

USADE – Unexpected Serious Adverse Device Effect (ISO)

Næsten-hændelser – device deficiency (LMST + ISO) – uden unødigt forsinkelse til sponsor

- Fejl og mangler ved medicinsk udstyr (ISO)
- Funktionsfejl – malfunction (ISO)
- Brugsfejl – use errors (ISO)
- Alvorlig helbredstrussel (ISO)

Kilde: [Vejledningen](#) pkt.13 + DS/EN ISO 14 155 pkt. 10.8 og Anneks F

"Same but different"

- TMF ≈ *samling af vigtige kliniske afprøvningsdokumenter*
- Kildedataliste ≈ *typen og placeringen af disse kildedokumenter skal dokumenteres*
- ICH GCP ≈ *anneks E: samme krav men flere detaljer/punkter*
- Medicinregnskab ≈ *regnskab med udstyret*
 - Ved genbrug: Overførsel af data, hygiejne, logistik

Ifølge ICH-GCP skal kildedata følge ALCOA+ principperne, som sikrer at kildedata er henførbare, læsbare, samtidige, originale, præcise og komplette.

Attributable - henførbare: Det skal være tydeligt, hvem der har generet data. Det skal være muligt at henføre data til en specifik person (f.eks. forsøgsdeltager, investigator eller projektpersonale). I en fysisk registrering vil det være i form af en håndskrevet dato og signatur I en elektronisk registrering vil det være et audit trail, der viser hvem, der indtastede data og hvornår.

Legible - læsbare: Alle data skal være permanente og lette at læse og forstå. Vær opmærksom på, at tryksværten på nogle papirkilder falmer hurtigt, og at noget papir er varmefølsomt. Der bør tages et certificeret kopi af sådanne kildedokumenter.

Contemporaneous - samtidige: Data bør registreres på det tidspunkt, observationen foretages, da senere registrering, kan være genstand for fejl.

Original - originale: originale refererer til, hvor data registreres første gang. Vær opmærksom på, at hvis notater, der skal dikteres til journalen, skrives på en lap papir, så er data på papiret de originale data.

Accurate – præcise og nøjagtige: Det kan være relevant at f.eks. vægt registreres med en decimal og at blodprøveudtagning i farmakokinetiske forsøg registreres med minut- og sekundtal.

Complete - komplette: All data, including any repeat or reanalysis performed, is recorded (obs – synlige ændringer)

Consistent - overensstemmende: All elements are dated or time stamped in expected sequences

Enduring - holdbare: Data is recorded in official laboratory notebooks and/or electronic media (obs – tekst/billeder, der falmer, eller skiftende e-system)

Available - tilgængelige: Data record is available for review, audit, or inspection, over its lifetime

Traceable - sporbare: Data should be traceable throughout the data life cycle, and changes should be recorded as part of the metadata (i.e. audit trail)

Lokale samarbejdsaftaler - regler

ICH GCP

4.2.3 The investigator should have available an adequate number of qualified staff and **adequate facilities** for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.

4.2.4 The investigator should **ensure that all persons** assisting with the trial **are adequately informed about** the protocol, the investigational product(s), and **their trial-related duties and functions**.

4.2.5 The investigator is responsible for **supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties and functions** conducted at the trial site.

4.2.6 If the investigator/institution **retains the services of any individual or party** to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should **ensure this individual or party is qualified to perform those trial-related duties and functions and should implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated**.

[Q&A: Good clinical practice \(GCP\) | European Medicines Agency \(europa.eu\) , GCP-matters, 2](#)

[Typiske afvigelser vedrørende datahåndtering m.m. i investigator-initierede forsøg \(laegemiddelstyrelsen.dk\), kontrakter](#)

Lokale samarbejdsaftaler - vejledning

Personer under anden ledelse kan ikke anføres på delegation log

Opgaver, der skal foretages af hospitalets andre afdelinger, skal være beskrevet skriftligt

- Laboratorium/Klinisk biokemisk afdeling, Sygehusapotek, Patologisk afd., Radiologisk afd., Nuklearmedicinsk afd., Intensiv afd., Eksternt “dokumenthotel” og andre
 - Obs - [EMAs reflectionpaper – “GCP for laboratorier”](#)
- Også rutineopgaver? – afhænger af lokale retningslinjer

Opgaver uddelegeret til eksterne parter (anden juridisk enhed) kræver aftale om databehandling

- OBS – der kan være forskellige retningslinjer på sygehuse/afdelinger men GCP-krav skal efterkommes

Bør indgås af site/investigator (og ikke af sponsor)

- Investigator har ansvaret for, at opgaven løses, og har pligt til supervision

Skal signeres af samarbejdspartner (Leder eller delegeret)

- Antal forsøgspersoner/ydelser, Økonomi, Ansvar for at opgaven udføres som aftalt, Nødvendige ressourcer og kvalifikationer

Indhold og vilkår?

- Se [Indhold af samarbejdsaftaler - GCP-Enhederne](#)

Samtykke – regler og vejledning

Brug af samtykkeerklæringer

[Samtykkeerklæringer | Nationalt Center for Etik](#)

- Tilrettes forsøget
- Tilføj plads til at angive version på den udleverede deltagerinformation (hvis den ikke er en del af deltagerinformationen)
- *Den informerende person skal skrive under på, at den skriftlige information er udleveret til forsøgspersonen, og at mundtlig information har fundet sted.*
 - Der er kun plads til én læges signatur
 - Ofte vil læge X give mundtlig information og signere samtykke, mens læge Y ved næste besøg svarer på spørgsmål inden patienten samtykker. Det skal af kildedata (EPJ, samtykkeerklæring eller andet) fremgå, hvem der har givet hhv mundtlig information og hvem der har svaret på evt supplerende spørgsmål

Elektronisk samtykke

[Bekendtgørelse om anmeldelsespligtige sundhedsvidenskabelige og sundhedsdatavidenskabelige forskningsprojekter \(retsinformation.dk\): § 15. Stk. 2. Et informeret eller stedfortrædende samtykke skal være skriftligt, dateret og underskrevet eller afgivet ved brug af elektronisk signatur.](#)

[Vejledning om det informerede og stedfortrædende samtykke i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter | Nationalt Center for Etik](#) pkt. 1.2: *Samtykket skal være skriftligt, dateret og underskrevet af forsøgspersonenDet kan være i papirform eller i digital form med digital signatur samt et sikkerhedsniveau, der svarer til OCES-standarden, eksempelvis NemID. Der kan også anvendes underskrift ved brug af tablets*

Low intervention trials efter forordningen: [Experimental programme on new informed consent processes in decentralised clinical trials Danish National Center for Ethics.pdf \(nationaltcenterforetik.dk\)](#)

LMST DCT vejledning (link til højre på siden) [Vejledning om implementering af decentrale elementer i kliniske forsøg med lægemidler er nu tilgængelig \(laegemiddelstyrelsen.dk\)](#), *Krav og vejledning samt godkendelse vedrørende den informerede samtykkeproces hører under det videnskabetiske komitésystem og der henvises derfor primært til deres vejledninger, lovgivning og hjemmeside.*

Uddelegering til kvalificeret personale - regler

Bekendtgørelse om kliniske forsøg med lægemidler § 5: Den mundtlige informationssamtale skal gives af en læge, der er behørigt kvalificeret

*4.2.3 The investigator should have available an adequate number of **qualified staff** and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.*

*4.2.4 The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are **adequately informed** about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.*

8.2, 8.3, 8.4

Uddelegering til kvalificeret personale – vejledning 1 af 3

CV

- Opdateret
 - Skal i flg. LMST dokumentere kompetencer på tidspunkt for delegering
 - Der er ikke lovkrav om årlig revision, men det kan være firma-krav
 - Anvendes CV-bank, skal der ske regelmæssig revision/dokumentation i hht SOP
- Indhold
 - Faglig kompetence og forskningskompetence
 - Teoretisk GCP-erfaring: E-læring? Dagskursus? Diplomkursus? TransCelerate - [GCP Training Mutual Recognition](#)
 - Praktisk GCP-erfaring: Rolle, opgaver
- Udformning/omfang?
 - [Investigator Curriculum Vitae template](#) fra vol. 10
 - Firmakrav? OBS! [TransCelerate - Assets - Clinical Trials Site Qualification & Training \(transceleratebiopharmainc.com\)](#)
- Dateret og signeret (OBS – ikke signatur på det i CTIS uploadede ”for public” CV)

Signature log – ofte indbygget i delegation log (håndskrevne initialer)

- *to document signatures and initials of all persons authorised to make entries and/or corrections on CRFs*
- Identifikation af personer, der signerer lab-svar, EKG og andre kildedata med initialer

Uddelegering til kvalificeret personale – vejledning 2 af 3

Delegation log - Investigators dokument og ansvar - Kun personale i egen afdeling

- Bør indeholde *Side X af Y*, så man kan se, om listen er komplet
- *Involveret fra...* først på loggen når kvalifikationer haves
- *Involveret til...* er vigtigt at udfylde. Personer, der ikke længere er involveret, er ikke omfattet af nye træningskrav
- Færdigudfyldte sider signeres af investigator (PI behøver ikke at komme på træningsloggen)
- Forsøgsrelaterede opgaver
 - Hvilke? Bestemt af firmaet? – skal være tilstrækkeligt detaljeret
 - Til hvem? Bestemt af investigator – ikke for få og ikke for mange – HUSK faggrænser
 - Sub-investigatorer (læger/tandlæger): Mundtlig information, Indhente skriftligt informeret samtykke (supplerende spørgsmål? Signere samtykkeerklæring), Inklusion og udtrækning, Vurdere AE relateret ja/nej, Ordinere / dosisjustere / seponere forsøgsmedicin
 - Øvrige delegerede: Indsamle, gradere og registrere AE, Håndtere / administrere forsøgsmedicin og medicinregnskab, Håndtere prøver/forskningsbiobankprøver, Vedligeholde TMF
 - Delegering til læge eller ikke-læge afhænger af opgaven: Randomisering, Vurdere undersøgelsessvar, Protokolspecifikke målinger/undersøgelser – skal udspecificeres, Udfylde og rette CRF

Uddelegering til kvalificeret personale – vejledning 3 af 3

Træning

- Sponsor er ansvarlig for træning af mindst PI, der så kan træne andre delegerede (sub-Investigatører, Projektsygeplejersker, Andre nøglepersoner, Relevante samarbejdspartnere)
- Træning skal minimum omfatte protokol, IMP/IB, CRF, SAE
 - OBS! Fornyet træning ved Substantial Modification/amendment og reviderede/udarbejde nye projektdokumenter (IB, CRF, Annual Safety Report)
 - OBS! Medarbejdere, der involveres senere i forløbet, skal trænes på lige fod med de andre
- Træning skal dokumenteres i TMF
 - Følgende skal fremgå af dokumentationen
 - Hvad omfattede træningen?
 - Protokol, forsøgsrelaterede undersøgelser, IB/IMP, SAE-rapportering, CRF, lab.manual, SOP, ePRO m.m.
 - Husk angivelse af versionsnummer.
 - Hvordan foregik træningen?
 - Power point, træningsmodul, sidemandsoplæring, mundtligt ved møde
 - Hvem trænede og hvem fik træning og hvornår skete det?
 - Rolle: Sub-investigator, sygeplejerske, projektsygeplejerske, bioanalytiker m.m.
 - Dato/signatur fra underviste + fra underviser
 - Dokumentation kan omfatte
 - Kopi af Power point, Mødereferat
 - Signering af dokumentet (SOP, arbejdsskema, IB, Annual Safety Report)
 - Hver sin log til hver sin gruppe/opgave

Investigators supervision - regler

4.2.5 The investigator is responsible for **supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties** and functions conducted at the trial site.

4.2.6 If the investigator/institution retains the services of any individual or party to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should **ensure this individual or party is qualified** to perform those trial-related duties and functions and should implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated.

FDA: [Guidance for industry: Investigator Responsibilities – Protecting the Rights, Safety and Welfare on Study Subjects, October 2009](#) - This guidance is intended to clarify for investigators and sponsors FDA's expectations concerning the investigator's responsibility (1) to **supervise a clinical study in which some study tasks are delegated** to employees or colleagues of the investigator or other third parties and (2) to protect the rights, safety, and welfare of study subjects.

TransCelerate: [Investigator oversight kursus med kort prøve](#) (NB – bruger *supervision* og *oversight* lidt tilfældigt)

Arbejdsskemaer og -dokumenter

Regler

- **GCP-bek. § 9 stk. 3 (direktiv-forsøg)**, *Ved udarbejdelsen af **dokumenter, skemaer eller andet dokumentationsmateriale** til brug for forsøget skal investigator sikre, at der indsættes versionsnummer på hvert dokument. Investigators godkendelse af materialet skal dokumenteres, og det skal dokumenteres, hvem materialet er udleveret til og hvornår udleveringen er sket.*
- **God dokumentationspraksis i kliniske forsøg**
 - *Når dokumenter, skemaer eller andet dokumentationsmateriale er ændret og godkendt, skal det sikres, at tidligere versioner ikke benyttes.*
 - *Dokumenter, skemaer og andet dokumentationsmateriale skal dateres og signeres.*
 - *Enhver anførsel af initialer og/eller signatur skal høre sammen med en dato. Et eksempel på afvigelser set under inspektioner er forud udfyldte datoer.*

Vejledning

- **Følgende kan være relevante:** Analyserekvisition, tidsplan for ”bestillinger, in-/eks-skemaer, behandlingsskemaer (med retningslinjer for protokolspecifikke dosisjusteringer, AE-skema (tilpasset protokol/CRF)
- Dokumenterne kan være udarbejdet af andre projektdeltagere, men skal godkendes af investigator
- Man skal kopiere/bruge den godkendte signerede version (og ikke elektronisk word-version)

Investigators SOPs - generelt

Kvalitetsstyringssystem/generelle SOPs er ikke et myndighedskrav!

Hvis de udarbejdes, så

- Udpeg en kvalitetsansvarlig
- Personen, der godkender en SOP, bør være en anden end den, der udarbejder SOPen
- Start med at udarbejde en *SOP om SOPs*
 - Udarbejdelse, versionering, godkendelse, revision (regelmæssigt f.eks. Hver 3. år samt når det er nødvendigt, f.eks. ved ny lovgivning eller ændret struktur på afdelingen)
 - Fast struktur, f.eks.:
 - Identifikation - Navn og nummer
 - Version - Version Y, erstatter version X
 - Gyldighed - Gældende fra dd.mm.yyyy
 - Godkendelse - Udarbejdet af: Navne, titler samt Godkendt af: Navn, titel, dato
 - Indholdsfortegnelse - Samme punkter i alle SOPs?
 - Sidenummerering - Side X af Y (i sidefod)
- *SOP for SOP-træning* kan være den næste

Opbygning

1. **Gælder for** – hvornår skal den anvendes?
2. **Formål** – hvad skal SOPen sikre?
3. **Ansvar** – hvem skal gøre hvad?
4. **Grundlag** – Hvilken lovgivning og hvilke instrukser ligger til grund?
5. **Definitioner og terminologi** (hvis relevant)
6. **Beskrivelse** – hvad man skal gøre (og ikke gøre) - Klart sprog (brug samme termer i alle SOPs) - Logisk struktur (kronologi er ofte en god ting) - Fyldestgørende men ingen unødige detaljer
7. **Arkivering** - af dokumenter generet i hht SOPen
8. **Ændringslog** - Baggrund for revision skal fremgå - Overblik over, hvad der er ændret - Vil facilitere fokuseret SOP-træning
9. **Bilag/Templates** - Uddybende forklaring af / figurer til illustration af dele af SOP-teksten - Ensartede dokumenter: CV, samarbejdsaftaler, overordnet medicinregnskab, temperaturregistreringslog, TMF-indholdsfortegnelse m.m.

Investigators SOPs – hvilke?

- **Identificer alle processer og arranger dem i navn og grupper**

- 1 – Forsøgsdokumentation

- 1.1 - Etablering af TMF/ISF

- 1.2 – Vedligeholdelse af TMF/ISF

- 1.3 – Arkiveringetc.

- 2 – Forsøgsmedicin

- 2.1 – Modtagelse.....etc.

- **Relevante generelle SOPs er bl.a.**

- Patient recruitment
 - Informed consent
 - Training of staff (GCP, Protokol m.m.)
 - Handling of IMP
 - Investigator Site File
 - Collaboration with other departments
 - Investigators supervision

Implementering og brug af SOPs

Træning af relevante personer, der skal anvende SOPen

- Træning skal dokumenteres – underviser og underviste – dato/signatur

Distributionssystem skal være beskrevet (F.eks. i SOP om SOPer)

- Hvem har fået udleveret hvilke SOPs?
- Husk at udskifte SOPs ved udstyr og i medicinrum
- Pas på ”ulovlige” kopier

Erstattet version skal indsamles/slettes/annulleres

- Annulleret master skal arkiveres i hht GCP-krav

Ny version skal udleveres/elektronisk arkiveres og bruges

- Tilgængelig til enhver tid
- Læs den hellere en gang for meget end for lidt
- Du tror, du kan huske, hvad der står, men ofte er det en foregående version, du husker
- Før en log over konstaterede fejl, mangler og idéer til forbedringer

Trial Master File / Investigator Site File - regler

CTR art. 57

ICH E6 R2, 8

*The **minimum list** of essential documents which has been developed follows*

*Maintain a **record of the location(s)** of their respective essential documents*

*Essential documents for the trial should be **supplemented or may be reduced** where justified*

Relevante guidelines

[LMSTs Opbevaring og arkivering af væsentlige dokumenter \(Trial Master File\) i forbindelse med kliniske forsøg](#)

*[EMAs **Guideline** on the content, management and archiving of the clinical trial master file \(paper and/or electronic\)](#)*

*[Q&A **EMAs Expectations of European Union \(EU\) competent authorities on the use of electronic trial master files, C1**](#)*

[Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials \(europa.eu\)](#)

[GCP-enhedernes vejledning om Trial Master File \(TMF\)](#)

Arkivering - lovkrav

ICH E6 R2 8.1

- *The storage system used during the trial and for archiving (irrespective of the type of media used) should provide for document identification, version history, search, and retrieval.*
- *When a copy is used to replace an original document (e.g., source documents, CRF), the copy should fulfill the requirements for certified copies.*

CTR (art. 58) : 25 år efter forsøgets afslutning

- OBS! Journaldata dog efter national lovgivning – I DK 10 år (billeder 5 år)
- OBS! Forsøg, der ikke er afsluttet inden 31. januar 2025 skal efterleve CTR-krav

Medicinsk udstyr/in vitro-diagnostik

- opbevares i mindst 10 år efter, at den kliniske afprøvning/ undersøgelse af ydeevne af det pågældende udstyr er afsluttet eller i mindst 10 år efter, at det sidste udstyr blev bragt i omsætning.
- For så vidt angår implantabelt udstyr skal oplysningerne opbevares i mindst 15 år.

2003/63/EC, Annex 1, 5.2.c :15 år efter forsøgets afslutning/2 år efter sidste EU markedsføringsautorisation/ophør af udvikling

OBS - tilladelse til opbevaring af personfølsomme data (GDPR) skal være gældende i overstående perioder

Arkivering - vejledning

Arkiveringsperiode

- Eksakt dato skal oplyses af sponsor
 - Sponsor bør (skal, hvis anført i kontrakt) kontaktes inden destruktion – sponsor kan have glemt at oplyse evt. forlængelse
- Data skal kasseres, når opbevaringstilladelsen ophører (GDPR)
- Det er ikke altid muligt at anonymisere en TMF. Der er ofte CPR eller fulde navn på andre dokumenter end ID-listen
 - OBS! ID nummer i patientjournalen gør, at man ikke kan anonymisere forsøgsdata. Tag drøftelsen med monitor, hvis det stilles som et krav fra CRO/firma

Arkiveringsmetode

- Fysisk
 - Ekstern opbevaring forudsætter samarbejdsaftale inkl. databehandleraftale med kvalificeret lagerhotel
- Digitalisering af fysiske dokumenter forudsætter, at der sker certificeret scanning med kvalitetskontrol
 - LMST forventer SOP (med et vist dokumentationskrav) for dette
- Elektroniske dokumenter og data skal kunne læses om 15/25 år
 - SOP for dette (inddrag IT-afdelingen) kan være relevant, når kravet om opbevaring er 25 år
 - Dokumenter i en eTMF leveret af sponsor er også del af investigators TMF og derfor skal adgang sikres

Audit – udføres af/på vegne af sponsor

*En systematisk og uafhængig undersøgelse af forsøgsrelaterede aktiviteter og dokumenter med henblik på at vurdere, hvorvidt de vurderede **forsøgsrelaterede aktiviteter er udført, og data er genereret, analyseret og rapporteret** i overensstemmelse med forsøgsprotokollen, sponsors skriftlige procedurer, god klinisk praksis (GCP) samt lovgivningen i øvrigt.*

Auditprogram

- En eller flere audits pr. firma/forsøg over tid
- Sites (og inv. lokale samarbejdspartnere), CROer, sponsors samarbejdspartnere, egne afdelinger

Auditplan

- Hvor, hvornår og hvad
- Ofte særligt auditfokus i hht definerede auditkriterier (protokol, lovgivning, guidelines, SOP)

Auditfund

- Overensstemmelse eller manglende overensstemmelse?
- Sponsor/Monitor følger op på site
- Auditcertifikat og auditrapport er sponsordokumenter

Inspektion – foretages af myndigheder

LMST - [Inspektion af kliniske forsøg \(GCP-inspektion\)](#)

- Risikobaseret – GCP-regler, men også etik og GDPR
- *De inspicerede parter kan være en eller flere af følgende: investigator, sponsor, kontrakttager (CRO), fremstiller, sygehusapotek og laboratorium*
- Én fælles inspektionsrapport til sponsor
 - Afvigelser med angivelse af hvilke regler, der er overtrådt
 - Frist for tilbagemelding med korrigerende/forebyggende foranstaltninger

EMA - [Inspections procedure](#)

- Any clinical trial included in the application could be subject to inspection.
- *The number of GCP inspections slightly increased compared to 2017, with 140 in 2018 compared to 136 in 2017 (fordelt på hele verden)*
- [GCP inspection, Investigator site](#)

FDA

Datatilsynet - [Generelt om tilsyn \(datatilsynet.dk\)](#)