

**GCP-konformes Monitoring
in nicht-kommerziellen investigator-initiierten klinischen Prüfungen**

**Prospektive cluster-randomisierte Untersuchung studienspezifisch adaptierter
Strategien für das Monitoring vor Ort in Kombination mit zusätzlichen
qualitätssichernden Maßnahmen**

- ADAMON -

Version Final 1.0
Datum: 10.10.2008

Projektleitung

Dr. O. Brosteanu Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig (KKS), Universität
Leipzig
Härtelstr. 16-18, 04107 Leipzig
Tel. 0341 – 97 16 251
Oana.Brosteanu@kksl.uni-leipzig.de

Steering Committee

Dr. P. Houben Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig, Universität Leipzig
Prof. Dr. Ch. Ohmann Koordinierungszentrum für Klinische Studien Düsseldorf, Universität
Düsseldorf
Dr. U. Paulus Zentrum für Klinische Studien der Universität zu Köln
Dr. B. Pfistner früher: Kompetenznetz Maligne Lymphome, Universität Köln
G. Schwarz Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn
A. Strenge-Hesse Kompetenznetz Maligne Lymphome, Universität Köln
U. Zettelmeyer Zentrum für Klinische Studien der Universität zu Köln

Biometrie

Dr. D. Hasenclever Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität
Leipzig

Inhaltsverzeichnis

Synopse.....	3
1 Hintergrund und Rationale	6
1.1 Einführung	6
1.2 Gesetzliche Bestimmungen und Richtlinien	6
1.3 Ziele und Limitationen des Monitorings vor Ort.....	7
1.4 Stand des Wissens und bisherige Vorgehensweise	8
1.5 Rationale des ADAMON-Projekts	10
1.6 Hypothese der Untersuchung.....	10
2 Ziele.....	10
2.1 Primäres Ziel	10
2.2 Sekundäre Ziele	10
3 Design der Untersuchung.....	11
4 Definition der zu vergleichenden Strategien für das Monitoring vor Ort	12
4.1 Volles Monitoring.....	12
4.2 Adaptiertes Monitoring.....	13
5 Auswahlkriterien für klinische Prüfungen	13
6 Biometrische Aspekte.....	14
6.1 Zielkriterien	14
6.1.1 Primär	14
6.1.2 Sekundär.....	16
6.1.3 Explorativ	16
6.2 Vermeidung von Verzerrungen	17
6.3 Statistisches Design	18
6.4 Randomisation.....	18
6.5 Fallzahlplanung	19
6.6 Auswertung.....	20
6.7 Dokumentationskonzept und Datenmanagement	20
7 Ethische und rechtliche Aspekte	21
8 Durchführung der Untersuchung.....	21
8.1 Auswahl und Einschluss der klinischen Prüfungen.....	21
8.2 Vorbereitende Schritte vor Beginn einer klinischen Prüfung.....	22
8.3 Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfungen	23
8.4 Durchführung der abschließenden Audits.....	23
8.5 Erhebung der Untersuchungsparameter.....	23
8.6 Auswertung.....	23
9 Literatur	24
10 Unterschriften zum Projektprotokoll	25
11 Abkürzungsverzeichnis.....	25
Vorbemerkungen.....	27
1 Qualitätssicherung in klinischen Prüfungen	28
2 Risiko-Analyse klinischer Prüfungen.....	28
2.1 Einschätzung des Gefährdungsrisikos der therapeutischen Intervention	29
2.2 Studienspezifische Risiko-Analyse.....	30
2.2.1 Patientenbezogene Indikatoren.....	31
2.2.2 Indikatoren für Robustheit.....	34
2.3 Klassifizierung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort	35
2.4 Zentrenbezogene Indikatoren	37
3 Risiko-adaptierte Strategien für das Monitoring vor Ort.....	38
3.1 Festlegung der zu überwachenden Eckdaten.....	38
3.2 Planung des Monitorings	39
3.3 Monitoring-Klasse K1	40
3.4 Monitoring-Klasse K2	41
3.5 Monitoring-Klasse K3	44
3.6 Problemorientiertes Monitoring	44
3.7 Übersicht über die vorgeschlagenen Monitoring-Strategien	45

Synopse

Titel	Prospektive cluster-randomisierte Untersuchung studienspezifisch <u>adaptierter</u> Strategien für das <u>Monitoring</u> vor Ort in Kombination mit zusätzlichen qualitätssichernden Maßnahmen für IITs
Acronym	ADAMON-Projekt
Hintergrund	Der Einsatz von qualitätssichernden Maßnahmen, zu denen auch das Monitoring vor Ort gehört, ist für klinische Prüfungen unerlässlich, um die Ziele der Good Clinical Practice (GCP) zu gewährleisten. Für Arzneimittelstudien ist diese Forderung in Deutschland gesetzlich verankert. Der notwendige Umfang des Monitorings vor Ort ist jedoch insbesondere für nichtkommerzielle klinische Prüfungen eine offene Frage.
Rationale	Es besteht Bedarf, ein Instrument zu entwickeln und zu validieren, anhand dessen sich eine rationale, an die Gegebenheiten der jeweiligen klinischen Prüfung angepasste Strategie für die Qualitätssicherung, und insbesondere für das Monitoring vor Ort ableiten lässt. Eine solche Strategie muss sich dadurch auszeichnen, dass sie die Einhaltung der GCP-Ziele gewährleistet, unter gleichzeitiger Optimierung der dafür benötigten Ressourcen. Die Entwicklung eines derartigen Instruments liegt sowohl im Interesse studierendurchführender Einrichtungen und Verbünde, als auch im Interesse der öffentlichen Förderer von nichtkommerziellen klinischen Prüfungen.
Hypothese	Eine zweckmäßige, an das Design und die Ziele der klinischen Prüfung angepasste, reduzierte on-site Monitoringstrategie, durchgeführt von spezifisch an der Studie geschulten Monitoren, ist ausreichend, um die Ziele der guten klinischen Praxis sicherzustellen und aussagekräftige Ergebnisse zu gewährleisten.
Ziele	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu untersuchen, ob eine studienspezifisch adaptierte, reduzierte on-site Monitoringstrategie im Vergleich zu einem umfangreichen vollen Monitoring nach kommerziellen Standards in Bezug auf das Auftreten von schwerwiegenden oder kritischen Mängeln (festgestellt im Rahmen eines abschließenden Audits) gleichwertig ist. <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Vergleich der beiden Monitoringverfahren bzgl. des Auftretens von schwerwiegenden oder kritischen Mängeln (festgestellt im Rahmen eines abschließenden Audits), die nicht im Rahmen des Monitoring entdeckt wurden. • Der Vergleich der beiden Monitoringverfahren bzgl. der einzelnen Arten von schwerwiegenden oder kritischen Mängeln (festgestellt im Rahmen eines abschließenden Audits) <p>Daneben soll das ADAMON-Projekt genutzt werden, um explorativ eine Datenbasis zu erhalten zum tatsächlichen Umfang des Monitorings (z.B. Anzahl der durchgeführten Visiten und ihre Dauer), zur Datenqualität (Anzahl und Art von Queries, Vollständigkeit der Daten bei Schließen der Datenbank), und zur Zeitdauer, bis die Endauswertung der klinischen Prüfung vorliegt. – (soweit Daten verfügbar)</p>
Design	<p>Prospektive, cluster-randomisierte Untersuchung, aufgesetzt auf nicht-kommerzielle klinische Prüfungen</p> <p><u>Beobachtungseinheit:</u> Teilnehmer der klinischen Prüfung;</p> <p><u>Cluster:</u> Prüfzentrum</p>

<p>Interventionen</p>	<p><u>„Volles“ Monitoring (Kontroll-Intervention)</u> Das volle Monitoring beinhaltet: Initiierungsbesuch, 1. Visite nach Einschluss des 1. Patienten, dann regelmäßige Besuche nach jeweils 2-3 Patienten, 100% Quelldatenabgleich bei allen Patienten, Abschlussbesuch. Hinzu kommt eine effiziente zentrale Überwachung der klinischen Prüfung („zentrales Monitoring“).</p> <p><u>Adaptiertes Monitoring</u> Für das adaptierte Monitoring wird ein dreistufiges Klassifikationsschema eingesetzt, anhand dessen der Bedarf an Monitoring vor Ort für eine klinische Prüfung eingeschätzt wird. Die Klassifikation berücksichtigt auf Basis einer strukturierten Risiko-Analyse das Gefährdungspotential innerhalb der Prüfung im Vergleich zur Standard-Versorgung derselben Erkrankung, die Schutzwürdigkeit der Studienpopulation, sowie weitere festgelegte Aspekte des Studiendesigns, der Prüftherapie und der Organisation und Logistik der Prüfung.</p> <p>Die adaptierte Monitoring-Strategie besteht aus den beiden Komponenten „Basis-Monitoring“ und „Problemorientiertes Monitoring“, in Kombination mit einer effizienten zentralen Überwachung der klinischen Prüfung („zentrales Monitoring“).</p> <p>Je nach Klassifikation wird der Umfang des Monitorings vor Ort festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>K1 (sehr hoher Monitoringbedarf)</i> Initiierung, erster Besuch nach 1 Patienten; Überprüfung der Eckdaten bei 100% der Patienten + 100% Originaldatenabgleich aller Daten bei mindestens 20% der Patienten; weitere regelmäßige Besuche nach je 2-3 Patienten - <i>K2 (mittlerer Monitoringbedarf):</i> Initiierung, erster Besuch nach den ersten 1-2 Patienten, danach Beurteilung und Einteilung der Prüfzentren in „Zentren ohne Auffälligkeiten“ / „Zentren mit Auffälligkeiten“ in Bezug auf die Qualität der Studiendurchführung (später mindestens jährliche Reevaluation); <ul style="list-style-type: none"> ▪ falls „ohne Auffälligkeiten“: Überprüfung der Existenz und Einwilligung aller Patienten, Überprüfung der weiteren Eckdaten bei 20% der Patienten + 100% Originaldatenabgleich aller Daten bei mindestens einem Patienten; Häufigkeit der Besuche in Abhängigkeit von Rekrutierung und Aufgabenkatalog (i. d. R. mindestens 1x jährlich) ▪ falls „mit Auffälligkeiten“: Überprüfung der Existenz und Einwilligung aller Patienten, Überprüfung der weiteren Eckdaten bei 50% der Patienten + 100% Originaldatenabgleich aller Daten bei mindestens einem Patienten; Häufigkeit der Besuche in Abhängigkeit von Rekrutierung und Aufgabenkatalog (i. d. R. mindestens 3x jährlich) - <i>K3 (geringer Monitoringbedarf):</i> Initiierung kann durch Prüfertreffen ersetzt werden; mindestens ein Besuch in jedem Prüfzentrum im Verlauf der Studie; im besuchten Zentrum Überprüfung der Existenz und Einwilligung aller Patienten, sowie der weiteren Eckdaten bei mindestens 20% der Patienten <p>Werden durch das zentrale Monitoring Unregelmäßigkeiten oder Probleme der Daten- und Durchführungsqualität festgestellt, so wird dadurch ein zusätzlicher Besuch im Zentrum ausgelöst („Problemorientiertes Monitoring“).</p>
<p>Wichtigste Einschlusskriterien</p>	<p>Es sollen nicht-kommerzielle klinische Studien eingeschlossen werden, die folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Prüfungen der Phasen II-IV (oder analog für klinische Prüfungen, die nicht unter das AMG fallen), bevorzugt randomisiert • Multizentrisch (mindestens 6 Zentren) • Die Studienzentrale arbeitet nach standardisierten, schriftlich niedergelegten Verfahrensweisen (insbesondere im Datenmanagement). • Rekrutierungsbeginn in 2008 oder 2009

Fallzahl	<p>Mindestens 3200 Patienten aus mehr als 72 Zentren aus mindestens 12 Studien.</p> <p>Zugrundeliegende Annahmen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlerraten in der Größenordnung von 5 % mit vollem Monitoring, bis zu 2% höher mit adaptiertem Monitoring. • Auszuschließender relevanter Unterschied: Anstieg der Fehlerrate um 5%. • Signifikanzniveau 5%; Power 90%. <p>Die erwartete Heterogenität der Zentren bzgl. ihrer „wahren“ zugrunde liegenden Fehlerrate wird als Randomeffekt von $sd = 0.6$ bis 1.0 auf der Logit Skala angenommen.</p>
Biometrische Aspekte	<p>Der Unterschied der Fehlerraten wird auf der logit Skala mittels logistischer Regression mit Studien als festen Effekten und Zentren als Randomeffekt geschätzt. Damit wird angenommen, dass die Zentrenheterogenität auf der logit-Skala gegeben das studienspezifische Fehlerniveau nicht von der Studie abhängt. Zudem wird angenommen, dass zwar das Fehlerniveau der einzelnen Studien variieren kann, die Log-Odds-Ratio des Monitoringeffekts aber nicht studienspezifisch ist. Als geplante Subgruppenanalyse können Interaktionsterme der Risikoklasse mit dem Monitoringeffekt beschrieben werden.</p> <p>Primäres Resultat der ADAMON Studie ist ein Schätzer des Monitoringeffekts mit 95%-Konfidenzintervall. Die Interpretation des Konfidenzintervalls erfolgt im Sinne einer Nicht-Unterlegenheitsfragestellung. Als relevanter Unterschied wird eine Verschlechterung um 5% bzw. entsprechend ~ 0.6 auf der Logit Skala angesetzt.</p>
Durchführung	<p>Innerhalb mehrerer klinischer Prüfungen wird für jedes teilnehmende Prüfzentrum randomisiert entschieden, ob das Zentrum mit der spezifisch adaptierten oder mit einem intensiven „vollen“ Monitoring vor Ort überwacht wird. Für jedes Prüfzentrum ist ein abschließendes Audit geplant. Die Audit-Ergebnisse sind für den Vergleich der beiden Monitoring-Strategien entscheidend.</p> <p>Die Erstellung der Monitoring-Manuale im Rahmen der einzelnen klinischen Prüfungen, sowie die Schulung und Überwachung der eingesetzten Monitore erfolgt durch Mitarbeiter des ADAMON-Projekts.</p>
Dauer	<p>Beginn: Mitte 2008</p> <p>Die eingeschlossenen Prüfungen haben eine voraussichtliche Dauer von bis zu 2,5 Jahren, anschließend werden die Audits in den Prüfzentren durchgeführt.</p> <p>Das ADAMON-Projekt wird daher eine Laufzeit von ca. 4 Jahren haben.</p>

1 Hintergrund und Rationale

1.1 Einführung

Eine gut geplante und durchgeführte klinische Prüfung ist ein leistungsfähiges Instrument, um die Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit einer therapeutischen Intervention einzuschätzen, und ist damit ein unverzichtbarer Bestandteil der klinischen Forschung.

Klinische Prüfungen sind gesetzlich vorgeschrieben, bevor neue Arzneimittel auf den Markt zugelassen werden können, und werden von den Herstellern neuer Prüfprodukte im Vorfeld der Zulassung durchgeführt. Darüber hinaus gibt es viele Fragestellungen zur Wertigkeit therapeutischer Interventionen, deren Beantwortung von hoher wissenschaftlicher und gesundheitspolitischer Bedeutung ist. Viele solcher Prüfungen werden von wissenschaftlich aktiven Ärzten initiiert (sogenannte investigator initiated trials, IITs), und werden im Folgenden als nichtkommerzielle klinische Prüfungen bezeichnet.

Klinische Prüfungen sind Experimente am Menschen, daher muss es oberstes Gebot aller an der klinischen Prüfung Beteiligten sein, die Sicherheit und die Rechte der Studienteilnehmer (Patienten, Probanden) zu schützen. Die Durchführung klinischer Prüfungen ist sehr aufwendig, dies impliziert einen großen Ressourcenbedarf. Klinische Prüfungen sind daher im allgemeinen Experimente, die aus ethischen, logistischen und finanziellen Gründen kaum wiederholbar sind. Es ist daher wesentlich, klinische Prüfungen so zu planen und durchzuführen, dass sie aussagekräftige Ergebnisse liefern. Maßnahmen zur Qualitätssicherung und -kontrolle sind dabei unverzichtbar. Allerdings sollten diese zweckmäßig sein, und ihre Effizienz (Wirksamkeit, Wirkungsgrad) und Relevanz sollte einer Überprüfung standhalten.

1.2 Gesetzliche Bestimmungen und Richtlinien

Die Planung und Durchführung klinischer Prüfungen wird durch anerkannte Richtlinien und gesetzliche Vorgaben reguliert. Inwieweit diese spezielle Regelungen zur Qualitätssicherung enthalten, soll hier kurz ausgeführt werden.

Die Deklaration von Helsinki [6] fordert die Einhaltung ethischer und rechtlicher Standards. Unter Punkt 21 wird vor allem die Wahrung der Unversehrtheit der Versuchsperson als Grund für die Forderung von Nutzen-Risikoabschätzungen und von Vorsichtsmaßnahmen bei der Durchführung von klinischen Studien genannt. Konkrete Qualitätssicherungsmaßnahmen werden nicht angesprochen.

Diese finden sich dafür detaillierter in der ICH-GCP Leitlinie [7]. Die ICH-GCP versteht sich als ethischer und wissenschaftlicher Standard für klinische Prüfungen am Menschen.

Im Glossar der ICH-GCP werden die Begriffe Qualitätssicherung, Qualitätskontrolle und Monitoring definiert. So umfasst Qualitätssicherung (QS) gemäß ICH-GCP „alle geplanten und systematischen Maßnahmen, die implementiert werden, um sicherzustellen, dass die Studiendurchführung und die Datenerhebung, -dokumentation sowie die Ergebnisberichte unter Einhaltung von GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen erfolgte“. Die Qualitätskontrolle (QK) beinhaltet „alle Arbeitstechniken und Aktivitäten, die innerhalb des Qualitätssicherungssystems eingesetzt werden, um nachzuweisen, dass die Anforderungen an die Qualität aller studienbezogenen Aktivitäten erfüllt wurden“. Monitoring wird definiert als „Die Überwachung des Fortgangs der klinischen Prüfung sowie die Sicherstellung, dass diese gemäß Prüfplan, Standardarbeitsanweisungen (SOPs), Guter Klinischer Praxis (GCP) sowie geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird.“ Damit ist Monitoring klar als Bestandteil der Qualitätssicherung zu sehen. Die Definition verdeutlicht, dass Monitoring nicht – wie in der Studienpraxis häufig üblich – auf die Kontrolle der Prüfzentren eingeschränkt wird, sondern die Überwachung des Fortgangs aller studienbezogenen Aktivitäten umfasst.

Die Verantwortung für die Einrichtung und Aufrechterhaltung eines QS- und QK-Systems liegt beim Sponsor der Prüfung (ICH-GCP, Abschnitt 5). Dies umfasst alle Bereiche der Prüfung, inkl. Monitoring und Datenmanagement, und muss durch schriftliche SOPs begleitet werden. Damit Maßnahmen der QS und QK (Monitoring, Audits, Inspektionen) vor Ort in Prüfzentren durchgeführt werden können, ist die Gewährung des direkten Zugangs zu den Originaldaten vertraglich mit allen involvierten Parteien zu regeln.

Der Umfang der Monitorings ist vom Sponsor angemessen festzulegen. Als Kriterien, die Einfluss auf den Monitoring-Umfang haben könnten, werden dabei das Ziel der Studie, das Studiendesign, die

Komplexität, Verblindung, Umfang und Endpunkte der Studie genannt. Im Allgemeinen wird in der ICH-GCP die Notwendigkeit eines Monitorings vor Ort vor, während und nach der Studie gesehen ([7], 5.18.3).

Mit der Umsetzung der Europäischen Richtlinie 2001/20/EG [10] in der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) [8] und der zugeordneten GCP-Verordnung [9] ist GCP nun auch in Deutschland rechtlich verankert, zumindest soweit klinische Prüfungen mit Arzneimitteln betroffen sind. Dies gilt für Studien industrieller Auftraggeber wie auch für nichtkommerzielle klinische Prüfungen gleichermaßen.

Das AMG und die GCP-Verordnung bieten jedoch keine Details zu Bestandteilen eines QS-Systems. Sie fordern die Einhaltung von GCP ([8], § 40), formulieren die Ziele analog ICH-GCP ([9], §1) und regeln die Überprüfung ihrer Einhaltung durch die Behörden. So wird in der GCP-Verordnung explizit festgehalten, dass die Prüfung des QS-Systems Teil der Inspektionen ist.

Obwohl bisher noch nicht gesetzlich verankert, sollten die Anforderungen von ICH-GCP für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten analog betrachtet werden. Es ist zu erwarten, dass hier bei öffentlich geförderten nichtkommerziellen Studien ähnliche Anforderungen gestellt werden.

1.3 Ziele und Limitationen des Monitorings vor Ort

Die Leitlinie zur Good Clinical Practice formuliert folgende Ziele

- Schutz der Sicherheit, Rechte, Integrität sowie der Vertraulichkeit der Identität der Prüfungsteilnehmer
- Glaubwürdigkeit und Korrektheit der Daten und Ergebnisse

(vgl. ICH-GCP, Abschnitt 1, Definition GCP).

Diese Ziele sind für klinische Prüfungen maßgeblich, und ihre Sicherstellung sollte unbedingt gewährleistet sein. Darüber hinaus gebietet es die gute wissenschaftliche Praxis, die Aussagekraft der Ergebnisse sicherzustellen.

Daher ist es bei jeder klinischen Prüfung notwendig, im Vorhinein zu analysieren, welche Gefährdungspotentiale für die Einhaltung der genannten Ziele bestehen, und darauf basierend adäquate Maßnahmen zur Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle zu etablieren. Dies betrifft alle Etappen der klinischen Prüfung, von der Erstellung des Studienkonzepts bis hin zur Fertigstellung des Abschlussberichts bzw. der Publikation.

Maßnahmen zur Überwachung der Studiendurchführung wie zentrales und on-site Monitoring sind ein wesentlicher Baustein im Qualitätssicherungskonzept. Allerdings können durch Monitoring vor Ort nur solche Aspekte beeinflusst werden, die die Studiendurchführung in den Prüfzentren betreffen. Monitoring allein ist für die Qualitätssicherung in einer klinischen Prüfung nicht ausreichend, und sollte immer im Zusammenhang mit anderen Maßnahmen als wesentliche, aber nicht alleinige Komponente betrachtet werden. Wünschenswert wäre, das Monitoring der klinischen Prüfung in ein umfassendes Qualitätssicherungskonzept einzubetten.

In der ICH-GCP Leitlinie wird der Zweck des Monitorings vor allem in der Überwachung der klinischen Prüfung gesehen (vgl. ICH-GCP, 5.18.1). Allerdings sind nicht alle potentiellen Gefährdungen für die GCP-Ziele, die in den Prüfzentren auftreten können, durch Monitoring-Maßnahmen beeinflussbar oder kontrollierbar. Einiges sei hier beispielhaft aufgeführt.

Verletzungen der Patientenrechte, z.B. durch eine inadäquate Aufklärung, können nicht überprüft werden. Gefährdungen der Patientensicherheit, z.B. durch Behandlungsfehler bei Nicht-Einhaltung des Prüfplans, durch Missachtung sicherheitsrelevanter Ausschlusskriterien oder auch durch inadäquate Lagerung der Prüfprodukte (falls zerfallskritisch) können zwar nachträglich festgestellt werden, aber nicht behoben werden. Ähnliches gilt bei fehlenden Daten aufgrund nicht erhobener Befunde oder nicht durchgeführter Untersuchungen, oder bei fehlenden oder inkonsistenten Quelldaten.

Im Sinne eines Qualitätssicherungskonzepts sollte daher die Überwachung um Maßnahmen zur Schulung und Unterstützung der Prüfzentren ergänzt werden, um bereits präventiv auf eine prüfplankonforme Durchführung hinzuwirken.

Aus den obigen Überlegungen ergibt sich folgendes Aufgabenspektrum für das on-site Monitoring

- Studienspezifische Schulung der Mitarbeiter in den Prüfzentren,
- Sicherstellen, dass alle Materialien vorliegen (Prüfarztordner, CRFs, Prüfprodukte, Labormaterial usw.) und aktuell sind
- Sicherstellen, dass alle technischen Voraussetzungen im Prüfzentrum gegeben sind

- Sicherstellen, dass alle regulatorischen Vorgaben im Prüfzentrum erfüllt sind (dazu gehört auch die Überprüfung der Einwilligungserklärungen der Studienteilnehmer)
- Überprüfung der Prüfplancompliance, Maßnahmen zur Einhaltung des Prüfplans
- Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Durchführung von Quelldatenabgleich (Source data verification – SDV)
- Überprüfung der Prüfфарzneimittelhandhabung einschließlich Dokumentation zum Verbleib (drug accountability)
- Überprüfung der Compliance der Prüfungsteilnehmer
- Ggf. Motivation des Prüfzentrums zur weiteren Rekrutierung
- Klärung offener Fragen und Probleme

Betrachtet man dieses Aufgabenspektrum, so wird deutlich, dass Monitoring vor Ort nur zusammen mit weiteren flankierenden Maßnahmen ein ausreichendes Instrument der Qualitätssicherung darstellt.

1.4 Stand des Wissens und bisherige Vorgehensweise

In klinischen Prüfungen industrieller Sponsoren gehört umfangreiches on-site Monitoring seit langem zum Standard der Studiendurchführung. Industriellen Sponsoren und Auftragsforschungsinstitute verfügen über Qualitätsmanagementsysteme, die auch Verfahrensweisen zur Durchführung des Monitorings beinhalten. Obwohl diese Verfahrensweisen zwischen einzelnen Firmen variieren, hat eine Übersicht [14] gezeigt, dass häufige Besuche vor Ort (spätestens alle 8 Wochen) mit einer vollständigen Überprüfung von Parametern wie Existenz und Einwilligung des Patienten, unerwünschte Ereignisse und primäre Endpunkte zur Regel gehören.

Auch bei nichtkommerziellen klinischen Prüfungen herrscht mittlerweile Konsens darüber, dass Maßnahmen zur Qualitätssicherung im Rahmen der Studiendurchführung unverzichtbar sind. Hierzu hat sicherlich in Deutschland die Etablierung solcher Strukturen wie die Kompetenznetze in der Medizin und Koordinierungszentren für Klinische Studien beigetragen. Hinzu kam die umfangreiche öffentliche Diskussion, die schon im Vorfeld zur Implementation der EU-Direktive 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln begonnen hat. Der Umfang der benötigten Qualitätssicherungsmaßnahmen, insbesondere bzgl. on-site Monitoring, ist weiterhin ein offenes Diskussionsthema. Dies gilt sowohl für Deutschland als auch in ähnlicher Weise für andere EU-Staaten.

Um einen Eindruck zu Monitoring-Strategien in nicht-kommerziellen klinischen Studien in Deutschland zu erhalten, wurde im Vorfeld zum ADAMON-Projekt eine Umfrage unter IIT-durchführende Einrichtungen (Koordinierungszentren für klinische Studien, Kompetenznetze in der Medizin und andere Mitgliedsverbände der TMF e.V.) durchgeführt. An der Umfrage beteiligten sich insgesamt 18 Einrichtungen, Informationen zu 43 klinischen Prüfungen konnten ausgewertet werden. Es handelte sich überwiegend um Studien mit Arzneimitteln, viele davon noch vor Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle gestartet. Bei fast allen dieser Studien (insgesamt 38, dies entspricht 88%) wird Monitoring vor Ort durchgeführt. Das Maß an on-site Monitoring hängt entscheidend von dem Organisationsgrad der Institution bzw. Studiengruppe ab. So werden von Koordinierungszentren für Klinische Studien in 23/25 Prüfungen die Zentren regelmäßig besucht, während in Kompetenznetzen eher stichprobenartiges Monitoring bzw. durch Unregelmäßigkeiten getriggerte vor Ort Besuche (Monitoring for cause) favorisiert werden. Bzgl. des Umfangs des Originaldatenabgleichs scheint es zwei Ansätze zu geben: es werden entweder 100% der Patienten überprüft, jedoch meistens nur ein gewisser Prozentsatz der Daten (Eckdatenvergleich), oder es wird ein 100% Datenabgleich bei einer Stichprobe von Patienten durchgeführt. Die Umfrage zeigt, dass das Ausmaß an Monitoring vor Ort sehr uneinheitlich ist und scheinbar keiner übergeordneten Monitoringstrategie folgt. Es waren keine Abhängigkeiten des Monitoring-Umfangs von Parametern wie Phase der Studie, Studiendesign oder Indikationsgebiet erkennbar. Obwohl es sich nicht um eine repräsentative Untersuchung handelt, ergab sich der Eindruck, dass sich derzeit der Monitoring-Umfang vorwiegend an den in der Einrichtung üblichen Verfahrensweisen orientiert und sicherlich auch durch das vorhandene (oder für notwendig erachtete) Budget bestimmt wird. [1] Eine rationale, an der Einhaltung der Ziele von ICH-GCP orientierte Strategie lässt sich nicht erkennen.

Die Umfrage hatte lediglich zum Ziel, Verfahrensweisen im Bereich Monitoring und Datenmanagement zu erheben, nicht jedoch deren Effektivität zu beschreiben. Hierzu liefert eine Sichtung von 21 publizierten Untersuchungen zur Datenqualität und Protokoll-Compliance (European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 7, National Cancer Institute (NCI) 7, Trans-Tasman Radiation Oncology Group 4, Andere 3) zusätzliche Information. Diese Literaturlauswertung zeigte die

Abhängigkeit der Datenqualität vom Qualitätsstand der Studiengruppe. Etablierte Studiengruppen mit einem Qualitätsmanagement-System (QM-System) wiesen eine höhere Datenqualität auf, als Studiengruppen ohne QM-System. Hierbei ist festzuhalten, dass es sich größtenteils um Studien handelt, die in den 1980er und 1990er Jahren durchgeführt wurden. Ein Monitoring vor Ort war in keiner dieser Studien Standard. Die Durchführung von Audits führte zu einem Lerneffekt in den Prüfzentren, der die Datenqualität beeinflusste. Insgesamt wurden Datenmängel in weniger als 5% der Fälle für Einwilligungserklärungen und Ein-/Ausschlusskriterien sowie in ca. 10% der Fälle für die Protokollcompliance berichtet [2].

In Großbritannien existiert mit dem 1913 gegründeten Medical Research Council (MRC) eine lange Tradition der Förderung und Unterstützung nichtkommerzieller klinischer Studien. So wurden im Jahre 2004 durch das MRC insgesamt 170 Studien gefördert. Für die praktische Umsetzung der Good Clinical Practice wurden durch das MRC vielfältige unterstützende Instrumente, wie Ablaufdiagramme, Templates und ausgearbeitete Beispiele entwickelt, die allgemein verfügbar sind (<http://www.ct-toolkit.ac.uk/>, Abfrage: 19.07.2007). Seit 2003 gibt es eine Arbeitsgruppe des MRC, die sich mit der Ausarbeitung von Anleitungen für Studienmanagement und Monitoring in nichtkommerziellen Studien befasst. Dem Studienleiter sollen Anleitungen an die Hand gegeben werden, um die spezifischen Risikopotentiale einer Studie zu identifizieren, die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens zu quantifizieren, und die Konsequenzen für Patientensicherheit und Datenqualität abzuschätzen. Dem Studienleiter obliegt es dann, Maßnahmen zur Reduzierung der Risiken oder zur Verringerung der möglichen Folgen zu implementieren. Konkrete Empfehlungen, wann und in welchem Umfang Monitoring vor Ort durchgeführt werden sollte, ergeben sich hieraus nicht. Es existieren jedoch einige ausgearbeitete Musterstudien, anhand derer die Risikoanalyse beispielhaft durchgeführt wird, mit Vorschlägen zu konkreten Maßnahmen zur Qualitätssicherung [3].

Auch in Frankreich beschäftigen sich öffentliche Sponsoren und studierendurchführende Institutionen mit dem Thema des adäquaten Monitorings. Die Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), eine Vereinigung von 38 Krankenhäusern und 6 medizinischen Fakultäten, hat seit 1992 knapp 2000 klinische Studien gefördert und verfügt hierfür über 8 Clinical Trial Units. Für das GCP-konforme Monitoring dieser Studien wurde ein grobes Klassifikationsschema entwickelt. Dieses berücksichtigt sowohl klinische Prüfungen mit Arzneimitteln als auch klinische Prüfungen mit Medizinprodukten oder mit anderen Therapieverfahren. Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln werden im Wesentlichen anhand der Studienphase in 3 Risikostufen eingeteilt. Für jede dieser Stufen werden Vorgaben für das Monitoring vor Ort gemacht. Der Umfang des vor Ort Monitorings ist dabei in allen 3 Klassen recht hoch, die Basisdaten (Existenz, Einwilligung, Hauptzielparameter, unerwünschte Ereignisse) werden grundsätzlich für alle Patienten vor Ort überprüft. Unterschiede zwischen den Klassen bestehen lediglich im Anteil der Patienten, bei denen zusätzlich ein 100% Quelldatenabgleich erfolgt. Dieses System wird bereits seit einigen Jahren angewandt, und wird derzeit in einer randomisierten Untersuchung „Optimon“ [4] gegen ein umfangreiches, „klassisches“ Monitoring geprüft.

Auf einem Internationalen Workshop, der im Vorfeld zum ADAMON-Projekt durchgeführt wurde, wurden diese Ansätze dargestellt und diskutiert. Teilgenommen haben Vertreter von nationalen Zulassungsbehörden, von Forschungsförderern und von studierendurchführenden Institutionen aus dem EU-Raum. Alle Teilnehmer bekräftigten die Notwendigkeit von on-site Monitoring auch in IITs, wobei für IITs die Möglichkeit der Reduktion gesehen wurde, wenn die Gefährdungspotentiale für die Patientensicherheit und Datenqualität in diesen Studien gering sind. Die gesetzlichen Grundlagen und Leitlinien wurden als flexibel genug angesehen, um die Definition einer angepassten Monitoringstrategie zu ermöglichen. Die Definition einer angepassten Strategie muss auf einer Risikobeurteilung der Studie basieren. Da Monitoring integraler Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems (QMS) ist, kann es nie ohne Berücksichtigung des vorhandenen QMS definiert werden. Hier sollten gemäß den Workshop-Teilnehmern Standard Operating Procedures (SOPs), Training, Datenkontrolle und zentrales Monitoring neben dem on-site Monitoring vorhanden sein [5].

Die Entwicklung von Instrumenten, anhand derer die geeignete Monitoringstrategie für eine konkrete nichtkommerzielle Studie bestimmt werden kann, ist im Interesse aller IIT durchführender Institutionen europaweit. Die Ansätze hierzu sind jedoch verschieden, und sind begründbar durch Unterschiede in der Geschichte der Etablierung von Qualitätssicherungsmaßnahmen in IITs und in der Vielfalt von Förderstrukturen solcher Studien im EU-Raum. So werden in Schweden seit 1996 die gleichen GCP Anforderungen an IITs gestellt wie für Studien industrieller Sponsoren. Die meisten IITs werden dort an Universitäten durchgeführt. Diese verfügen alle über eine „clinical research support organisation“, die die gesamten Planungs- und Durchführungsaspekte von klinischen Studien unterstützt. Monitoring, Training und Inspektionen sind regulärer Bestandteil der Studierendurchführung [5]. Ähnliches gilt z.B. auch für Dänemark. Dagegen stehen in Deutschland bisher noch nicht an allen IIT

durchführenden Einrichtungen entsprechende Infrastrukturen zur professionellen Unterstützung (z.B. Koordinierungszentren für Klinische Studien) zur Verfügung. Zudem wird die Involvierung von im Studienmanagement erfahrenen Einrichtungen weder von Seiten der institutionellen Sponsoren (z.B. Universitäten), noch von Seiten öffentlicher Förderer zwingend gefordert. Etablierte Prozeduren zur Qualitätskontrolle durch öffentliche Förderer oder durch institutionelle Sponsoren existieren erst in Ansätzen, im Gegensatz z.B. zum MRC in Großbritannien, oder auch zur EORTC. Die notwendige Kenntnis und Routine in den Anforderungen der Good Clinical Practice ist in Deutschland noch nicht flächendeckend verbreitet. Dies betrifft sowohl Studieninitiatoren als auch teilnehmende Prüfzentren.

1.5 Rationale des ADAMON-Projekts

In Deutschland existieren derzeit keine Empfehlungen für rationale Monitoring-Strategien für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen. Ansätze aus anderen europäischen Ländern sind nur bedingt übertragbar, da die Voraussetzungen für nicht-kommerzielle Studien im EU-Raum sehr unterschiedlich sind. Dies betrifft Aspekte wie GCP-Kennntnisstand, Verfügbarkeit und Einbeziehung von professionellen Einrichtungen für das Studienmanagement, sowie der geringe Umfang der Überwachung nichtkommerzieller Studien, z.B. durch Inspektionen.

Es besteht Bedarf, ein Instrument zu entwickeln und zu validieren, anhand dessen sich eine rationale, an die Gegebenheiten der jeweiligen klinischen Prüfung angepasste Strategie für die Qualitätssicherung, und insbesondere für das Monitoring vor Ort ableiten lässt. Eine solche Strategie muss sich dadurch auszeichnen, dass sie die Einhaltung der GCP-Ziele gewährleistet, unter gleichzeitiger Optimierung der dafür benötigten Ressourcen. Die Entwicklung eines derartigen Instruments liegt sowohl im Interesse studierendurchführender Einrichtungen und Verbände, als auch im Interesse der öffentlichen Förderer von nichtkommerziellen klinischen Prüfungen.

Das ADAMON-Projekt hat zum Ziel:

- Ein Instrument für die Risiko-Analyse und Klassifizierung nichtkommerzieller klinischer Prüfungen zu entwickeln, und hierfür studienadaptierte Verfahrensweisen für das Monitoring vor Ort zu entwickeln
- Das adaptierte Monitoring in einem randomisierten Vergleich einem intensiven Monitoring vor Ort gegenüberzustellen, um seine Effektivität objektiv einzuschätzen.

Damit ergibt sich mit dem ADAMON-Projekt die Möglichkeit, eine rationale Monitoring-Strategie umzusetzen und unter kontrollierten Bedingungen in der Praxis zu erproben. In das Projekt müssen mehrere unterschiedliche klinische Prüfungen einbezogen werden, um repräsentative und aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Es kann begründet erwartet werden, dass sich im Erfolgsfall dadurch eine größere Verbreitung und Akzeptanz dieser Verfahrensweisen einstellt, die nicht erreichbar wäre, wenn die entwickelten Instrumente nur im Sinne einer Empfehlung publiziert würden.

1.6 Hypothese der Untersuchung

Eine zweckmäßige, an das Design und die Ziele der klinischen Prüfung angepasste, reduzierte Monitoringstrategie, durchgeführt von spezifisch an der Studie geschulten Monitoren, ist ausreichend, um die Ziele der guten klinischen Praxis sicherzustellen und aussagekräftige Ergebnisse zu gewährleisten.

Dies gilt natürlich nur eingeschränkt auf diejenigen Aspekte klinischer Prüfungen, die überhaupt durch das Monitoring vor Ort beeinflusst werden können.

2 Ziele

2.1 Primäres Ziel

Das primäre Ziel des Projekts ist es zu untersuchen, ob eine studienspezifisch adaptierte, reduzierte Monitoringstrategie im Vergleich zu einem umfangreichen vollen Monitoring nach kommerziellen Standards in Bezug auf das Auftreten von schwerwiegenden oder kritischen Mängeln (festgestellt im Rahmen eines abschließenden Audits) gleichwertig ist.

2.2 Sekundäre Ziele

Zu den sekundären Zielen gehören:

- Der Vergleich der beiden Monitoringverfahren bzgl. des Auftretens von schwerwiegenden oder kritischen Mängeln (festgestellt im Rahmen eines abschließenden Audits), die nicht im Rahmen des Monitoring entdeckt wurden.
- Der Vergleich der beiden Monitoringverfahren bzgl. der einzelnen Arten von schwerwiegenden oder kritischen Mängeln (festgestellt im Rahmen eines abschließenden Audits)

Daneben soll das ADAMON-Projekt genutzt werden, um explorativ eine Datenbasis zu erhalten zum tatsächlichen Umfang des Monitorings (z.B. Anzahl der durchgeführten Visiten und ihre Dauer), zur Datenqualität (Anzahl und Art von Queries, Vollständigkeit der Daten bei Schließen der Datenbank), und zur Zeitdauer, bis die Endauswertung der klinischen Prüfung vorliegt. Derartige qualitative Daten sind bisher noch nicht publiziert worden (siehe auch Abschnitt 6.1).

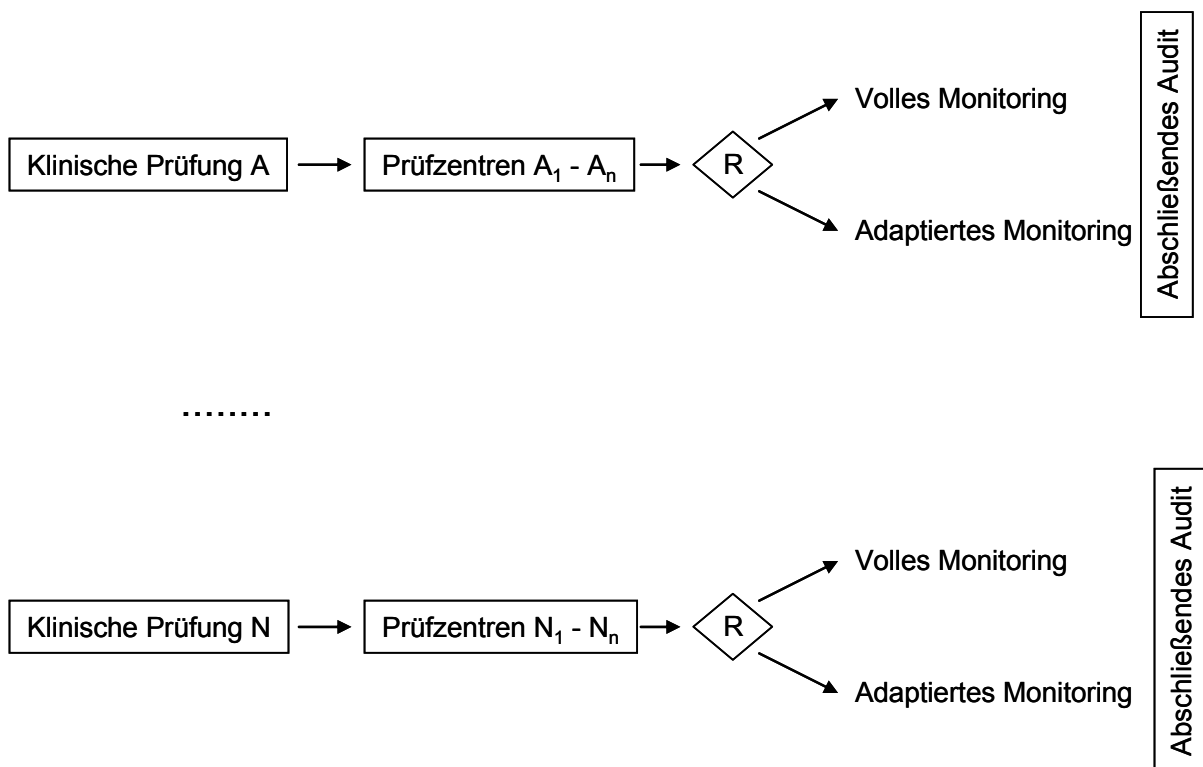
3 Design der Untersuchung

In die Untersuchung sollen mehrere klinische Prüfungen einbezogen werden. Ihre genaue Anzahl kann hier nicht festgelegt werden, da sie von der benötigten Anzahl von Patienten und Prüfzentren für das Projekt abhängt, sowie von Fallzahl und Anzahl der Prüfzentren in den klinischen Prüfungen, die für das Projekt in Frage kommen.

Es ist jedoch Ziel, mit den einbezogenen klinischen Prüfungen das breite Spektrum der nicht-kommerziellen Studien in Deutschland widerzuspiegeln.

Es werden nur klinische Prüfungen in das Projekt einbezogen, die noch in der Vorbereitungsphase sind. Klinische Prüfungen, deren Rekrutierung schon begonnen hat, können nicht einbezogen werden. In jeder klinischen Prüfung, die am Projekt teilnimmt, werden die Prüfzentren randomisiert bzgl. der anzuwendenden Monitoringstrategie (volles Monitoring versus adaptiertes Monitoring).

Zum Abschluss der klinischen Prüfung oder, bei klinischen Prüfungen mit längerer Laufzeit, **zum Zeitpunkt einer geplanten Zwischenauswertung**, findet in allen randomisierten Prüfzentren ein Audit statt.



Die Beobachtungseinheit in dieser Untersuchung ist der Patient. Die Randomisationseinheit ist das Prüfzentrum.

Es handelt sich um einen prospektiven, nach Clustern randomisierten Parallelgruppenvergleich.

4 Definition der zu vergleichenden Strategien für das Monitoring vor Ort

Für jede klinische Prüfung muss in der Vorbereitungsphase ein Qualitätssicherungskonzept entwickelt werden. Dieses beinhaltet alle vorgesehenen Maßnahmen zur präventiven Qualitätssicherung sowie zur Qualitätskontrolle und umfasst Bereiche wie Monitoring vor Ort, zentrale Überwachung und zeitnahe Datenmanagement (im Weiteren zusammengefasst unter dem Begriff „Zentrales Monitoring“), Schulungs- und Trainingsmaßnahmen, externe Supervision, studienspezifische Unterstützung der Prüfer und Prüfzentren und Referenzbegutachtungen. Monitoring vor Ort kann niemals isoliert betrachtet werden, sondern nur im Kontext mit dem gesamten Qualitätssicherungskonzept der klinischen Prüfung. Es ist ein notwendiges, aber kein hinreichendes Element der Qualitätssicherung. Selbst intensives und umfassendes Vor-Ort Monitoring ist niemals ein Garant für eine hohe Qualität der klinischen Prüfung.

Im ADAMON-Projekt werden als minimale Voraussetzungen folgende zusätzliche Qualitätssicherungsmaßnahmen für die teilnehmenden klinischen Prüfungen gefordert:

- (1) Die Studienzentralen und insbesondere die mit dem Datenmanagement der klinischen Prüfung beauftragte Stelle arbeiten nach standardisierten, schriftlich niedergelegten Verfahrensweisen (SOPs)
- (2) Für das „**zentrale Monitoring**“ der klinischen Prüfung sind mindestens folgende Aspekte gewährleistet:
 - zeitnahe Dateneingabe (sofern in der klinischen Prüfung papierbasiert und nicht elektronisch dokumentiert wird)
 - Umfassende Checks der Daten auf Konsistenz, Plausibilität und Vollständigkeit nach schriftlich festgelegten Prüffregeln mit zeitnaher Generierung von Nachfragen an die Prüfzentren (Queries). Das Querymanagement sollte vorzugsweise datenbankgestützt erfolgen.
 - Überwachung des Dokumentationsstands, ggf. zeitnahe Mahnung ausstehender Dokumentation.
 - Überwachung des Rekrutierungsstands der Zentren.
 - Überwachung und Vergleich der Prüfzentren in Bezug auf Datenqualität, Anzahl von Queries, Häufigkeit von Prüfplanabweichungen, Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen.
 - Überwachung von möglichen Änderungen der lokalen Teams in den Prüfzentren (sind neue Mitarbeiter hinzugekommen, müssen diese geschult werden etc.)
- (3) Es wurden alle empfohlenen Maßnahmen zur externen Überwachung durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) berücksichtigt [11]

Klinische Prüfungen, in welchen diese Minimalvoraussetzungen nicht erfüllt sind, werden nicht in das Projekt einbezogen (siehe auch Abschnitt 5).

4.1 Volles Monitoring

Ziel des Projektes ist es, eine adaptierte Strategie für das Monitoring vor Ort mit einer intensiven Strategie, wie sie üblicherweise im kommerziellen Umfeld praktiziert wird, zu vergleichen. Dabei ist festzuhalten, dass ein etablierter, publizierter Standard für das Monitoring vor Ort in kommerziellen klinischen Prüfungen im Sinne einer Leitlinie nicht existiert. Die Verfahrensweisen einzelner Sponsoren oder Auftragsforschungsinstitute gehören zu den vertraulichen Firmeninformationen, und es ist davon auszugehen, dass sie sich in ihrer Ausgestaltung unterscheiden.

Da ein „Industriestandard“ nicht existiert, muss an dieser Stelle die Referenzintervention definiert werden. Wir entscheiden uns für eine Monitoringstrategie, die sowohl im Umfang als auch in der Tiefe als „maximal“ anzusehen ist (im Folgenden als „volles Monitoring“ bezeichnet). Dies lässt sich dadurch begründen, dass wir eine Äquivalenzfragestellung untersuchen. Wählt man dabei die zu vergleichenden Strategien möglichst unterschiedlich, so ist gewährleistet, dass die Aussage des Projekts für alle Strategien, die in ihrer Intensität zwischen dem „Maximalstandard“ und dem adaptierten Vorgehen liegen, zutreffend bleibt. Ein weiteres Argument für die Wahl eines "Maximalstandards" liegt darin, dass keine verlässlichen veröffentlichten Daten zur Anzahl schwerwiegender

oder kritischer Auditfindings verfügbar sind, insbesondere nicht im Kontext der hier betrachteten nicht-kommerziellen Studien. Mit der Wahl des "Maximalstandards" erhalten wir im Rahmen des ADAMON-Projekts einen verlässlichen Schätzer für die erreichbare Qualität.

Die folgende Tabelle 1 beschreibt die Strategie des „vollen“ Monitorings.

	Volles Monitoring
Vorbesuch	Obligatorisch Im Rahmen des ADAMON-Projekts muss allerdings der Vorbesuch entfallen, falls die Prüfzentren im Rahmen des Förderantrags bereits als Mittragsteller auftreten.
Initiierung	Obligatorisch
Regelmäßige Besuche: Häufigkeit	<u>Erster Besuch:</u> Nach Einschluss des ersten Patienten. <u>Weitere Besuche:</u> Die Häufigkeit der Besuche muss so geplant werden, dass bei gegebener Rekrutierung des Prüfzentrums der vorgegebene Monitoring-Umfang einer 100%igen Quelldatenverifikation erreicht wird. In der Regel wird dies Besuche nach jedem 2-3. Patienten, spätestens jedoch alle 8 Wochen implizieren. Die Häufigkeit kann aber je nach Studie und Rekrutierung auch geringer sein.
Regelmäßige Besuche: Quelldatenverifikation	Für 100% der Studienteilnehmer: <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung der Einwilligungserklärung - Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien - Überprüfung der SUEs und UEs - Überprüfung der Zielkriterien der klinischen Prüfung - Überprüfung der Drug bzw. medical device accountability (falls zutreffend) - Quelldatenverifikation aller weiteren Daten
Regelmäßiger Kontakt per Telefon / E-Mail	Regelmäßig, in der Regel alle 2-4 Wochen. Die Häufigkeit kann aber je nach Studie und Rekrutierung auch geringer sein.
Close out	Obligatorisch

Tabelle 1: Strategie des vollen Monitorings vor Ort

Hinzu kommt eine effiziente zentrale Überwachung der klinischen Prüfung.

Für die in Tabelle 1 beschriebene Strategie wird im Vorfeld ein Monitoring-Manual erstellt, und es erfolgt eine Schulung der Monitore.

4.2 Adaptiertes Monitoring

Die risiko-adaptierte Monitoring-Strategie wird im Detail im Anhang beschrieben.

5 Auswahlkriterien für klinische Prüfungen

Die klinischen Prüfungen, im Rahmen derer die beiden Monitoring-Strategien verglichen werden, sollen nach Möglichkeit das Spektrum der in Deutschland durchgeführten, in der Regel mit öffentlichen oder Stiftungsmitteln geförderten nichtkommerziellen klinischen Prüfungen abbilden. Insbesondere

sollen keine Einschränkungen bzgl. der Indikationsgebiete formuliert werden; im Gegenteil ist ein breites Spektrum möglicher Indikationen erwünscht. Neben klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln sollen auch Prüfungen mit Medizinprodukten oder mit anderen nicht-medikamentösen Therapieverfahren betrachtet werden.

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein, damit eine klinische Prüfung potentiell in das Projekt aufgenommen werden kann:

- Klinische Prüfungen der Phasen II-IV (oder analog für klinische Prüfungen, die nicht unter das AMG fallen), bevorzugt randomisiert
- Multizentrisch (mindestens 6 Zentren)
- Klinische Prüfungen mit einem nicht-kommerziellen Sponsor
- Die Unterstützung durch einen kommerziellen Partner beschränkt sich maximal auf das Stellen der Prüfprodukte bzw. auf eine finanzielle Unterstützung des Projekts. Alle relevanten Aufgaben (Datenmanagement, Monitoring, Pharmakovigilanz) im Rahmen der klinischen Prüfung liegen in der Verantwortung des nicht-kommerziellen Sponsors. Dieser kann Teilaufgaben (auch Monitoring) an externe Partner übertragen. Dies können sowohl nicht-kommerzielle Einrichtungen (z.B. KKS) oder auch Auftragsforschungsinstitute sein. Wesentlich ist jedoch, dass die Durchführungsbestimmungen des Projekts von allen Partnern eingehalten werden.
- Die Studienzentrale arbeitet nach standardisierten, schriftlich niedergelegten Verfahrensweisen. Dies trifft insbesondere für das Datenmanagement zu. Hierfür wird gefordert:
 - Einsatz einer Datenbank zur Datenerfassung; Datensicherheit und Datenschutz (Zugriffsrechte) müssen sichergestellt sein
 - Regelmäßige Durchführung von Plausibilitäts- und Konsistenzchecks nach standardisierten Arbeitsanweisungen
 - Standardisiertes, regelmäßiges und zeitnahes Querymanagement
 - Standardisiertes, regelmäßiges und zeitnahes Mahnwesen
 - Dediziertes Personal für das Datenmanagement. Die im Datenmanagement involvierten Personen sollen nicht gleichzeitig Aufgaben im Monitoring in der gleichen Studie übernehmen.
- Schriftliche Zustimmung des Studienleiters, des Sponsors sowie ggf. des öffentlichen Förderers der klinischen Prüfung zur Teilnahme am ADAMON-Projekt
- Rekrutierungsbeginn in 2008 oder 2009.
- Prüfzentren dürfen nur an einer der ausgewählten klinischen Prüfungen teilnehmen (gemeint sind hier die Abteilungen, wo die klinische Prüfung durchgeführt wird).

Bezüglich der Art der Datenerfassung (papierbasiert oder über ein RDE-System) werden keine Einschränkungen gemacht. Im Gegenteil sollen im vorliegenden Projekt sowohl klinische Prüfungen mit Papier-CRF als auch solche mit Einsatz eines elektronischen CRF eingeschlossen werden.

6 Biometrische Aspekte

6.1 Zielkriterien

6.1.1 Primär

Das primäre Zielkriterium ist das Auftreten eines **schwerwiegenden oder kritischen Verstoßes gegen GCP**, das beim abschließenden Audit festgestellt wird.

Ein schwerwiegender oder kritischer Verstoß gegen GCP bei einem Patienten ist definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Findings:

- **Einwilligung des Patienten** ist entweder nicht vorhanden oder ist vorhanden, jedoch fehlerhaft (nicht unterschrieben, nicht datiert, Datum nach Studieneinschluss des Patienten)
- **Sicherheitsrelevante oder wirksamkeitsrelevante Ein- und Ausschlusskriterien** wurden missachtet

(Die sicherheits- und/oder wirksamkeitsrelevanten Ein- und Ausschlusskriterien werden studienspezifisch vor Beginn der Studie identifiziert und schriftlich festgelegt)

- Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)** wurde
 - o nicht gemeldet, oder
 - o bezogen auf die im Prüfplan festgelegten Zeiten zu spät gemeldet, oder
 - o unvollständig ohne zeitgerechtes Follow-up oder
 - o nicht mit ausreichender Präzision gemeldet.
 Bei klinischen Prüfungen mit Wirkstoffen, deren Sicherheitsprofil (im untersuchten Indikationsgebiet) wenig bekannt ist, sollten unerwünschte Ereignisse UEs auch mitbetrachtet werden.

- Das **Hauptzielkriterium** der Einzelstudie wurde vermeidbar
 - o nicht erhoben
 - o nicht zum vorgegeben Zeitpunkt erhoben
 - o fehlerhaft oder unvollständig erhoben
 (Es wird studienspezifisch zu einem frühen Zeitpunkt der Studie festgelegt und schriftlich im Audit-Manual festgehalten, welche zeitlichen oder methodischen Abweichungen von der Erhebung des Hauptzielkriteriums als Verstoß gewertet werden.).

- Es wurde ohne zwingende medizinische Gründe nicht akzeptabel von der **prüfplangemäßen Therapie** abgewichen

(Es wird studienspezifisch zu einem frühen Zeitpunkt der Studie festgelegt und schriftlich im Audit-Manual festgehalten, welche Abweichungen von der prüfplangemäßen Therapie als nicht akzeptabel eingestuft werden. Dies können Dosisabweichungen, technische Abweichungen z.B. bei Radiotherapie usw. sein.).

- Es wurde ohne zwingende medizinische Gründe nicht akzeptabel von der **prüfplangemäßen Beobachtung bzw. Nachbeobachtung** abgewichen

(Es wird studienspezifisch zu einem frühen Zeitpunkt der Studie festgelegt und schriftlich im Audit-Manual festgehalten, welche Abweichungen von der prüfplangemäßen Beobachtung als nicht akzeptabel im Hinblick auf einen Verlust an Aussagekraft der Ergebnisse eingestuft werden).

Das Audit-Manual ist auf jeden Fall vor Durchführung des ersten im Rahmen von ADAMON vorgesehen Studienaudits der betreffenden Studie zu finalisieren.

Jeder schwerwiegende oder kritische GCP-Verstoß wie oben definiert wird gewertet, unabhängig davon, ob dieser Verstoß im Verlauf des vor-Ort Monitorings festgestellt und berichtet wurde oder nicht.

Das Hauptzielkriterium ist als binäre Größe definiert: Wurde bei dem Patienten mindestens ein schwerwiegender oder kritischer GCP-Verstoß festgestellt (ja/nein). Es werden alle beim Audit bestehenden Mängel gezählt. Insbesondere werden *nicht* diejenigen Mängel ausgeschlossen, die beim Monitoring bereits festgestellt wurden.

Die einzelnen möglichen Findings werden für jeden auditierten Patienten im Berichtsformular für den Auditbericht dokumentiert. Der zusammengesetzte Endpunkt wird bei der Auswertung aus den Einzelangaben berechnet.

In der Projektgruppe wurde diskutiert, nur solche Audit-Findings zu zählen, die nicht schon durch das Monitoring entdeckt wurden. Dies wurde aus folgenden Gründen verworfen:

- Primäre Aufgabe des Monitoring ist es, Fehler zu vermeiden. Vermeidbare Fehler zeitnah zu entdecken, ist nur dann relevant, wenn durch rechtzeitiges Gegensteuern weitere Fehler verhindert werden.
- Es geht nicht primär darum zu bewerten, wie zuverlässig die Monitore Fehler aufdecken. Dies kann nur eine Nebenfragestellung sein: In einer klinischen Prüfung, in der viele vermeidbare Fehler auftreten, hat auch ein „perfektes“ Monitoring, welches alle diese Fehler entdeckt, letztlich versagt.

- Das primäre Zielkriterium entspricht dem Katalog von Mängeln, die bei einer Inspektion betrachtet würden. Monitoring vor Ort wird eingesetzt, um solchen Mängeln entgegenzuwirken und damit zu einer hohen Qualität der klinischen Prüfung beizutragen.

Ein primärer Endpunkt sollte möglichst hart sein: Ein komplexer Abgleichprozess mit den Monitoring-Findings würde ihn angreifbar machen.

6.1.2 Sekundär

Folgende Parameter werden als sekundäre Zielkriterien untersucht:

- Häufigkeit von schwerwiegenden oder kritischen Verstößen gegen GCP (definiert wie unter 6.1.1), *die nicht durch Monitoring identifiziert wurden*.
Dieses Zielkriterium erlaubt Aussagen über die Zuverlässigkeit der Fehlerdetektion im Vergleich der beiden Monitoring-Strategien.
Zu jedem Monitoringbesuch werden die aufgedeckten schwerwiegenden und kritischen Verstöße gegen GCP im Berichtsformular für den Monitoring-Bericht erfasst. Dies erfolgt in gleicher Weise wie im Audit-Berichtsformular. Der sekundäre Endpunkt wird durch Abgleich der beiden Informationen berechnet.
- Häufigkeit schwerwiegender oder kritischer Verstöße gegen GCP jeweils nach den einzelnen Arten betrachtet.
Diese werden im Berichtsformular zum Auditbericht einzeln erfasst.

6.1.3 Explorativ

Weitere Parameter sollen explorativ untersucht werden. Da es sich um Parameter handelt, für die derzeit keinerlei publizierte Daten vorhanden sind, ist allein ihre Beschreibung bereits ein wichtiger Aspekt des Projekts.

Betrachtet werden:

- Parameter zur Beschreibung des Monitorings
 - Zeitaufwand für das Monitoring vor Ort, Reisezeiten, Vor- und Nachbereitung sowie studienbezogene in-House Tätigkeiten des Monitors. Die studienbezogenen Aktivitäten werden von den Monitoren auf standardisierten Formularen dokumentiert.
 - Anzahl der Monitoring-Visiten (kumuliert und getrennt nach regulär bzw. problemorientiert). Auf dem Berichtsformular zum Monitoringbericht wird für jede Visite erfasst, ob diese regulär geplant oder außerplanmäßig aufgrund von Problemen stattgefunden hat.
 - Abweichungen von der vorgegebenen Monitoring-Strategie. Anhand der Angaben im Berichtsformular (Anzahl neu eingeschlossener Patienten, Umfang des vor Ort durchgeführten Originaldatenabgleichs usw.) wird analysiert, ob es nennenswerte Abweichung von der geplanten Monitoringstrategie gab.

Die Auswertungen der Monitoring-Parameter werden Informationen zu folgenden Fragen liefern:

- Dauer (und damit direkte Kosten) des Monitorings in Abhängigkeit von der Monitoring-Strategie
- Durchführbarkeit des adaptierten Monitorings (Einhaltung der Strategie, Anzahl der problemorientiert zusätzlich durchgeführten Besuche etc.)
- Parameter für die Datenqualität:
Es soll versucht werden, in allen Studien Informationen zur Datenqualität zu erhalten. Die Erhebung dieser Parameter ist allerdings studienspezifisch. Ob eine Erhebung ohne sehr großen zeitlichen Aufwand möglich ist, hängt von den jeweiligen Datenbankgegebenheiten ab.
Folgende Parameter sind relevant:
 - Anzahl der Queries pro Patient
 - Anzahl der nach Datenbankschluss nicht gelösten Queries pro Patient
 - Grad der Vollständigkeit von Haupt- und Nebenzielkriterien der jeweiligen Studie (getrennt nach Prüfzentren)
 - Grad Vollständigkeit der relevanten Sicherheitsparameter der klinischen Prüfung in der Datenbank (getrennt nach Prüfzentren)

Die Parameter zur Datenqualität werden durch das Datenmanagement der einzelnen Studien zur Verfügung gestellt (vorzugsweise elektronisch) und in die Projektdatenbank des ADAMON-Projekts eingespielt. Die Datenqualität soll anhand der erhobenen Parameter beschrieben und zwischen den Monitoringstrategien verglichen werden.

- Parameter für die Schnelligkeit:
Wenn studienspezifisch ohne großen Aufwand aus der Studiendatenbank verfügbar, sollen zusätzlich noch die folgenden Parameter zur Schnelligkeit erhoben werden:
 - Zeit bis die CRFs vollständig in der Datenbank verfügbar sind (von Datum der Patienten-Visite bis zur Freigabe des CRF-Abschnitts für die statistische Auswertung).
 - Zeit von Studienende (last patient out) bis zum Datenbankschluss

6.2 Vermeidung von Verzerrungen

Die Untersuchung wird cluster-randomisiert durchgeführt, Randomisationseinheiten sind die Prüfzentren. Eine Randomisation auf Ebene der Patienten ist nicht möglich, da Monitoring-Visiten die Prüfzentren insgesamt betreffen. Die Randomisation erfolgt studienspezifisch, und je nach Anzahl der in der klinischen Prüfung beteiligten Prüfzentren stratifiziert nach weiteren Parameter, die auf die Qualität der Studiendurchführung einen Einfluss haben könnten.

Damit das Wissen um das Projekt nicht bereits zu einer erhöhten Qualität in der Durchführung beiträgt, sollen die Prüfzentren in den teilnehmenden Studien nicht über das Projekt bzw. die für sie durch Randomisation festgelegte Monitoring-Strategie informiert werden. Eine Verblindung der Prüfzentren wird aber vermutlich nicht vollständig aufrechterhalten werden können.

Folgende Maßnahmen sind jedoch geplant, um eine objektive Durchführung der Audits zu gewährleisten:

- Für jede Studie werden spezifische Auditmanuals und Audit-CRFs zusammen mit den Studienleitern entwickelt. Prototypen dieser Manuals und CRFs werden im Vorfeld in vergleichbaren, bereits laufenden Studien in Betreuung des KKS Leipzig bzw. des ZKS Köln erprobt.
- Jedes Audit wird zusammen von zwei Auditoren durchgeführt, welche gemeinsam vor Ort sind und gemeinsam den Auditbericht verfassen. Die Auditoren sollen jeweils aus zwei verschiedenen Einrichtungen kommen. Dadurch ergibt sich eine wechselseitige Supervision. Zentren einer Studie werden in der Regel durch ein und dasselbe Team von zwei Auditoren auditiert. Damit ist gewährleistet, dass innerhalb einer Studie alle Prüfzentren auf vergleichbare Weise beurteilt werden.
- Alle Auditberichte werden durch den wissenschaftlichen Koordinator reviewt und ggf. mit den Auditoren besprochen.
- Bei allen Verdachtsfällen auf GCP-Verstöße (insbesondere bei solchen zu deren Bewertung medizinisches Hintergrundwissen erforderlich ist) wird das Finding der jeweiligen Studienleitung ohne Nennung der Patientennummer und des Zentrums zur schriftlichen Stellungnahme vorgelegt. Danach entscheidet das Auditorenteam, ggf. gemeinsam mit dem Steering Committee.
- Zusätzlich werden Stichproben von Findings, sowie alle Problemfälle auf regelmäßigen Treffen aller ADAMON-Auditoren mit dem Steering Committee vorgestellt. Dadurch soll eine einheitliche Bewertung zusätzlich sichergestellt werden.
- Die Auditoren werden nicht ADAMON-seitig informiert, welche Monitoringstrategie im Zentrum erfolgt ist. Eine vollständige lückenlose Verblindung der Auditoren gegen über der Monitoringstrategie kann jedoch nicht gewährleistet werden, da vor Ort Informationen zur Häufigkeit und ggf. auch dem Ergebnis der Monitoringbesuche verfügbar sind. Normalerweise werden Auditoren und Inspektoren im Vorfeld zu einem Zentrumsbesuch die Monitoring-Berichte durch den Sponsor zur Verfügung gestellt. Im ADAMON-Projekt wird von diesem Vorgehen abgewichen: die Auditoren erhalten die Monitoring-Berichte nicht.

- Ein Abgleich der schwerwiegenden und kritischen Findings zwischen Audit und Monitoring wird nur sekundär durchgeführt. Insbesondere kann so die Qualität des Audits durch das Vollmonitoring kontrolliert werden. Eine mögliche Voreingenommenheit eines Auditors könnte dabei als Asymmetrie der diskordanten Fehler, z.B. eine Häufung von Fehlern, die nur durch den Monitor gefunden wurden, auffallen.

6.3 Statistisches Design

Ziel des ADAMON Projekts ist es, das Potential einer adaptierten Monitoring-Strategie im Vergleich zum „vollen“ Monitoring zu untersuchen und wenn möglich zu belegen. Die Frage ist, ob mit studienspezifisch fokussiertem Monitoring bei deutlich weniger Aufwand nur unwesentlich weniger relevante Fehler auftreten.

ADAMON setzt auf eine Serie von anderweitig geplanten klinischen Prüfungen auf. Diese sollen ein breites Spektrum von Risikoklassen und Entitäten abdecken. Innerhalb der jeweiligen klinischen Prüfung erfolgt eine Clusterrandomisierung der teilnehmenden Zentren.

Damit haben die Daten eine mehrstufige hierarchische Struktur, welche im Prinzip auf verschiedene Weise modelliert werden kann: Patienten behandelt innerhalb von Zentren, welche randomisiert werden innerhalb von Studien.

Zunächst wurde aus Einfachheits- und Praktikabilitätsgründen die Idee verfolgt, den Monitoringeffekt innerhalb jeder Studie mit für Clusterrandomisation geeigneten Methoden separat zu schätzen und anschließend diese Ergebnisse im Sinne einer Metaanalyse zusammenzufassen. Simulationen bestätigen aber Warnungen aus der Literatur [15], dass bei wenigen Zentren die entsprechenden studienspezifischen Schätzer instabil werden können, bzw. die erforderliche Asymptotik noch nicht greift. Daher müssen die Individualdaten aus den einzelnen Studien zusammengeführt und gemeinsam analysiert werden, so dass Information quer-studie zur stabilisierten Schätzung der Zentrenheterogenität verwendet werden kann.

Daher wird der Unterschied der Fehlerraten auf der logit Skala mittels logistischer Regression mit Studien als festen Effekten und Zentren als Randeffect geschätzt. Damit wird angenommen, dass die Zentrenheterogenität auf der logit-Skala gegeben das studienspezifische Fehlerniveau nicht von der Studie abhängt. Zudem wird angenommen, dass zwar das Fehlerniveau der einzelnen Studien variieren kann, die Log-Odds-Ratio des Monitoringeffekts aber nicht studienspezifisch ist. Als geplante Subgruppenanalyse können Interaktionsterme der Risikoklasse mit dem Monitoringeffekt beschrieben werden.

Primäres Resultat der ADAMON Studie ist ein Schätzer des Monitoringeffekts mit 95%-Konfidenzintervall. Die Interpretation des Konfidenzintervalls erfolgt im Sinne einer Nicht-Unterlegenheitsfragestellung. Als relevanter Unterschied wird eine Verschlechterung um 5% bzw. entsprechend ~ 0.6 auf der Logit Skala angesetzt.

6.4 Randomisation

Randomisationseinheit sind die Prüfzentren. Es wird im Verhältnis 1:1 zwischen den beiden Monitoring-Strategien randomisiert.

Die Randomisation erfolgt studienspezifisch. Insbesondere bei kleiner Zentrenzahl ist es wichtig, die Zentrumsgrößen (d.h. Anzahl an rekrutierten Patienten) auszubalancieren. Dies kann durch Stratifikation nach der erwarteten Anzahl von Patienten (z.B. 2 Kategorien) erfolgen. Bei hinreichender Vorinformation erfolgt ein Ranking der Zentren nach erwarteter Patientenzahl und Blockrandomisation in Reihenfolge des Rankings.

Bei größerer Anzahl von Zentren können weitere Parameter (Minimierungsmethode) berücksichtigt werden, die auf die Qualität der Studiendurchführung einen Einfluss haben könnten:

- Art des Prüfzentrums (Universitätsklinikum / anderes Krankenhaus / Praxis)
- Studienassistenz verfügbar (j/n)
- Studienerfahrung im Prüfzentrum (mindestens 1 GCP-konforme klinische Prüfung im Indikationsgebiet erfolgreich durchgeführt)

6.5 Fallzahlplanung

Um eine hinreichende Breite von Studien zu erfassen, sollen möglichst 6 Studien pro Risikoklasse (K2-K3), d.h. insgesamt mindestens 12 Studien eingeschlossen werden.

Die einzuschließenden Studien sollten in der Regel ihrerseits mindestens 6 Zentren haben, welche voraussichtlich je mehr als 5 Patienten rekrutieren werden. Diese Forderungen sollen gewährleisten, dass eine Mindestinformation über etwaige Zentrumsseffekte erhoben wird und dass die zu vergleichenden Monitoring-Strategien sich hinreichend deutlich unterscheiden.

Da die Fallzahl und die Zentrumsgrößen der Einzelstudien von deren primärer Fragestellung abhängen und daher von ADAMON nicht direkt zu beeinflussen ist, kann hier nur eine Mindestzahl von Patienten vorgeschlagen werden.

Annahmen zur Fallzahlplanung:

- Wir erwarten Fehlerraten in der Größenordnung von 5 % mit vollem Monitoring.
- Ein relevanter Unterschied wäre ein Anstieg der Fehlerrate um 5%.
- Die erwartete Heterogenität der Zentren bzgl. ihrer „wahren“ zugrunde liegenden Fehlerrate dürfte moderat sein und wird als Randeffect von $sd= 0,6$ bis 1.0 auf der Logit Skala angenommen.

Illustration Random-Effekt Zentrenheterogenität

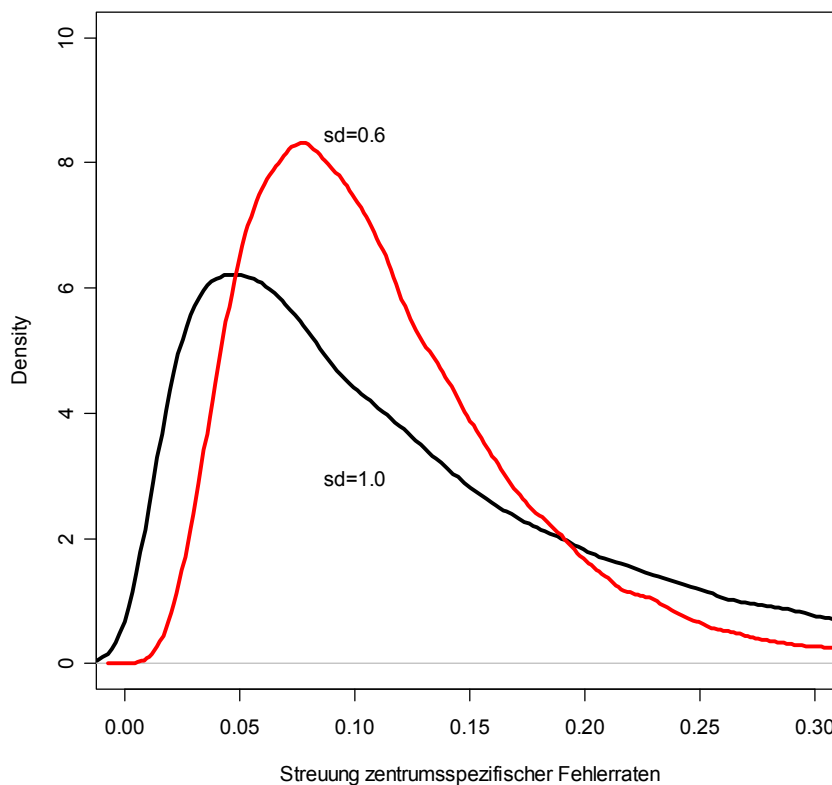


Abb. 1 Illustration der Annahmen über die Heterogenität der zentrumsspezifischen Fehlerraten. Mittlere Zentrumsfehlerrate auf der logit-Skala 10%.

Nach Turner 2001 [16] lässt sich damit der Intraklassenkoeffizient zu $\rho = p \cdot (1-p) \cdot sd^2$ berechnen.

- Mit $p=0.1$ und $sd=0.6$ ergibt sich $\rho=0.033$
- Mit $p=0.1$ und $sd=1.0$ ergibt sich $\rho=0.09$

Für den Inflationsfaktor gilt: $\text{Inflationsfaktor} = 1 + (m-1) \cdot \rho$, wobei m die mittlere Anzahl von Patienten pro Zentrum ist [17]. Eine Deskription der mittleren Anzahl von Patienten pro Zentrum bei 12 Studien, die am KKS Leipzig betreut wurden, ergibt eine mittlere Anzahl von Patienten pro Zentrum zwischen 10 und 30.

Für $m \leq 31$ gilt

- $\rho=0.033$: Inflationsfaktor ≈ 2 .
- $\rho=0.09$: Inflationsfaktor ≈ 3.7 .

Bezüglich des angemessenen Inflationsfaktors besteht erhebliche Unsicherheit. Obige Annahmen sind bewusst sehr konservativ gehalten.

Die nötige Gesamtfallzahl bestimmt sich als Inflationsfaktor mal Fallzahl für eine individual-randomisierte Studie. Auch für diese ergibt sich eine erhebliche Bandbreite, je nachdem, ob man von exakter Äquivalenz ausgeht, oder eine kleine Verschlechterung unterstellt:

- Für eine einseitige Nichtunterlegenheitsstudie mit Fehlerraten 5% sowohl mit Vollmonitoring als auch mit adaptiertem Monitoring, auszuschließender Differenz von 5% bei $\alpha=5\%$ und $\beta=10\%$, ergeben sich ca. 270 Patienten pro Gruppe (Rechnung mit NCSS).
- Für eine einseitige Nichtunterlegenheitsstudie mit Fehlerrate 5% mit Vollmonitoring, aber 7% mit adaptiertem Monitoring, auszuschließender Differenz von 5% bei $\alpha=5\%$ und $\beta=20\%$, ergeben sich ca. 800 Patienten pro Gruppe (Rechnung mit NCSS).

Je nach Annahmen ergeben sich als Grenzfälle Fallzahlen zwischen $2 \cdot 540 = 1080$ und $3.7 \cdot 1600 = 5920$. Vorschlag: Es sollten mindestens $2 \cdot 1600 = 3200$ Patienten eingeschlossen werden.

Bei 12 einzuschließenden Studien ergibt sich eine mittlere Fallzahl von $3.200/12 = 267$ Patienten pro Studie, die jeweils im Rahmen der Projektlaufzeit zu rekrutieren sind. Dies erscheint realistisch. Folglich sollte bei Einschluss von 12 Studien die nötige Fallzahl automatisch erreicht werden.

6.6 Auswertung

Als primäre Auswertungsmethode kommen im Prinzip mehrere Methoden in Frage (vgl. z.B. Omar 2000 [18]): Neben mehrstufiger logistischer Regression, Bayesianischen hierarchischen Modellen [16] insbesondere der Einsatz von „Generalized estimating equations“ (GEE), welche die Randverteilungen der Fehlerraten (gemittelt über alle Zentren) modelliert [19].

Wir haben uns für die mehrstufige logistische Regression entschieden, da sie konzeptuell transparent und flexibel ist, die Heterogenität der Zentren direkt beschreibt, in eigenen Simulationen stabil erschien und etwas konservativere Standardfehler liefert.

Bezeichne π_{sij} die Fehlerwahrscheinlichkeit des j-ten Patienten im i-ten Zentrum der s-ten Studie und sei m_i ein Indikator dafür, ob das i-te Zentrum adaptives Monitoring hatte. Das Grundmodell ist:

$$\text{logit}(\pi_{sij}) = \beta_s + \theta \cdot m_i + u_i$$

wobei β_s studienspezifische Fehlerrateniveaus, u_i ein Randeffect des Zentrums i und θ die primär interessierende Fehlerratendifferenz auf der Logit-Skala ist.

Bei großer Heterogenität kann die Fehlerrate für ein auf der logit-Skala mittleres Zentrum vom Erwartungswert für die Fehlerrate in der Gesamtstudie abweichen. Die Fehlerrate der Gesamtstudie lässt sich jedoch durch Ausintegrieren des Randeffects berechnen.

Ein genauer Analyseplan wird zu Beginn des Projekts erstellt.

6.7 Dokumentationskonzept und Datenmanagement

Die Dokumentation der Zielparameter sowie der Parameter zum Monitoring erfolgt auf

- den Berichtsformularen zu den Auditberichten
- den Berichtsformularen zu den Monitoringberichten
- den separaten Formularen zur Erfassung der studienbezogenen Monitoringaktivitäten, die von den Monitoren geführt werden.

Das Datenmanagement des ADAMON-Projekts erfolgt zentral in Leipzig. Zur Erfassung und Haltung der Daten wird eine Datenbank auf Basis von Oracle FORMS erstellt.

Die Parameter zur Datenqualität werden durch das Datenmanagement der einzelnen Studien zur Verfügung gestellt (vorzugsweise elektronisch) und in die Projektdatenbank des ADAMON-Projekts eingespielt.

7 Ethische und rechtliche Aspekte

Aus biometrischen Gründen (Vermeidung von Verzerrungen, Vermeidung des Hawthorne-Effekts) ist es wünschenswert, dass sowohl die Prüfzentren als auch die Patienten möglichst nicht über das ADAMON-Projekt informiert werden, bzw. zumindest bzgl. der Monitoring-Strategie für das Prüfzentrum verblindet sind.

Es ist daher vorgesehen, im Prüfplan der jeweiligen klinischen Prüfung auf die Durchführung des vor-Ort Monitorings hinzuweisen, allerdings ohne Detailangaben zu Monitoring-Frequenz und Tiefe (hier wird auf das Monitor-Manual verwiesen). Desgleichen wird im Prüfplan auf die mögliche Durchführung von Audits in jedem Prüfzentrum hingewiesen. Die Prüfzentren müssen sich verpflichten, Monitoren und Auditoren Einsicht in die Akten zu gewähren. In der Patienteneinwilligung wird auf die Akteneinsichtnahme durch Monitore und Auditoren ebenfalls verwiesen.

Im Rahmen des Projekts werden keinerlei zusätzliche patientenbezogene Daten erhoben, die nicht schon für die klinische Prüfung notwendig sind. Alle patientenbezogenen Daten, die im Rahmen des Projekts zur Auswertung kommen (schwerwiegende oder kritische Verstöße gegen GCP, die beim abschließenden Audit festgestellt werden), sind pseudonymisiert. In den Publikationen zum ADAMON-Projekt werden die Daten nur anonymisiert dargestellt – dies gilt auch für Daten zu Prüfzentren und Studien.

Die Ergebnisse der Audits werden sowohl den betreffenden Studienleitern als auch den jeweils betroffenen Prüfzentren mitgeteilt.

8 Durchführung der Untersuchung

8.1 Auswahl und Einschluss der klinischen Prüfungen

Für das Projekt kommen unter anderem solche klinische Prüfungen in Frage, die im Rahmen des DFG/BMBF Förderprogramms positiv begutachtet wurden und eine Förderung erhalten, sowie klinische Prüfungen, die über die Deutsche Krebshilfe gefördert werden.

Folgende Unterlagen werden von den Studienleitern bei der Bewerbung zur Projektteilnahme gefordert:

- Prüfplan
- Liste der Prüfzentren
- Angaben zum bisher geplanten Monitoring vor Ort
- Angaben zur Überprüfung der Auswahlkriterien für die klinische Prüfung
- Angaben bzgl. der Studiencharakteristika, die für die Risikoanalyse und Klassifikation der klinischen Prüfung notwendig sind

Die Auswahl der klinischen Prüfungen für das ADAMON-Projekt wird durch das Steering Committee unter Berücksichtigung aller Auswahlkriterien getroffen. Es sollen klinische Prüfungen aus den Klassen K2 und K3 ausgewählt werden. Weiterhin soll darauf geachtet werden, dass in jeder Klasse sowohl eine Prüfung mit relativ einfachem als auch eine Prüfung mit relativ komplexem Studiendesign eingeschlossen wird. Des Weiteren soll nach Möglichkeit für jede Klasse mindestens eine klinische Prüfung mit Einsatz eines Remote Data Entry Systems einbezogen werden.

Nach Auswahl der klinischen Prüfungen wird zwischen Projektleitung und jedem der Studienleiter eine schriftliche Vereinbarung abgeschlossen, in welcher die gegenseitigen Rechte und Pflichten definiert werden, und die Modalitäten der Finanzierung des zusätzlich projektbedingt benötigten Monitorings durch die Projektleitung festgehalten werden.

Die Vor- und Nachteile für Studienleiter im Falle einer Projektteilnahme sollen im Folgenden kurz diskutiert werden.

Vorteile:

- Monitoring-Umfang größer als ursprünglich geplant (die Hälfte der Zentren werden voll monitort), ohne Erhöhung der Kosten für den Studienleiter, zumindest für die Dauer des ADAMON-Projekts

- Erstellung der Monitoring-Manuale durch die Projektleitung in Absprache mit der Studienleitung
- Schulung der beteiligten Monitore durch die Projektleitung in Absprache mit der Studienleitung
- Durchführung von Audits in allen Prüfzentren

Insgesamt ergibt sich damit für die klinische Prüfung eine intensivere Qualitätssicherung und –kontrolle als vermutlich ursprünglich geplant, ohne Erhöhung der Kosten für den Studienleiter. Das Audit erlaubt Aussagen zur absoluten Qualität der klinischen Prüfung (evtl. Vorteil bei der Publikation).

Nachteile:

- Interaktion mit der Projektleitung notwendig
- Monitore werden von der Projektleitung überwacht
- Es erfolgt eine unabhängige Qualitätskontrolle durch das Audit der Prüfzentren, bei der sich unter Umständen problematische Findings ergeben könnten.

8.2 Vorbereitende Schritte vor Beginn einer klinischen Prüfung

Nach Einschluss einer klinischen Prüfung in das Projekt und bevor die Initiierungen der Prüfzentren erfolgen und die Patientenrekrutierung beginnen kann, sind von Seiten der Projektleitung folgende vorbereitende Schritte notwendig.

Studienspezifische Definition des Hauptzielkriteriums / der Nebenzieldkriterien

Das Hauptzielkriterium im ADAMON-Projekt ist das Auftreten eines schwerwiegenden oder kritischen Verstoßes gegen GCP bei einem Patienten, festgestellt im Rahmen des abschließenden Audits. Es muss allerdings spezifisch für jede klinische Prüfung im Vorhinein definiert werden, welche Unregelmäßigkeit als ein schwerwiegender oder kritischer Verstoß gegen GCP gewertet wird. Dies erfolgt unter Hinzunahme des Kriterienkatalogs unter Abschnitt 6.1.1.

Die Definition der schwerwiegenden GCP-Verstöße erfolgt durch die Projektleitung zusammen mit dem Leiter des Audits, dem verantwortlichen Biometriker des ADAMON-Projekts und dem Studienleiter der klinischen Prüfung.

Vorbereitung des Auditmanuals

Für jede klinische Prüfung wird ein spezifisches Audit-Manual erstellt, inkl. Checkliste und Vorlage für den Auditbericht. Der Auditbericht dient zum Teil der Erfassung der Zielkriterien des Projekts und muss daher entsprechend standardisiert gestaltet werden.

(Verantwortliche Beteiligte des ADAMON-Projekts: Leiter des Audits, Biometriker)

Vorbereitung der beiden Monitoring-Manuale

Für jede klinische Prüfung werden zwei Monitoring-Manuale erstellt:

- Für das Monitoring der Prüfzentren, die voll monitort werden
- Für das Monitoring der Prüfzentren, die entsprechend der adaptierten Strategie monitort werden.

Das adaptierte Monitoring muss zunächst entsprechend der Vorgaben in Abschnitt 4.2 spezifisch für die klinische Prüfung festgelegt werden. Neben den Monitoring-Manualen werden entsprechende Checklisten und standardisierte Vorlagen für den Monitoring-Bericht erstellt.

(Verantwortliche Beteiligte des ADAMON-Projekts: Wiss. Projektkoordinator, Biometriker, Projektleitung)

Schulung der Monitore

Nach Erstellung der Monitor-Manuale müssen die in der klinischen Prüfung eingesetzten Monitore geschult werden. Für jede klinische Prüfung müssen mindestens zwei Monitore eingesetzt werden. Ein Monitor darf auf keinen Fall nach beiden Monitoring-Strategien monitorieren. Die Schulung erfolgt einzeln für jede der beiden Strategien.

(Verantwortliche Beteiligte des ADAMON-Projekts: Wiss. Projektkoordinator)

Standardisierte Verfahren für das Datenmanagement

Standardisierte Verfahren für die zentrale Überwachung und das Datenmanagement sind Voraussetzung für Aufnahme der klinischen Prüfung in das Projekt.

Da die Prozesse in der Studienzentrale wesentlich sind für die korrekte Umsetzung des adaptierten Monitorings, müssen diese überprüft werden, bevor entschieden wird, ob die klinische Prüfung im Projekt berücksichtigt werden kann. Dies erfolgt im Rahmen eines Besuchs in der Studienzentrale. Ein besonderes Augenmerk wird darauf gelegt, dass die Überwachung des Datenflusses, die Prüfung der Daten und der (formalen) Protokollcompliance zeitnah erfolgt, um rechtzeitige problemorientierte Monitoring-Besuche zu ermöglichen.

(Verantwortliche Beteiligte des ADAMON-Projekts: Wiss. Projektkoordinator, Biometriker, Projektleitung)

Randomisation der Prüfzentren

Die notwendigen Stratifikationsparameter (siehe Abschnitt 6.3) aller Prüfzentren werden eingeholt, die Prüfzentren in Strata eingeteilt. Evtl. wird bei klinischen Prüfungen mit vielen Prüfzentren eine Stichprobe von Prüfzentren gezogen.

Es erfolgt innerhalb jeder klinischen Prüfung die Randomisation der Prüfzentren zu einer der beiden Monitoring-Strategien.

8.3 Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfungen

Der wissenschaftliche Koordinator des Projekts erhält alle Monitoring-Berichte in Kopie. Es erfolgt ein regelmäßiger Austausch mit den Monitoren, ggf. werden erneute Schulungen durchgeführt.

Sollten neue Monitore projektbezogene Aufgaben übernehmen, werden diese vor Beginn ihrer Tätigkeit in das Projekt eingewiesen und geschult.

(Verantwortlich: Wiss. Projektkoordinator, Biometriker, Projektleitung)

8.4 Durchführung der abschließenden Audits

Die abschließenden Audits finden entweder zum Ende der klinischen Prüfung **oder zum Zeitpunkt einer geplanten Zwischenauswertung** statt. Voraussetzung für die Durchführung des Audits in einem Prüfzentrum ist, dass der Query-Prozess für die Patienten aus diesem Prüfzentrum beendet ist.

Bei klinischen Prüfungen, bei denen das Audit anlässlich einer Zwischenauswertung durchgeführt wird, werden nur diejenigen Patienten auditiert, die in die Zwischenauswertung eingehen.

Es werden 2 Auditoren für jedes Audit eingesetzt. Die Auditoren werden vor dem Besuch in Unkenntnis darüber gelassen, nach welcher Strategie das Zentrum monitoriert wurde. Eine Verblindung der Auditoren wird aber nicht vollständig aufrechterhalten werden können, da aus den Unterlagen in den Prüfzentren vermutlich Rückschlüsse auf das Monitoring gezogen werden können.

8.5 Erhebung der Untersuchungsparameter

Die Zielkriterien (primär und sekundär) werden anhand Auditberichte erfasst.

Für die weiteren explorativen Analysen werden die Monitoring-Berichte herangezogen, und es werden Parameter zur Datenqualität und zur Schnelligkeit aus den Studiendatenbanken der klinischen Prüfungen erfragt.

8.6 Auswertung

Die Endauswertung erfolgt, nachdem Audits in allen randomisierten Prüfzentren stattgefunden haben.

9 Literatur

- [1] Zettelmeyer U: GCP-konformes Monitoring in Investigator Initiated Trials (IITs) – Umfrage zur Erfassung von Qualitätssicherungsmaßnahmen in Investigator Initiated Trials (IIT), Bericht TMF (2006)
- [2] Ohmann C: GCP-konformes Monitoring in Investigator Initiated Trials (IITs) – Sichtung der relevanten Literatur im Hinblick auf Datenqualität und Protokoll-Compliance klinischer Prüfungen, Bericht TMF (2006)
- [3] Medical Research Council (MRC) – Toolkit: <http://www.ct-toolkit.ac.uk> (letzter Aufruf 26.07.2006)
- [4] Optimon Untersuchung, Bordeaux <http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/optimon> (letzter Aufruf 30.06.2006)
- [5] Ohmann C, Demotes J, Sweeney F, Bertoye P-H, Davis B, O'Neill B, Danielsson G, Schwarz G, Lacombe D, Chassany O, Meredith S, Chene G, Journot V, Pfistner B, Wenzel M, Brosteanu O: Report „Alternative monitoring procedures in investigator initiated trials“ – meeting report 3rd April 2006, Frankfurt / Germany, Bericht TMF (2006)
- [6] World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects www.wma.net/e/policy/b3.htm (2004) (letzter Aufruf 27.07.2006)
- [7] ICH Topic E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (Step 5 (CPMP/ICH/135/95 - adopted July 96) <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
- [8] Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004 Teil I Nr. 41, S. 2031, ausgegeben zu Bonn am 5. August 2004 <http://217.160.60.235/BGBL/bgbl1f/bgbl104s2031.pdf>
- [9] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004 Teil I Nr. 42, S. 2081, ausgegeben zu Bonn am 12. August 2004 <http://217.160.60.235/BGBL/bgbl1f/bgbl104s2081.pdf>
- [10] Europäische Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 S. 34)
- [11] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on Data Monitoring Committees. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr
- [12] Al-Marzouki S, Evans S, Marshall T, Roberts I. Are these data real? Statistical methods for the detection of data fabrication in clinical trials. *BMJ*. 2005 Jul 30;331(7511):267-70.
- [13] Buyse M, George SL, Evans S, Geller NL, Ranstam J, Scherrer B, Lesaffre E, Murray G, Edler L, Hutton J, Colton T, Lachenbruch P, Verma BL. The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials. *Stat Med*. 1999 Dec 30;18(24):3435-51.
- [14] Busch-Heidger B, Hecht A, Ansmann E, Gertzen H. Survey of the activities Concerning On-Site Monitoring. (submitted)
- [15] Donner A. & Klar N. Design and Analysis of Cluster Randomization Trials in Health Research, London 2000
- [16] Turner RM, Omar RZ, Thompson SG. Bayesian methods of analysis for cluster randomized trials with binary outcome data. *Stat Med*. 2001 Feb 15;20(3):453-72.
- [17] Campbell MK, Mollison J, Grimshaw JM. Cluster trials in implementation research: estimation of intracluster correlation coefficients and sample size. *Stat Med*. 2001 Feb 15;20(3):391-9.
- [18] Omar RZ, Thompson SG. Analysis of a cluster randomized trial with binary outcome data using a multi-level model. *Stat Med*. 2000 Oct 15;19(19):2675-88.
- [19] Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. 1986 Mar;42(1):121-30.

10 Unterschriften zum Projektprotokoll

Dieses Protokoll wird hiermit in seiner endgültigen Fassung bestätigt:

Projektleitung

Datum

Unterschrift

Biometrie:

Datum

Unterschrift

11 Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CRF	Case Report Form
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DMC	Data Monitoring Committee
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GCP	Good Clinical Practice
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Good Clinical Practice
IIT	Investigator Initiated Trial
MRC	Medical Research Council
NCI	National Cancer Institute
QK	Qualitätskontrolle
QMS	Qualitätsmanagementsystem
QS	Qualitätssicherung
RDE	Remote Data Entry
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOP	Standard Operating Procedure
TMF	Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V.
UE	Unerwünschtes Ereignis

Risiko-adaptiertes Monitoring in nicht-kommerziellen klinischen Studien

Vorschlag der Projektgruppe „ADAMON – Monitoring in IITs“

Vorbemerkungen	27
1 Qualitätssicherung in klinischen Prüfungen	28
2 Risiko-Analyse klinischer Prüfungen.....	28
2.1 Einschätzung des Gefährdungsrisikos der therapeutischen Intervention	29
2.2 Studienspezifische Risiko-Analyse.....	30
2.2.1 Patientenbezogene Indikatoren.....	31
2.2.2 Indikatoren für Robustheit.....	34
2.3 Klassifizierung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort	35
2.4 Zentrenbezogene Indikatoren	37
3 Risiko-adaptierte Strategien für das Monitoring vor Ort.....	38
3.1 Festlegung der zu überwachenden Eckdaten	38
3.2 Planung des Monitorings.....	39
3.3 Monitoring-Klasse K1	40
3.4 Monitoring-Klasse K2	41
3.5 Monitoring-Klasse K3	44
3.6 Problemorientiertes Monitoring	44
3.7 Übersicht über die vorgeschlagenen Monitoring-Strategien	45

Vorbemerkungen

Das vorliegende Papier beschreibt Vorgehensweisen für die Herleitung von risiko-adaptierten Qualitätssicherungsmaßnahmen in nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen. Ein Schwerpunkt bildet dabei das Monitoring vor Ort.

Es handelt sich um einen Vorschlag, der von der interdisziplinär besetzten ADAMON-Projektgruppe auf Basis rationaler Überlegungen entwickelt wurde. Die vorgeschlagenen Vorgehensweisen sind bisher nicht in ihrer Effektivität überprüft worden. Insbesondere steht ein Nachweis dafür aus, dass das hier vorgeschlagene reduzierte Monitoring vor Ort bei adäquater Anwendung vergleichbar mit einem intensiven Monitoring vor Ort ist.

An dieser Stelle sollen zwei wesentliche Punkte betont werden:

- (1) Das Papier versteht sich als eine Handlungsempfehlung für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen. Jede klinische Prüfung hat ihre Spezifika, daher wird es vorkommen, dass Teile dieses Papiers in Einzelfällen die Studienspezifika nicht adäquat abbilden oder die vorgeschlagenen Strategien nicht angemessen erscheinen¹. Jegliche Modifikation der beschriebenen Vorgehensweisen sollte in Analogie erfolgen und die Grundprinzipien, wie in Abschnitt 3 beschrieben, beibehalten.
- (2) Die im Papier vorgestellten reduzierten Monitoring-Strategien setzen unbedingt voraus, dass Monitoring vor Ort nicht die einzige Maßnahme zur Qualitätssicherung darstellt, sondern Teil eines studienangepassten Qualitätssicherungskonzepts ist.

Gegenstand dieses Papiers sind prospektive, interventionelle klinische Prüfungen von Arzneimitteln, Medizinprodukten oder sonstigen nicht-pharmakologischen Therapieverfahren. Zur Eingrenzung soll sinngemäß die im Arzneimittelgesetz formulierte Definition („...jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“) auf Medizinprodukte oder sonstige nicht-pharmakologische Therapieverfahren übertragen werden.

¹ Dies könnte beispielsweise der Fall sein, wenn die erhofften Ergebnisse der klinischen Prüfung als geeignet eingeschätzt werden, zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung zu führen. In einem solchen Fall könnten aus Absicherungsgründen intensivere Monitoring-Strategien erwogen werden.

1 Qualitätssicherung in klinischen Prüfungen

Die Leitlinie zur Good Clinical Practice (GCP) formuliert folgende Ziele:

- (1) Schutz der Sicherheit, Rechte, Integrität sowie der Vertraulichkeit der Identität der Prüfungsteilnehmer
- (2) Glaubwürdigkeit und Korrektheit der Daten und Ergebnisse.

Der Begriff „Risiko“ wird im Folgenden ausschließlich bezogen auf eine etwaige Gefahr einer Verletzung der in GCP formulierten Ziele.

Die Einhaltung der GCP-Ziele erfordert eine studienspezifische Analyse der möglichen Risiken. Diese sollte so früh wie möglich im Zuge der Studienplanung und –vorbereitung erfolgen.

Die Risikoanalyse sollte in die Planung eines Gesamtpakets von qualitätssichernden Maßnahmen für die klinische Prüfung münden. Zu diesen Maßnahmen gehört auch das Monitoring vor Ort. Es handelt sich hierbei um eine notwendige, aber keinesfalls hinreichende Maßnahme, um die Qualität einer klinischen Prüfung zu gewährleisten. Monitoring vor Ort allein kann niemals eine Garantie für gute Qualität einer klinischen Prüfung sein.

Monitoring vor Ort muss eingebettet werden in ein Gesamt-Qualitätssicherungskonzept. Dessen weitere Komponenten sind:

- die zentrale Überwachung des Studienverlaufs (Rekrutierungsverlauf, prüfplankonforme Durchführung, Sicherheitsaspekte, Proben- und Materiallogistik, ununterbrochene Kommunikationswege zwischen allen Studienbeteiligten, Einhaltung der gesetzlichen Meldepflichtungen etc.)
- das zeitnahe aktive Datenmanagement (schnelle Datenerfassung, automatische Prüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität mit zeitnahe Query-Management, ggf. Mahnwesen für ausstehende CRFs etc.)

sowie je nach Bedarf weitere Maßnahmen wie

- studienspezifische Schulungen (z.B. zur standardisierten Durchführung von Untersuchungen oder Erhebungen, zu speziellen logistischen Aspekten, zu weiteren inhaltlichen Aspekten der Studie)
- Einbeziehung von Referenzeinrichtungen und –gremien (z.B. Labor, Pathologie, Auswertung der diagnostischen Bilder, Endpunkt-Komitee zur standardisierten Bestimmung der Zielparameter)
- Einbeziehung eines Data Monitoring Committee
- Audits in den Prüfzentren und / oder in der Studienzentrale.

Im Hinblick auf eine hohe Effizienz sollten die Aufgaben des Monitorings vor Ort fokussiert werden auf diejenigen Aspekte, die

- kritisch sind im Sinne einer Gefährdung der Patientensicherheit, der Patientenrechte bzw. der Validität der Daten und
- durch Monitoring vor Ort beeinflussbar sind und
- nicht oder nur durch erhöhte Kosten durch andere qualitätssichernde Maßnahmen beeinflusst werden können.

Essentiell für ein wirkungsvolles Monitoring vor Ort ist eine gezielte Schulung der Monitore im Hinblick auf die besonderen studienspezifischen Risiken und Gefährdungspotentiale.

2 Risiko-Analyse klinischer Prüfungen

Die Risiko-Analyse sollte möglichst früh im Verlauf der Studienvorbereitung erfolgen, damit Probleme rechtzeitig erkannt werden und qualitätssichernde Maßnahmen adäquat geplant und implementiert werden können. Die Risiko-Analyse sollte die Einhaltung der GCP-Ziele Patientensicherheit, Patientenrecht sowie Validität der Daten und Ergebnisse im Blick haben.

Wir schlagen für die Risiko-Analyse folgendes Vorgehen vor:

Zunächst erfolgt eine (grobe) Einschätzung der Patientensicherheit durch Bestimmung des Gefährdungsrisikos der therapeutischen Interventionen relativ zur Standard-Versorgung in der betrachteten Indikation. Anschließend wird eine strukturierte Analyse der weiteren studienspezifischen Risiken durchgeführt. Hierfür werden Checklisten eingesetzt, die es erlauben, Risiken zu identifizieren, speziell dazu zu ergreifende Maßnahmen zu spezifizieren und Prozess und Ergebnisse der Risiko-Analyse zu dokumentieren.

Die Risikoanalyse mündet in eine Empfehlung bzgl. der benötigten Strategie für das Monitoring vor Ort. Außerdem ergeben sich aus der Risiko-Analyse direkt spezifische Aufgaben und Maßnahmen, die durch das Monitoring vor Ort abgedeckt werden sollten, sowie Hinweise auf die Notwendigkeit weiterer Qualitätssicherungsmaßnahmen.

2.1 Einschätzung des Gefährdungsrisikos der therapeutischen Intervention

Ein wesentlicher Faktor für den Bedarf an qualitätssichernden Maßnahmen ist das Gefährdungsrisiko der untersuchten therapeutischen Interventionen in Bezug auf die Sicherheit der Studienteilnehmer. Das Gefährdungsrisiko sollte dabei immer in Relation zum Gefährdungsrisiko der Standard-Versorgung in der betrachteten Indikation gesetzt werden. Mit „Standard-Versorgung“ ist die Behandlung gemeint, die ein Patient üblicherweise erhält, der sich wegen der in der klinischen Prüfung untersuchten Indikation im Rahmen der medizinischen Grundversorgung behandeln lässt. Mit „Gefährdungsrisiko der Standard-Versorgung“ ist das durchschnittliche faktische Risiko für Patienten im Rahmen der Standard-Versorgung gemeint. Als wichtigstes Kriterium für das Gefährdungsrisiko innerhalb der klinischen Prüfung wird das vorhandene Wissen über das Sicherheitsprofil der Prüftherapie sowie die klinische Erfahrung im Umgang mit dem Prüfprodukt bzw. der Prüftherapie im untersuchten Indikationsgebiet herangezogen.

In Frankreich wurde von der der Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) eine entsprechende Klassifikation vorgeschlagen, die bereits seit Jahren genutzt wird.

http://www.drcc.ap-hop-paris.fr/recherche_clinic/classification/recap_graduel.php,

Abfrage: 10.04.2008)

In Anlehnung an die französische Klassifikation sowie unter Berücksichtigung der Phaseneinteilung für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln schlagen wir folgende Einteilung des Gefährdungsrisikos vor.

Gefährdungsrisiko der therapeutischen Intervention ist	Art der klinische Prüfung
vergleichbar zur Standard-Versorgung	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln (in EU): <ul style="list-style-type: none"> - Phase IV oder - Phase IIIb, falls gleiches Indikationsgebiet (erlaubt sind z.B. moderate Dosismodifikationen, Übergang Rezidiv- zu Primärtherapie, Übergang zu anderen Stadien oder Schweregrad der Erkrankung, Einsatz im Rahmen neuer Kombinationen, sofern Interaktionen ausgeschlossen werden können), oder - off-label use z.B. in der Pädiatrie, in der Onkologie (auch bei Erwachsenen), sofern dieser off-label-use etabliert ist, d.h. ausreichend publizierte Evidenz und/oder Leitlinien hierzu existieren • Klinische Prüfung eines CE-zertifizierten Medizinprodukts im zertifizierten Indikationsbereich, für welches Erkenntnisse aus kontrollierten Studien vorhanden sind • Klinische Prüfung von nicht-pharmakologischen Therapieverfahren für die Erkenntnisse aus kontrollierten Studien vorhanden sind

Gefährdungsrisiko der therapeutischen Intervention ist	Art der klinische Prüfung
potentiell erhöht im Vergleich zur Standard-Versorgung	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln (in EU): <ul style="list-style-type: none"> - Phase IIb eines zugelassenen Arzneimittels - Phase IIIb eines zugelassenen Arzneimittels, falls <ul style="list-style-type: none"> ▪ neues Indikationsgebiet oder ▪ erhebliche Dosismodifikationen im gleichen Indikationsgebiet oder ▪ Einsatz im Rahmen von Kombinationen, sofern Interaktionen nicht unwahrscheinlich sind • Klinische Prüfung eines CE-zertifizierten Medizinprodukts: <ul style="list-style-type: none"> - außerhalb des Zertifizierungsbereichs oder - im Zertifizierungsbereich, sofern noch keine Erkenntnisse aus kontrollierten Studien vorhanden sind • Kontrollierte klinische Prüfung eines nicht-pharmakologischen Therapieverfahrens zu dem Erkenntnisse aus klinischen Fallserien vorhanden sind
potentiell deutlich erhöht im Vergleich zur Standard-Versorgung	<ul style="list-style-type: none"> • Phase I, Phase I/II, Phase II oder Phase III eines noch nicht zugelassenen Arzneimittels • Klinische Prüfung eines Medizinprodukts vor der CE-Zertifizierung • Klinische Prüfung eines nicht-pharmakologischen Therapieverfahrens zu dem keine oder nur Erkenntnisse aus klinischen Fallberichten oder Tierversuchen vorhanden sind

Vielfach werden in nichtkommerziellen klinischen Prüfungen Kombinationen von Arzneimitteln oder von unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen untersucht. Insbesondere gilt dies für die Onkologie. Hierfür gilt folgende Regel für die Klassifikation:

- Einteilung bei Kombinationsschemata:
 - Jedes Arzneimittel / jedes Medizinprodukt / jedes therapeutische Verfahren wird einzeln eingestuft
 - Es gilt das „höchste“ ermittelte Gefährdungsrisiko
 - Etwaige Interaktionseffekte werden bei der studienspezifischen Risiko-Analyse berücksichtigt (siehe nächster Abschnitt).

Die Verfahrensweise für die Klassifikation einer klinischen Prüfung mit mehreren Therapiearmen ergibt sich dann analog:

- Einteilung bei mehreren Therapiearmen:
 - Jeder Therapiearm wird einzeln eingestuft (falls Kombinationstherapie – siehe oben)
 - Es gilt das „höchste“ ermittelte Gefährdungsrisiko

Die drei Kategorien bzgl. des Gefährdungsrisikos relativ zur Standard-Versorgung bilden eine erste grobe Einteilung. Um die weiteren Parameter zu identifizieren, die Einfluss auf die Gefährdung von Patientensicherheit- und –recht bzw. auf die Gefährdung der Validität der Daten und der Aussagekraft der Studie haben, erfolgt eine studienspezifische Risiko-Analyse. Diese wird im Folgenden beschrieben.

2.2 Studienspezifische Risiko-Analyse

Wir schlagen vor, die studienspezifische Risiko-Analyse als strukturierte inhaltliche Auseinandersetzung anhand von 3 Checklisten durchzuführen. Die erste Checkliste enthält Indikatoren für qualitätssichernde Maßnahmen auf Ebene des einzelnen Patienten (im Weiteren als „patientenbezogene Indikatoren“ bezeichnet, siehe Abschnitt 2.2.1). Die zweite Checkliste umfasst Indikatoren, die für die Robustheit der Studie gegenüber einer Gefährdung der GCP-Ziele sprechen,

und damit ggf. für einen geringeren Bedarf an qualitätssichernden Maßnahmen (im Weiteren als „Indikatoren für Robustheit“ bezeichnet, siehe Abschnitt 2.2.2).

Die dritte Checkliste berücksichtigt Indikatoren, die ggf. qualitätssichernde Maßnahmen auf Ebene der Prüfsentren erforderlich machen (im Weiteren als „zentrenbezogene Indikatoren“ bezeichnet, siehe Abschnitt 2.4).

Wenn einer der aufgeführten Indikatoren für die betrachtete Studie zutrifft, bedeutet dies nicht zwingend, dass dadurch in der betrachteten Studie tatsächlich ein höheres Risiko für die GCP-Ziele besteht. Vielmehr sollte bei der Risiko-Analyse für jeden der hier aufgeführten Indikatoren nach folgendem Fragenkatalog vorgegangen werden:

- a. Trifft der Indikator zu?
- b. Falls „Ja“: Ergibt sich dadurch ein Risiko für eine erhöhte Gefährdung von Patientensicherheit und / oder Patientenechte und / oder Validität der Daten?
- c. Falls ein Risiko in mindestens einem GCP-Ziel besteht: Welche Qualitätssicherungsmaßnahmen sollen ergriffen werden, um dieses Risiko zu kontrollieren?
- d. Falls ein Risiko in mindestens einem GCP-Ziel besteht: Kann Monitoring vor Ort zusätzlich zu den anderen Maßnahmen einen unabhängigen Beitrag zur Qualitätssicherung leisten?

Nur wenn ein Risiko identifiziert wurde und gleichzeitig Monitoring vor Ort einen unabhängigen Beitrag zur Kontrolle dieses Risikos leisten kann, ist der Indikator relevant für die Festlegung der Monitoring-Strategie.

Im Folgenden werden die Indikatoren aufgelistet und begründet. Zusätzlich zu diesem Papier werden ausgearbeitete Formulare zur Verfügung gestellt, die die Indikatoren sowie jeweils den gesamten Fragenkatalog umfassen und die es erlauben, die konkrete Risiko-Analyse durchzuführen und die getroffene Einschätzung transparent zu dokumentieren.

2.2.1 *Patientenbezogene Indikatoren*

Die folgende Liste betrachtet Indikatoren, die für Qualitätssicherungsmaßnahmen auf Ebene des einzelnen Patienten relevant sind.

Indikator	Rationale und Erklärung
Population	
<p>P1 Handelt es sich um eine möglicherweise besonders gefährdete Population?</p>	<p>Falls zutreffend, sollte spezifiziert werden, um welche Population es sich handelt. Besonders gefährdete Populationen könnten z.B. Schwangere, Früh- und Neugeborene, besonders alte Patienten, Patienten mit kognitiven oder psychischen Störungen sein. Es sollte analysiert werden, ob sich in der konkreten Studie tatsächlich aufgrund der Spezifika der Population besondere Risiken für Patientenrechte und –sicherheit ergeben, und ob hierfür QS-Maßnahmen zu ergreifen sind. Die Risiken sind immer in Relation zur Standard-Versorgung in der betrachteten Population zu sehen.</p> <p>Beispiel: Bei Studien mit Schwangeren ist besondere Vorsicht erforderlich, um das ungeborene Kind nicht zu gefährden. Allerdings muss studienspezifisch abgewogen werden, ob tatsächlich eine Gefährdung vorliegen könnte – dies muss nicht zwangsläufig der Fall sein. (z.B. zugelassenes, nicht placenta-gängiges Medikament mit geringem Nebenwirkungsspektrum)</p>

Indikator	Rationale und Erklärung
<p>P2 Sollen (ausschließlich oder zum Teil) temporär nicht-einwilligungsfähige erwachsene Patienten eingeschlossen werden?</p>	<p>Bei temporär nicht-einwilligungsfähigen Patienten muss in Abstimmung mit der Ethik-Kommission eine Verfahrensweise etabliert werden, den mutmaßlichen Willen des Patienten zu berücksichtigen und, sobald möglich, nachträglich die Einwilligung des Patienten einzuholen. Dies wird im Allgemeinen als kritischer Prozess bzgl. der Einhaltung der Rechte des Patienten anzusehen sein, und ggf. eine verstärkte Kontrolle durch Monitoring vor Ort notwendig machen.</p>
Prozess der Aufnahme in die Studie	
<p>P3 Erfolgt die Aufnahme in die Studie im Rahmen einer Notfallbehandlung?</p>	<p>Der Begriff „Notfall“ wird hier für medizinische Indikationen gebraucht, in welchen der Beginn einer Therapie ohne Verzögerung (Richtwert: innerhalb von 12 Stunden nach dem ärztlichen Kontakt) indiziert ist, unabhängig von der Schwere der Erkrankung.</p> <p>Bei Notfallbehandlung sind Probleme beim Einwilligungsprozess, Fehler bzgl. Ein-/Ausschlusskriterien oder Fehler bei den sofortigen studienbedingten Prozessen (Diagnostik, Therapie) denkbar. Ob dies tatsächlich der Fall sein könnte und durch Monitoring vor Ort zu beeinflussen ist, ist studienspezifisch abzuwägen.</p>
<p>P4 Gibt es besonders kritische Ein- bzw. Ausschlusskriterien?</p>	<p>Es sind Ein-/Ausschlusskriterien zu berücksichtigen, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • sicherheitsrelevant sind (d.h. ein Patient, bei dem ein solches Kriterium verletzt ist, ist potentiell stärker durch die Therapie gefährdet; hier ist z.B. auch auf einzuhaltende Zeitfenster seit Auftreten eines Ereignisses, die für den Einschluss relevant sind, zu achten) <p>oder die</p> <ul style="list-style-type: none"> • wirksamkeitsrelevant sind (d.h. ein Patient, bei dem ein solches Kriterium verletzt ist, kann aus biologischen Gründen nicht von der Therapie profitieren; hier ist z.B. auch auf einzuhaltende Zeitfenster seit Auftreten eines Ereignisses, die für den Einschluss relevant sind, zu achten) <p>oder die</p> <ul style="list-style-type: none"> • für die Aussagekraft der Studie relevant sind (z.B. Begleiterkrankungen oder Begleitmedikationen, die einen Einfluss auf das primäre Zielkriterium haben) <p>Es ist zu analysieren, durch welche Qualitätssicherungsmaßnahmen die Verletzung dieser Kriterien verhindert wird. Wenn dies z.B. eine zeitnahe Referenzbegutachtung ist, ist verstärktes Monitoring vor Ort diesbezüglich nicht zwingend notwendig.</p>
Prüftherapien	
<p>P5 Wird eine Kombination von Prüfmedikamenten oder Prüftherapien untersucht, zu der bisher keine Erfahrung vorliegt?</p>	<p>Dabei sollten neben den studienbedingten therapeutischen Interventionen auch etwaige Basis- bzw. Hintergrundtherapien berücksichtigt werden (als Basis- bzw. Hintergrundtherapien sind im Prüfplan festgelegte oder empfohlene oder erlaubte Therapien gemeint, die die Patienten wegen ihrer Grunderkrankung erhalten, die aber nicht Prüftherapie im Sinne der wissenschaftlichen Fragestellung sind).</p>

Indikator	Rationale und Erklärung
	<p>Es ist zu berücksichtigen, ob sich die Basis- bzw. Hintergrundtherapien auf den Patientenstatus im Hinblick auf primäre oder sekundäre Wirksamkeitsendpunkte oder Sicherheit auswirken können (z.B. unerwünschte Interaktionen).</p> <p>Für die Planung adäquater Qualitätssicherungsmaßnahmen sollte auch die Zeitskala potentieller Interaktionen in Betracht gezogen werden.</p>
<p>P6 Erhalten Patienten aufgrund von Begleiterkrankungen /-Symptomen zusätzliche Medikamente?</p>	<p>Zu berücksichtigen sind folgende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sind in der untersuchten Population viele Begleiterkrankungen oder Begleitsymptome zu erwarten? (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Diabetes mellitus) • Wenn ja, ist es zu erwarten, dass diese Begleiterkrankungen und –symptome medikamentös oder anderweitig behandelt werden? • Sind unerwünschte Interaktionen mit den Prüftherapien zu befürchten, die ggf. die Patientensicherheit gefährden? • Ist es denkbar, dass die Begleittherapien einen Einfluss auf die wesentlichen Zielkriterien haben, und dadurch die Aussagekraft der Studie gefährden könnten (Verzerrung)? <p>Für die Planung adäquater Qualitätssicherungsmaßnahmen sollte auch die Zeitskala potentieller Interaktionen in Betracht gezogen werden.</p>
<p>P7 Wird mindestens ein Medikament geprüft, zu welchem trotz Zulassung nur limitierte Kenntnisse zur Sicherheit vorliegen?</p>	<p>Dies könnte z.B. der Fall sein, wenn das Medikament erst vor kurzem zugelassen wurde. Die Möglichkeit des Auftretens unerwarteter Nebenwirkungen ist im Vergleich zur Standard-Versorgung einzuschätzen.</p>
<p>P8 Bestehen sonstige Risiken durch die Prüftherapien, die bisher noch nicht berücksichtigt wurden?</p>	<p>Die Risiken sind immer in Relation zur Standard-Versorgung in der untersuchten Indikation einzuschätzen.</p>
Studienbedingte Prozeduren	
<p>P9 Besteht eine zusätzliche Gefährdung durch studienbedingte Maßnahmen (außer der Prüftherapie)?</p>	<p>Dies könnten z.B. diagnostische Maßnahmen sein, die ausschließlich studienbedingt zusätzlich zur Standard-Versorgung erfolgen.</p> <p>Für die Planung adäquater Qualitätssicherungsmaßnahmen sollte auch die Zeitskala potentieller Interaktionen in Betracht gezogen werden.</p>
<p>P10 Ist die prüfplangemäße Durchführung von Studientherapie und Diagnostik vor Ort ungewöhnlich und komplex?</p>	<p>Zu analysieren ist, ob die prüfplangemäße Durchführung von Studientherapie und Diagnostik vor Ort kompliziert <u>und gleichzeitig</u> im Vergleich zu den Vorgehensweisen in der Standard-Versorgung der untersuchten Indikation ungewöhnlich ist z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - mehrere unterschiedliche Therapieabschnitte, - Kombinationen unterschiedlicher Therapiebausteine, - viele Visiten, kompliziertes, von der Standard-Versorgung abweichendes diagnostisches Vorgehen, - Entscheidungsbäume <p>Ist die Standard-Versorgung bereits kompliziert in der Durchführung (Onkologie!) und ist das Studiendesign an die Vorgehensweisen in der Standard-Versorgung eng angelehnt,</p>

Indikator	Rationale und Erklärung
ist es als <u>nicht ungewöhnlich</u> zu werten!	
Weitere Verzerrungs- und Varianzquellen	
P11 Besteht die Gefahr einer zufälligen oder absichtlichen Entblindung vor Ort?	z.B. durch Messung eines Laborwerts im lokalen Labor Die Auswirkung einer nicht medizinisch gerechtfertigten Entblindung auf die Aussagekraft der Studie ist einzuschätzen.
P12 Besteht die Gefahr von (informativen) Withdrawals oder Drop-outs?	Ist zu erwarten, dass Patienten aufgrund eines besonders guten (oder besonders schlechten) Therapieansprechens die Therapie oder die Nachbeobachtung vorzeitig abbrechen? Falls dies der Fall ist, und in der Studie Wirksamkeitsunterschiede aufgedeckt werden sollen, könnten sich diese so genannten informativen Studienabbrecher verzerrend auf die Studienergebnisse auswirken.
P13 Bestehen Verzerrungs- oder Varianzquellen bzgl. des primären Zielkriteriums?	Dies könnte z.B. vorliegen, wenn die Studie nicht randomisiert oder nicht verblindet durchgeführt wird, und gleichzeitig ein „weiches“ primäres Zielkriterium erhoben wird (d.h. schwer objektivierbares, nicht standardisiertes Zielkriterium)
P14 Gibt es potentielle Abweichungen vom Prüfplan, die als besonders problematisch für die Patientensicherheit und/oder die Aussagekraft der Studie einzuschätzen sind?	Dazu können gehören: <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung und Applikation des Prüfprodukts oder des Therapieschemas (Dosisänderungen, Weglassen einzelner Bestandteile, Abweichungen vom zeitlichen Applikationsschema) • Begleittherapien (indizierte nicht durchgeführt, verbotene durchgeführt, klinisch indizierte mit Einfluss auf die Zielparame-ter nicht berichtet) • Diagnostische Maßnahmen nicht, technisch nicht adäquat oder nicht zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt • Visiten nicht oder nicht zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt • Notwendiges Material (z.B. Patientenausweis, Tagebuch) nicht oder fehlerhaft ausgehändigt und/oder ggf. fehlerhaft geführt

2.2.2 Indikatoren für Robustheit

Die folgenden Indikatoren zeigen eine Robustheit der Studie gegenüber Problemen in der Durchführung der Studie sowie in der Erhebung des primären Zielkriteriums an. Treffen diese Indikatoren zu, dann ist von einer geringeren Gefährdung für die Validität der Daten auszugehen.

Indikator	Rationale und Erklärung
R1 Wird ein „hartes“ primäres Zielkriterium untersucht?	d.h. ist das Zielkriterium objektiv und/oder standardisiert erhebbar, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Tod, - Schlaganfall, - Titer, - definierte Laborwerte, - primäres Zielkriterium wird ausschließlich durch ein Referenzgremium erhoben

Indikator	Rationale und Erklärung
	<p>Gibt es mehrere gleichberechtigte primäre Zielkriterien, muss o.g. Voraussetzung für alle Zielkriterien gleichermaßen erfüllt sein.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien werden nicht berücksichtigt.</p>
<p>R2 Ist die Durchführung von Studientherapie und Diagnostik vor Ort sehr einfach?</p>	<p>Sehr einfaches Studiendesign könnte z.B. vorliegen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - einmaliger Gabe der Prüfmedikation / der Prüftherapie, - sehr kurzer Nachbeobachtung - geringem Dokumentationsumfang

2.3 Klassifizierung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort

Für das Monitoring vor Ort werden drei Klassen vorgeschlagen, die sich im Monitoring-Umfang (d.h. dem Anteil von Patienten und Prüfzentren, die monitoriert werden) und in der Mindesthäufigkeit von Besuchen vor Ort unterscheiden. Die Monitoring-Strategien werden im Detail im nächsten Abschnitt beschrieben.

Die Klassifizierung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort ergibt sich aus der Risiko-Analyse der klinischen Prüfung. Dabei werden die folgenden Komponenten berücksichtigt:

- (1) das ermittelte Gefährdungsrisiko relativ zur Standard-Versorgung,
- (2) die als kritisch eingestuften patientenbezogenen Indikatoren, die zudem durch Monitoring vor Ort kontrolliert werden können sowie
- (3) die Indikatoren für Robustheit.

Die zentrenbezogenen Indikatoren bedingen Maßnahmen und Aufgaben des Monitorings vor Ort, die bei den Besuchen zu erfüllen sind (siehe Abschnitt 2.4). Da es sich aber um zentrumsbezogene und nicht um patientenbezogene Aufgaben handelt, spielen diese Indikatoren keine Rolle bei der Bestimmung des benötigten Monitoring-Umfangs, sondern müssen insbesondere bezüglich der zu planenden Dauer der einzelnen Monitoringbesuche berücksichtigt werden.

Die folgende Tabelle beschreibt den Vorschlag für die Einteilung klinischer Prüfungen bzgl. ihres Bedarfs an Monitoring vor Ort.

Gefährdungsrisiko der therapeutischen Intervention ist	Monitoringklasse	
vergleichbar zur Standard-Versorgung	<p style="text-align: center;">K3</p> Falls 1) kein patientenbezogener Indikator vorliegt, der ein Risiko für die GCP-Ziele anzeigt <u>oder</u> die vorliegenden patientenbezogenen Indikatoren, die Risiken für die GCP-Ziele anzeigen, durch andere Qualitätssicherungsmaßnahmen als Monitoring vor Ort ausreichend kontrolliert werden <u>und</u> 2) mindestens ein Indikator für Robustheit der Studie zutrifft	<p style="text-align: center;">K2</p> In allen anderen Fällen
potenziell erhöht im Vergleich zur Standard-Versorgung	<p style="text-align: center;">K2</p> In allen anderen Fällen	<p style="text-align: center;">K1</p> Falls patientenbezogene Indikatoren vorliegen, <ul style="list-style-type: none"> - die ein Risiko für die GCP-Ziele anzeigen <u>und</u> - die durch Monitoring zu kontrollieren sind
potenziell deutlich erhöht im Vergleich zur Standard-Versorgung	<p style="text-align: center;">K2</p> Falls 1) kein patientenbezogener Indikator vorliegt, der ein Risiko für die GCP-Ziele anzeigt <u>oder</u> die vorliegenden patientenbezogenen Indikatoren, die Risiken für die GCP-Ziele anzeigen, durch andere Qualitätssicherungsmaßnahmen als Monitoring vor Ort ausreichend kontrolliert werden <u>und</u> 2) mindestens ein Indikator für Robustheit der Studie zutrifft	<p style="text-align: center;">K1</p> In allen anderen Fällen

2.4 Zentrenbezogene Indikatoren

Die folgende Liste betrachtet weitere Indikatoren, die für Qualitätssicherungsmaßnahmen auf Ebene der Prüfzentren relevant sind. Diese sind für die Ermittlung der Monitoring-Klasse nicht relevant, müssen aber bei der Definition des Aufgabenkatalogs der Monitore berücksichtigt werden.

Indikator	Rationale und Erklärung
Lokale Voraussetzungen	
Z1 Gibt es technische Voraussetzungen in den Prüfzentren, die unbedingt erfüllt sein müssen?	z.B. Zugang zu diagnostischen Geräten, Kühlschrank, Zentrifuge, Notfallausrüstung Es sollte analysiert werden, ob diese technischen Voraussetzungen so essentiell sind, dass bei Nichterfüllung tatsächlich das Risiko einer Gefährdung der GCP-Ziele besteht.
Z2 Gibt es personelle Voraussetzungen in den Prüfzentren, die unbedingt erfüllt sein müssen?	z.B. Zugang zu bestimmten Konsiliardiensten, studienspezifische Kenntnisse oder Schulungsnachweise Es sollte analysiert werden, ob diese personellen Voraussetzungen so essentiell sind, dass bei Nichterfüllung tatsächlich das Risiko einer Gefährdung der GCP-Ziele besteht. Dies könnte z.B. der Fall sein, wenn die Erhebung des primären Zielkriteriums eine Schulung voraussetzt.
Prüfprodukt	
Z3 Gibt es Lagerungsbedingungen für das Prüfprodukt, die unbedingt eingehalten werden müssen?	Dieses Kriterium ist nur zu berücksichtigen bei Prüfmedikamenten, die nicht im Rahmen der Standard-Versorgung verabreicht werden. Es sollte analysiert werden, ob im Falle der Nicht-Einhaltung der Vorgaben zur Lagerung tatsächlich das Risiko einer Gefährdung der GCP-Ziele besteht.
Z4 Gibt es Dokumentationspflichten für das Prüfprodukt, die unbedingt eingehalten werden müssen?	z.B. nach dem Betäubungsmittelgesetz Dieses Kriterium ist nur zu berücksichtigen bei Prüfmedikamenten, die nicht im Rahmen der Standard-Versorgung verabreicht werden. Sollten z.B. besondere gesetzlich vorgegebene Dokumentationsverpflichtungen bestehen, so sind hierfür Qualitätssicherungsmaßnahmen zu ergreifen.
Materialproben	
Z5 Gibt es Transport- und Lagerungsbedingungen für Materialproben, die unbedingt eingehalten werden müssen?	Hierbei sind nur Proben zu berücksichtigen, die für das primäre Zielkriterium bzw. für Sicherheitsanalysen notwendig sind. Proben, die im Rahmen von Begleitforschung erhoben werden, sind hier nicht gemeint. (Für Begleitforschungsprojekte sind ggf. eigene Qualitätssicherungsmaßnahmen zu planen. Diese sind aber nicht Gegenstand dieses Papiers.) Es ist zudem zu berücksichtigen, wie kritisch sich eine etwaige Falschbehandlung der Proben auswirkt.
Verzerrungs- und Varianzquellen	
Z6 Ist die Studie randomisiert, aber nicht verblindet und findet die Randomisation vor Ort statt?	Falls in der Studie aus logistischen und finanziellen Gründen keine zentrale Randomisation möglich, und die Studie nicht verblindet ist, muss eine sorgfältige Kontrolle der Randomisationsdurchführung in den Prüfzentren erfolgen.

3 Risiko-adaptierte Strategien für das Monitoring vor Ort

Unser Vorschlag für das risiko-adaptierte Monitoring beruht auf folgenden Prinzipien:

- Fokussierung des Monitorings auf diejenigen Studiendaten und -informationen, die für die Beurteilung von Patientenschutz, -sicherheit, -rechte sowie für die Beantwortung der primären und sekundären Studienfragen unbedingt notwendig sind (im Folgenden als „**Eckdaten**“ bezeichnet)
- Bestimmung des Monitoring-Umfangs und der Mindesthäufigkeit der Besuche vor Ort in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Risiko-Analyse der klinischen Prüfung
- Bestimmung der Aufgaben des Monitors für die Besuche vor Ort unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Risiko-Analyse der klinischen Prüfung
- Zeitnahe zentrale Überwachung des Verlaufs der klinischen Prüfung (durch Datenmanagement und ggf. andere Maßnahmen), mit der Möglichkeit zusätzliche vor Ort Besuche auszulösen, falls Unregelmäßigkeiten festgestellt werden (im Folgenden als problemorientiertes Monitoring bezeichnet)
- In den Monitoring-Klassen K2 und K3 muss gewährleistet werden, dass die CRFs zeitnah per Post an die Studienzentrale gesandt werden, da sonst keine zeitnahe Überwachung des Studienverlaufs möglich ist. Um dies zu gewährleisten, muss ein Mahnprozess für ausstehende Dokumentation etabliert werden. Ein Mahnwesen muss auch im Falle des Einsatzes von remote data entry (RDE) etabliert werden.
- Schulung der Monitore im Hinblick auf die wesentlichen Aspekte, die sich aus der Risiko-Analyse der Studie ergeben haben

Die klinischen Prüfungen werden anhand ihres Risikoprofils in die 3 Monitoring-Klassen K1-K3 eingeteilt. Die Vorgaben für das geplante Monitoring (im Folgenden als Basismonitoring bezeichnet) in den 3 Klassen unterscheiden sich bzgl.

- ihres Umfangs
 - Anteil der Patienten, deren Eckdaten zu 100% monitoriert werden,
 - sowie Anteil der Patienten, die voll monitoriert werden,
- und
- der Mindesthäufigkeit der Besuche vor Ort.

Das Basismonitoring in den 3 Monitoringklassen wird im Folgenden im Detail beschrieben.

Unabhängig von der Art des Basismonitorings ist ein unplanmäßiger Besuch in einem Prüfzentrum durchzuführen, wenn Probleme oder Unstimmigkeiten beim zentralen Monitoring bzw. Datenmanagement aufgefallen sind, oder wenn ein Betrugsverdacht vorliegt. Dieses so genannte problemorientierte Monitoring wird in Abschnitt 3.5 näher beschrieben.

3.1 Festlegung der zu überwachenden Eckdaten

Bei den so genannten Eckdaten handelt es sich um diejenigen Studiendaten und -informationen, die für die Beurteilung von Patientenschutz, -sicherheit, -rechte sowie für die Beantwortung der primären und sekundären Studienfragen unbedingt notwendig sind.

Zu den Eckdaten gehören immer:

- **Existenz** des Studienteilnehmers
Es wird geprüft, ob der Studienteilnehmer in der Patientenidentifikationsliste verzeichnet ist, und ob eine Patientenakte zu diesem Eintrag existiert.
- **Einwilligungserklärung**
Es wird geprüft, ob diese vorhanden ist und korrekt, vollständig und zeitgerecht ausgefüllt wurde.
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**
Es wird überprüft, ob alle in der Patientenakte vermerkten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse korrekt und vollständig dokumentiert wurden und entsprechend der Vorgaben im Prüfplan gemeldet wurden. Umgekehrt wird geprüft, ob zu allen gemeldeten SUEs die entsprechenden Quelldaten existieren.

Weiterhin gehören folgende Punkte immer zu den Eckdaten, müssen aber entsprechend Prüfplan im Monitoring-Manual spezifiziert werden:

- **Ein- und Ausschlusskriterien**

Ein- und Ausschlusskriterien sollten im Allgemeinen so gewählt sein, dass sie entweder direkte Relevanz für Sicherheit und Wirksamkeit der Studieninterventionen, oder Relevanz für die statistische Aussagekraft der klinischen Prüfung haben. Daher sollten in der Regel alle Ein- und Ausschlusskriterien als Eckdaten betrachtet werden. Studienspezifisch ist es jedoch denkbar, ausgewählte Ein- und Ausschlusskriterien nicht zu den Eckdaten zu zählen, falls die obige Beschreibung nicht zutrifft.

- **Applikation und Dosierung** des Prüfprodukts bzw. der Prüftherapie
- **Primäres Zielkriterium**

Der oder die primäre(n) Zielkriterien der klinischen Prüfung werden einem Quelldatenabgleich unterzogen. Dies gilt, sofern diese(r) Parameter vor Ort im Prüfzentrum erhoben wurde(n), und nicht ausschließlich zentral durch ein Referenzgremium oder eine Referenzeinrichtung. Im Falle einer ausschließlichen Referenzbegutachtung wird nur geprüft, ob das notwendige Material oder die notwendigen Informationen weitergeleitet wurden.

Zusätzlich können studienspezifisch weitere Daten und Informationen zu den Eckdaten gezählt werden. Sie ergeben sich aus der spezifischen Risikoeinschätzung der Studie. Dazu zählen z.B.:

- **Unerwünschte Ereignisse (UEs):** Bei klinischen Prüfungen mit **Wirkstoffen**, deren **Sicherheitsprofil (im untersuchten Indikationsgebiet) wenig bekannt** ist, sollten **UEs** in jedem Fall als Eckdaten gewertet werden.
- Wesentliche **sekundäre Zielkriterien** (sofern vor Ort erhoben)
- ggf. weitere Aspekte, die sich aufgrund der Risiko-Analyse bei den **patientenbezogenen Indikatoren** ergeben haben

CAVE: Es sollten nur diejenigen Daten und Informationen zusätzlich als Eckdaten betrachtet werden, die entscheidenden Einfluss auf die Patientensicherheit oder auf die Aussagekraft der klinischen Prüfung haben. Dies erfordert eine sorgfältige Analyse im Vorhinein.

3.2 Planung des Monitorings

In der Planungsphase erfolgt:

- Risiko-Analyse der klinischen Prüfung (in der Regel schon bei Erstellung des Prüfplans!)
- Klassifizierung der klinischen Prüfung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort
- Festlegung der studienspezifischen Eckdaten
- Erstellung des Monitoring-Plans für Visitenhäufigkeit und -dauer. Bei der Abschätzung der Dauer des Monitorings müssen berücksichtigt werden:
 - o Parameter, die einen Einfluss auf die Dauer des Monitorings für einen einzelnen Patienten haben (z.B. Umfang der Eckdaten, Anzahl und Art der Ein- und Ausschlusskriterien, erwartete Anzahl an unerwünschten Ereignissen wegen der Grunderkrankung oder wegen Komorbidität)
 - o Weitere Aufgaben, die vor Ort durchzuführen sind; diese ergeben sich aus der Analyse der zentrenbezogenen Indikatoren
 - o Art der Datenerhebung (Datenerhebung mit remote data entry kann das Monitoring vor Ort ggf. vereinfachen).
- Festlegung von Verfahrensweisen zur Reaktion auf und Nachverfolgung von Problemen, die bei den Monitoring-Besuchen vor Ort festgestellt werden und in den Monitoring-Berichten beschrieben werden
- Erstellung eines ausführlichen Monitoring-Manuals²
Im Monitoring-Manual ist neben der Beschreibung der Monitoring-Maßnahmen auch die Verfahrensweise der Stichprobenziehung für Patienten und ggf. Prüfzentren zu erläutern.
- Studienspezifische Schulung der eingesetzten Monitore

² Im Rahmen des TMF-Projekts „SOPs für klinische Studien“ wurde eine SOP zur Erstellung von Monitoring-Manualen erarbeitet; diese wird als Basis verwendet.

Bei der Durchführung von Monitoring Besuchen vor Ort sollten studienspezifische Schulungen im Sinne einer präventiven Maßnahme gleichrangig zu den Kontroll- und Überwachungsmaßnahmen wahrgenommen werden. Hierbei ist die Initiierungsvisite als wesentliches Instrument im Hinblick auf eine prüfplankonforme Durchführung unerlässlich, und darf zumindest in den Klassen K2-K3 nicht durch initiale Prüfertreffen oder ähnliche Maßnahmen ersetzt werden.

Studienpezifische Schulungen im Sinne einer präventiven Maßnahme sind ein ganz wesentliches Element des adaptierten Monitorings. Die Monitore müssen darauf achten, dass der Kenntnisstand des Studienpersonals in den Prüfzentren bzgl. der Studie und ihrer Durchführung immer hinreichend gut ist.

3.3 Monitoring-Klasse K1

In die Monitoring-Klasse K1 fallen klinische Prüfungen, in welchen ein hohes Risiko einer Gefährdung der GCP-Ziele besteht. Daher schlagen wir für diese Monitoring-Klasse eine intensive Strategie vor.

Wichtig: Angaben zur Häufigkeit sind Mindestangaben, die Frequenz und jeweilige Dauer der Besuche wird studienspezifisch geplant und richtet sich nach dem Aufgabenkatalog, der beim Monitoring abgearbeitet werden muss, unter Berücksichtigung der Rekrutierungsgeschwindigkeit des jeweiligen Prüfzentrums.

Vorbesuch (pre-study visit)	<p>Obligatorisch</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erklärung der Studiendurchführung - Prüfung der personellen, technischen und logistischen Voraussetzungen des Zentrums - Abklären, ob das Zentrum tatsächlich an einer Studienteilnahme interessiert ist <p><u>Ausnahme:</u> Bei Prüfzentren, die aufgrund von (zeitnah) durchgeführten klinischen Prüfungen bekannt sind, kann der Vorbesuch entfallen.</p>
Initiierungsbesuch	<p>Obligatorisch</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schulung zur Studiendurchführung, mit besonderem Fokus auf kritische Aspekte bei Prozeduren, Sicherheitsbelangen, rechtlichen Belangen - Erklärung der Studienmaterialien - Prüfung, ob alle Voraussetzungen (regulatorisch, technisch, logistisch) für den Studienbeginn vorliegen - Aufbau eines persönlichen Kontakts
Erste Visite	<p>Nach Einschluss des 1. Patienten</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100% Quelldatenabgleich (source data verification, SDV) aller vorliegenden Daten des eingeschlossenen Patienten - Durchführung der Aufgaben, die sich aufgrund der Risikoanalyse der zentrenbezogenen Indikatoren ergeben haben - Falls Probleme entdeckt werden: Rückkopplung an das lokale Studienteam, und ggf. erneute spezifische Schulung - Aktualisierung des Prüfarztdorders - Information und Schulung zu Prüfplanamendments und sonstige Änderungen (bei Bedarf)
Weitere Visiten	<p><u>Häufigkeit</u> In der Regel mindestens sechsmal jährlich (ca. alle 8 Wochen) Die Häufigkeit der Besuche muss so geplant werden, dass bei gegebener Rekrutierung des Prüfzentrums der vorgegebene Monitoring-Umfang erreicht wird. Besuche in der vorgegebenen Mindesthäufigkeit finden statt, solange Patienten im Prüfzentrum in der Studie sind.</p>

	<p><u>Überprüfung der Eckdaten</u> 100% der Eckdaten bei 100% der Patienten</p> <p><u>Überprüfung weiterer Daten</u> Ab dem studienspezifisch zu definierenden frühest möglichen Zeitpunkt werden mindestens 10%, bzw. je nach Patientenzahl mindestens ein Patient ausgewählt und es wird ein 100% Quelldatenvergleich durchgeführt. Die Auswahl der Patienten erfolgt durch die Studienzentrale. Patienten, die einmal für die vollständige Überprüfung der Daten ausgewählt wurden, werden bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h. bei folgenden Visiten weiter zu 100% kontrolliert. Sollte ein ausgewählter Patient frühzeitig ausscheiden (Drop-out), wird ein weiterer Patient ausgewählt und dem 100% SDV unterzogen. Falls der Monitor bei der stichprobenartigen Kontrolle der weiteren Daten Probleme feststellt, sollte flexibel reagiert und der Anteil an voll zu kontrollierenden Patienten erhöht werden. (Wenn ein Zentrum nur einen Patienten rekrutiert hat, wird dieser voll kontrolliert)</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SDV in der vorgegebenen Tiefe (Eckdaten, weitere Daten) - Durchführung der Aufgaben, die sich aufgrund der Risikoanalyse der zentrenbezogenen Indikatoren ergeben haben - Falls Probleme entdeckt werden: Rückkopplung an das lokale Studienteam, und ggf. erneute spezifische Schulung - Aktualisierung des Prüfarztdröners - Information und Schulung zu Prüfplanamendments und sonstige Änderungen (bei Bedarf)
<p>Weitere Kontakte</p>	<p>Zusätzliche Kontakte per Telefon und/oder E-Mail finden bei Bedarf statt.</p>
<p>Abschluss-visite</p>	<p>Obligatorisch</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung aller noch ausstehenden geplanten Monitoring-Aufgaben - Klärung offener Queries - Ggf. Einsammeln nicht verbrauchter Prüfmedikation - Unterstützung bei der Archivierung

3.4 Monitoring-Klasse K2

In der Klasse K2 ist das Risiko der Gefährdung der GCP-Ziele niedriger als in der Klasse K1, daher ist die vorgeschlagene Monitoring-Strategie weniger intensiv. Zusätzlich wird in der Klasse K2 berücksichtigt, dass die Qualität der Prüfzentren ein wesentlicher Parameter für die Einhaltung der GCP-Ziele ist. Dazu gehört, wie erfahren das Studienteam des Prüfzentrums bzgl. klinischer Prüfungen ist, wie gut die Kenntnisse der GCP sind, wie viele personelle Ressourcen für die Studiendurchführung vorhanden sind, und wie korrekt das Personal arbeitet. Im Kontext nicht-kommerzieller Studien werden die Prüfzentren nur selten im Vorhinein so gut bekannt sein, dass eine Vorab-Einschätzung möglich ist. Daher ist in der Klasse K2 eine Differenzierung nach „Prüfzentrum mit Auffälligkeiten“ und „Prüfzentrum ohne Auffälligkeiten“ in Abhängigkeit von den Ergebnissen der ersten Visite und ggf. der Reevaluation in weiteren Visiten vorgesehen.

Wichtig: Angaben zur Häufigkeit sind Mindestangaben, die Frequenz und jeweilige Dauer der Besuche wird studienspezifisch geplant und richtet sich nach dem Aufgabenkatalog, der beim Monitoring abgearbeitet werden muss, unter Berücksichtigung der Rekrutierungsgeschwindigkeit des jeweiligen Prüfzentrums.

Vorbesuch (pre-study visit)	<p>Wird empfohlen, kann aber durch Kontakt per Telefon oder anlässlich von Kongressen etc. sowie durch die Einholung von Qualifikationsunterlagen ersetzt werden.</p> <p>Bei Prüfzentren, mit welchen die Studienzentrale noch nicht im Rahmen von vorausgegangenen Studien zusammengearbeitet hat, wird ein Vorbesuch dringend empfohlen (Vermeidung von später nicht rekrutierenden Zentren, die dann vorzeitig geschlossen werden), falls logistisch/finanziell/politisch möglich.</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erklärung der Studiendurchführung - Prüfung der personellen, technischen und logistischen Voraussetzungen des Zentrums - Abklären, ob das Zentrum tatsächlich an einer Studienteilnahme interessiert ist
Initiierungsbesuch	<p>Obligatorisch</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schulung zur Studiendurchführung, mit besonderem Fokus auf kritische Aspekte bei Prozeduren, Sicherheitsbelangen, rechtlichen Belangen - Erklärung der Studienmaterialien - Prüfung, ob alle Voraussetzungen (regulatorisch, technisch, logistisch) für den Studienbeginn vorliegen - Aufbau eines persönlichen Kontakts <p><u>Ausnahme</u></p> <p>Bei klinischen Prüfungen mit sehr vielen Prüfzentren (z.B. > 30) und einer geringen erwarteten Patientenrekrutierung pro Prüfzentrum, wie dies im Falle seltener Erkrankung vorkommt, kann im Ausnahmefall die Initiierung anlässlich des Einschusses des 1. Patienten erfolgen (Richtwert: Verhältnis der Anzahl von Patienten zu der Anzahl von Prüfzentren ≤ 3). Allerdings muss dann dafür gesorgt werden, dass alle für den Einschluss des ersten Patienten notwendigen Informationen und Materialien vorab im Prüfzentrum vorliegen.</p>
Erste Visite	<p>Nach Einschluss von 1-2 Patienten</p> <p>(Besuch nach dem ersten Patienten falls kein Initiierungsbesuch stattgefunden hat oder bei erwarteter niedriger Rekrutierungsfrequenz wegen seltener Erkrankung, sonst nach dem zweiten Patienten. Es sollte darauf geachtet werden, dass der Besuch nicht zu zeitig stattfindet, so dass anhand der vorhandenen Patienten bereits die GCP-Konformität des Zentrums eingeschätzt werden kann)</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100% SDV aller vorliegenden Daten der ersten beiden Patienten sowie die Eckdaten aller weiteren zu dem Zeitpunkt evtl. bereits eingeschlossenen Patienten - Durchführung der Aufgaben, die sich aufgrund der Risikoanalyse der zentrenbezogenen Indikatoren ergeben haben - Falls Probleme entdeckt werden: Rückkopplung an das lokale Studienteam, und ggf. erneute spezifische Schulung - Aktualisierung des Prüfarztdorders - Information und Schulung zu Prüfplanamendments und sonstige Änderungen (bei Bedarf) <p>Einschätzung, wie studien- und GCP-erfahren das Prüfzentrum ist, ob personelle Ressourcen für die Studiendurchführung vorhanden sind und ob die Studie belastbar sorgfältig durchgeführt werden kann (wenn ja: „Prüfzentrum ohne Auffälligkeiten“)</p>
Weitere Visiten	<p>Alle Prüfzentren werden regelmäßig besucht. Der Monitoring-Umfang (Anteil von Patienten mit 100% Überprüfung der Eckdaten) sowie die Mindest-Häufigkeit der Visiten erfolgt in Abhängigkeit davon, ob das Zentrum als „mit Auffälligkeiten“ bzw. „ohne Auffälligkeiten“ klassifiziert wurde.</p>

<p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SDV im vorgegebenen Umfang (Eckdaten, weitere Daten) - Durchführung der Aufgaben, die sich aufgrund der Risikoanalyse der zentrenbezogenen Indikatoren ergeben haben - Falls Probleme entdeckt werden: Rückkopplung an das lokale Studienteam, und ggf. erneute spezifische Schulung - Aktualisierung des Prüfarztdorders - Information und Schulung zu Prüfplanamendments und sonstige Änderungen (bei Bedarf) <p>Es erfolgt jährlich eine erneute Einschätzung des Zentrums. Ändern sich in einem als „ohne Auffälligkeiten“ eingeschätzten Zentrum die Verantwortlichkeiten durch Personalwechsel der wesentlichen beteiligten Personen (Hauptprüfer, Study nurse), erfolgt die Einschätzung ggf. vorzeitig anlässlich des nächsten Besuchs.</p>	
<p>Prüfzentrum ohne Auffälligkeiten</p>	<p>Prüfzentrum mit Auffälligkeiten</p>
<p><u>Häufigkeit</u> In der Regel mindestens 1x jährlich Die Häufigkeit der Besuche muss so geplant werden, dass bei gegebener Rekrutierung des Prüfzentrums der vorgegebene Monitoring-Umfang erreicht wird. Besuche in der vorgegebenen Mindesthäufigkeit finden statt, solange Patienten im Prüfzentrum in der Studie sind.</p> <p><u>Überprüfung der Eckdaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten - 100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 20% der Patienten des Prüfzentrums. <p>(d.h. bei 1-5 Patienten im Zentrum wird 1 Patient ausgewählt, bei 6-10 Patienten im Prüfzentrum werden 2 Patienten ausgewählt etc.) Die Auswahl der zu überprüfenden Patienten erfolgt durch die Studienzentrale. Ein Patient, der einmal für die vollständige Überprüfung der Eckdaten ausgewählt wurde, wird bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h. bei folgenden Visiten weiter kontrolliert.</p> <p><u>Überprüfung weiterer Daten</u> Zum studienspezifisch zu definierenden frühest möglichen Zeitpunkt wird ein Patient aus der Stichprobe ausgewählt und es wird ein 100% Quelldatenvergleich durchgeführt. Ziel dieser Überprüfung ist es, etwaige systematische Probleme mit der Studierendurchführung im Prüfzentrum zu entdecken. Die Auswahl des Patienten erfolgt durch die Studienzentrale. Der Patient, der einmal für die vollständige Überprüfung der Daten ausgewählt wurde, wird bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h.</p>	<p><u>Häufigkeit</u> In der Regel mindestens 3x jährlich (alle 4 Monate) Die Häufigkeit der Besuche muss so geplant werden, dass bei gegebener Rekrutierung des Prüfzentrums der vorgegebene Monitoring-Umfang erreicht wird. Besuche in der vorgegebenen Mindesthäufigkeit finden statt, solange Patienten im Prüfzentrum in der Studie sind.</p> <p><u>Überprüfung der Eckdaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten - 100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 50% der Patienten des Prüfzentrums. <p>Die Auswahl der zu überprüfenden Patienten erfolgt durch die Studienzentrale. Ein Patient, der einmal für die vollständige Überprüfung der Eckdaten ausgewählt wurde, wird bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h. bei folgenden Visiten weiter kontrolliert.</p> <p><u>Überprüfung weiterer Daten</u> Zum studienspezifisch zu definierenden frühest möglichen Zeitpunkt wird ein Patient aus der Stichprobe ausgewählt und es wird ein 100% Quelldatenvergleich durchgeführt. Ziel dieser Überprüfung ist es, etwaige systematische Probleme mit der Studierendurchführung im Prüfzentrum zu entdecken. Die Auswahl des Patienten erfolgt durch die Studienzentrale. Der Patient, der einmal für die vollständige Überprüfung der Daten ausgewählt wurde, wird bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h.</p>

	bei folgenden Visiten weiter zu 100% kontrolliert. Sollte ein ausgewählter Patient frühzeitig ausscheiden (Drop-out), wird ein weiterer Patient ausgewählt und dem 100% SDV unterzogen. (Wenn ein Zentrum nur einen Patienten rekrutiert hat, wird dieser voll kontrolliert)	bei folgenden Visiten weiter zu 100% kontrolliert. Sollte ein ausgewählter Patient frühzeitig ausscheiden (Drop-out), wird ein weiterer Patient ausgewählt und dem 100% SDV unterzogen. (Wenn ein Zentrum nur einen Patienten rekrutiert hat, wird dieser voll kontrolliert)
Weitere Kontakte	Zusätzliche Kontakte per Telefon und/oder E-Mail finden mindestens alle 8 Wochen, als strukturiertes Interview statt.	
Abschlussvisite	Bei Bedarf in denjenigen Prüfzentren, in welchen: <ul style="list-style-type: none"> - geplante Monitoring-Aufgaben noch ausstehend sind (aufgrund des Aufgabenkatalogs, der sich aus der Risikoanalyse ergeben hat) oder - offene Queries zu klären sind 	

3.5 Monitoring-Klasse K3

In der Klasse K3 wird ein sehr geringes Gefährdungsrisiko gesehen. Daher beschränkt sich das Monitoring vor Ort auf stichprobenartige Besuche. In anderen europäischen Ländern (z.B. Großbritannien – bei Förderung durch das MRC; paneuropäische Studien der EORTC) wird bei klinischen Prüfungen dieser Art auf Monitoring vor Ort teilweise gänzlich verzichtet. Allerdings haben sowohl das MRC als auch die EORTC Programme zur Qualitätssicherung etabliert, die unter anderem auch die Durchführung von Audits in den Prüfzentren vorsehen. In Deutschland existieren bisher keine derartigen Qualitätssicherungsprogramme. Daher kann auf ein zumindest stichprobenartiges vor Ort Monitoring auch in der Klasse K3 nicht völlig verzichtet werden.

Vorbesuch (pre-study visit)	Entfällt
Initiierungsbesuch	Kann durch Prüfertreffen und detaillierte schriftliche Anleitungen ersetzt werden , z.B. <ul style="list-style-type: none"> - bei versorgungsnahen Studien einer etablierten Studiengruppe mit bereits durchgeführten ähnlichen Studien im Indikationsgebiet - bei Studien mit sehr einfachem Design
Visiten	Jedes Zentrum wird im Verlauf der klinischen Prüfung mindestens einmal besucht. Die Reihenfolge der besuchten Prüfzentren wird durch die Studienzentrale bestimmt.
Überprüfung der Eckdaten	<ul style="list-style-type: none"> - Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten - 100% der weiteren Eckdaten (soweit zum Zeitpunkt des Besuchs vorhanden) bei mindestens 20% der Patienten des Prüfzentrums. (d.h. bei 1-5 Patienten im Zentrum wird 1 Patient ausgewählt, bei 6-10 Patienten im Prüfzentrum werden 2 Patienten ausgewählt etc.) Die Auswahl der zu überprüfenden Patienten erfolgt durch die Studienzentrale.
Weitere Kontakte	Zusätzliche Kontakte per Telefon und/oder E-Mail finden bei Bedarf statt.
Abschlussvisite	Entfällt

3.6 Problemorientiertes Monitoring

Bei klinischen Prüfungen der Klasse K2-K3, bei denen ein adaptiertes, im Vergleich zum in der Industrie üblichen Vorgehen reduziertes Monitoring vor Ort wie oben beschrieben stattfindet, muss dafür gesorgt werden, dass zeitnah eingegriffen werden kann, falls sich in einzelnen Prüfzentren Probleme zeigen oder solche vermutet werden. Dies setzt eine zeitnahe zentrale Überwachung der Studiendurchführung und der Dokumentation voraus, und damit effiziente Maßnahmen im Datenmanagement und zentralen Monitoring. Für die Analyse möglicher Probleme oder

Unregelmäßigkeiten sollten nach Möglichkeit Methoden des statistischen Monitorings Anwendung finden (z.B. multivariate Untersuchung von möglichen Ausreißern, auffällige Datenmuster, bevorzugte Ziffernfolgen, Häufung von Werten in der Nähe definierter Grenzwerte usw. siehe z.B. Al-Marzouki et al BMJ 2005, Buyse et al Stat Med 1999). Bei klinischen Prüfungen, in welchen papierbasiert dokumentiert wird, muss die rechtzeitige Einsendung der CRFs per Post an die Studienzentrale vorgesehen werden, sowie ein Mahnwesen für ausstehende Dokumentation.

Ein strukturiertes Interview bei regelmäßigen Telefonkontakten kann zusätzliche Hinweise auf Probleme im Zentrum geben. Folgende Fragen sind vorstellbar:

- Studienpersonal: Gab es in der Zwischenzeit Wechsel beim Personal oder bei der Aufgabenverteilung? Besteht Schulungsbedarf? (Ggf. Kontakt mit weiterem Studienpersonal aufnehmen)
- Aktueller Zentrumsstatus: eingeschlossene / abgebrochene / abgeschlossene Patienten
- Geplante Patienten: ggf. Screeningliste schicken lassen bzw. besprechen (inkl. Gründe für „Nichtpassen“)
- Probleme: aktuelle zentrumsspezifische Probleme erfragen; ggf. gezielte Fragen nach Problemen, die in anderen Zentren oder generell im Rahmen der Studie aufgetreten sind.
- Gezielte studienspezifische Nachfragen: Bedarf oder Fragen zum Studienmaterial, Vorkommen von (S)UEs, Fragen zur Studiendokumentation.

Sobald in einem Prüfzentrum Probleme oder Unregelmäßigkeiten festgestellt werden, die eine vorher studienspezifisch definierte Toleranzgrenze überschreiten, wird zeitnah ein außerordentlicher Monitoring-Besuch in diesem Zentrum durchgeführt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die Kriterien, die einen Monitor-Besuch auslösen, relativ eng formuliert werden, damit nicht zu viele außerplanmäßige Besuche notwendig werden.

Probleme oder Unregelmäßigkeiten können z.B. sein:

- Relevante Abweichungen von der prüfplangemäßen Therapie und/oder Diagnostik ohne im CRF dokumentierte medizinische Notwendigkeit bei mehreren Patienten (z.B. Dosis zu niedrig / zu hoch, Therapiedauer zu kurz, unerlaubte Begleitmedikation, notwendige Diagnostik / Befunderhebung nicht durchgeführt, Therapiekomponenten weggelassen; Kriterien und Anzahl der Patienten sind studienspezifisch im Vorfeld zu definieren)
- Vorkommen von SUEs im Vergleich mit anderen Prüfzentren auffällig niedriger / höher, SUEs regelmäßig zu spät oder unvollständig gemeldet
- Vermuteter Betrug
- Verdacht auf grobe Unregelmäßigkeiten, die sich telefonisch nicht klären lassen

In der Klasse K3 werden die Prüfzentren im Rahmen des Basismonitorings nur einmalig im Verlauf besucht. Daher sollten hier weitere Kriterien für die Auslösung eines außerplanmäßigen Monitoring-Besuchs in Betracht gezogen werden:

- Ausstehende studienspezifische Dokumentation (>50% der erwarteten) trotz zweifacher Mahnung
- Inkonsistenzen und/oder unplausible Daten im Vergleich mit anderen Prüfzentren auffällig erhöht
- Falls bei E/A Kriterien Grenzwerte für bestimmte Laborwerte definiert sind, und sich in dem Prüfzentrum Werte im Grenzbereich zum Einschlusszeitpunkt häufen
- Rückfragen aus dem Datenmanagement nicht beantwortet

Beim problemorientierten Monitoringbesuch erfolgt die Klärung der offenen Probleme, bis zu 100% SDV aller studienspezifisch relevanten Daten aller Patienten des Prüfzentrums (Anteil ist im Monitoring-Manual zu spezifizieren) sowie eine Schulung des Personals zum Prüfplan und zu den Durchführungsmodalitäten.

3.7 Übersicht über die vorgeschlagenen Monitoring-Strategien

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Basismonitoring in den 3 Monitoringklassen im Vergleich. Hinzu kommen ggf. problemorientierte Besuche (siehe Abschnitt 3.6)

	K1	K2		K3
Vorbesuch	Obligatorisch	Empfohlen Kann durch Telefonkontakt + Einholung von Qualifikationsunterlagen ersetzt werden		Entfällt
Initiierung	Obligatorisch	Obligatorisch (Ausnahme: seltene Erkrankungen – hier kann die Initiierung anlässlich der Rekrutierung des 1. Patienten erfolgen)		Kann durch Prüfer-treffen und detail-lierte schriftliche Anleitungen ersetzt werden
Erste Visite	Nach Einschluss des 1. Patienten	Nach Einschluss von 1-2 Patienten Als Ergebnis der ersten Visite Einteilung der Prüfzentren in „ohne Auffälligkeiten“ und „mit Auffälligkeiten“		Entfällt
Weitere Visiten	Die Angaben zur Häufigkeit sind Mindestangaben, die Frequenz und jeweilige Dauer der Besuche wird studienspezifisch geplant und richtet sich nach dem Aufgabenkatalog, der beim Monitoring abgearbeitet werden muss, unter Berücksichtigung der Rekrutierungsgeschwindigkeit des jeweiligen Prüfzentrums.			Mindestens ein Besuch pro Prüfzentrum im Studienverlauf (Reihenfolge zufällig) - Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten, - 100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 20% der Patienten des Prüfzentrums (soweit zum Zeitpunkt des Besuchs verfügbar)
Häufigkeit	In Abhängigkeit von Rekrutierung und Aufgabenkatalog (i.d.R. mindestens 6x jährlich)	Prüfzentrum ohne Auffälligkeiten In Abhängigkeit von Rekrutierung und Aufgabenkatalog (i.d.R. mindestens 1x jährlich) Jährlich Reevaluation und ggf. Wechsel zu „mit Auffälligkeiten“	Prüfzentrum mit Auffälligkeiten In Abhängigkeit von Rekrutierung und Aufgabenkatalog (i.d.R. mindestens 3x jährlich) Jährlich Reevaluation und ggf. Wechsel zu „ohne Auffälligkeiten“	
Überprüfung der Eckdaten	100% der Eckdaten bei 100% der Patienten des Prüfzentrums	- Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten, - 100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 20% der Patienten des Prüfzentrums	- Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten, - 100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 50% der Patienten des Prüfzentrums	
Überprüfung weiterer Daten	Mindestens bei 10% der Patienten des Prüfzentrums, (mindestens ein Patient) 100% Quelldatenvergleich	Bei einem Patienten aus der Stichprobe des Prüfzentrums wird ein 100% Quelldatenvergleich durchgeführt (zur Entdeckung etwaiger systematischer Fehler)		
Weitere Kontakte	Bei Bedarf	Mindestens alle 8 Wochen, als strukturiertes Interview		
Abschluss-visite	Obligatorisch	Bei Bedarf, falls noch ausstehende Monitoring-Aufgaben oder zu klärende Queries		Entfällt