

Monitoring bei klinischen Studien

Dos and Don'ts

Nathalie Schwab

CTU Bern

Universität Bern

13.09.2016, CTU Lectures

Thema der Lecture

1. Teil: Allgemeine Information zum Monitoring

- > Definition
- > Ziel des Monitorings
- > Auswahl und Qualifikation der Monitore
- > Aufgaben eines Monitors
- > Monitoring – ein Muss?
- > Central Data Monitoring vs. On-Site Monitoring
- > On-Site Monitoring: Visitentypen
- > Monitoring Budgetierung

2. Teil: Monitoring praktischer Ablauf

- > CTU Services
- > Vorbereitung der Visite
- > Monitoringvisite
- > Nachbereitung der Visite

Definition Monitoring

- > ICH-GCP 1.38: the act of overseeing the progress of a clinical trial, and ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).



Ziel des Monitorings

ICH-GCP 5.18.1

Mit dem Monitoring soll überprüft werden, ob:

- > die Rechte und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer geschützt werden
- > die berichteten Prüfungsdaten korrekt, vollständig und anhand der Originalunterlagen nachprüfbar sind
- > die Durchführung der klinischen Studie in Übereinstimmung mit dem gültigen Protokoll/Protokollamendment, mit GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen erfolgt

Auswahl und Qualifikation der Monitore

ICH-GCP 5.18.2

- > Vom Sponsor bestimmt
- > Angemessene Ausbildung
- > Kenntnis über Studie (Protokoll, Prüfpräparat, Einverständniserklärung, etc.), SOPs des Sponsors
- > Detaillierte Kenntnisse über ICH-GCP sowie über die gesetzlichen Bestimmungen

Mögliche Aufgaben eines Monitors



Monitoring – ein Muss?

> Klinische Versuche

- Art. 5, Abs.1 KlinV: Klinische Versuche müssen nach den Regeln der Guten Klinischen Praxis durchgeführt werden
- ICH-GCP 5.18.3: The sponsor should ensure that the trials are adequately monitored

> Nicht-klinische Versuche

- ICH-GCP bezieht sich auf klinische Versuche
- Monitoring gesetzlich nicht verlangt, aber empfohlen

Central Data Monitoring vs. On-Site Monitoring

> Central Data Monitoring

- Keine Visiten vor Ort
- Überprüfung der Studiendatenbank auf z.B.:
 - Vollständigkeit
 - Primäre Endpunkte
 - Etc.

> On-site Monitoring

- Visiten vor Ort
- Überprüfung der ordnungsgemässen Durchführung der Studie
 - ISF/TMF
 - SDV
 - IMP Accountability
 - Etc.

On-Site Monitoring: Visitentypen

- > Pre-Study Visit (PSV)
 - Ziel: Interesse und Eignung eines Studienzentrums abklären
 - Besprechung der wichtigsten Aspekte des Studienprotokolls (z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Anzahl Studienvisiten)
 - Anzahl qualifizierende Patienten
 - Infrastruktur (z.B. Aufbewahrung Prüfpräparat, Labor, Räumlichkeiten, Apparaturen)
 - Qualifikation des Studienteams (z.B. GCP-Kurse, Erfahrung)
 - Art der Datenerfassung
 - Zugang zu Source Data
 - Konkurrenzstudien
 - Finanzielle Aspekte
 - Dauer: ca. 1.5 – 2 Stunden
 - Teilnehmer: Prüfarzt, Study Nurse/Study Coordinator, Monitor

On-Site Monitoring: Visitentypen

> Initiation Visit (IV)

- Ziel: Startschuss - der erste Patient kann ohne grössere Probleme eingeschlossen werden
 - Besprechung Studienprotokoll (Ein- und Ausschlusskriterien, Studienablauf)
 - Vorgehensweise bei der Patientenaufklärung
 - Korrektes Handling der Studienmedikation
 - CRF/eCRF Training
 - GCP-Richtlinien
- Dauer: ca. 4 Stunden
- Teilnehmer: Prüfarzt, Sub-Investigators, Study Nurse/Study Coordinator, ggf. Vertreter des Sponsors, Monitor



Der erste Patient darf erst eingeschlossen werden wenn die Bewilligung von der Ethikkommission und ggf. von Swissmedic vorliegt!

On-Site Monitoring: Visitentypen

- > Reguläre Monitoringvisite (RMV)
 - Ziel: «In-Prozesskontrolle» der Studiendurchführung
 - Überprüfung ob die Studie gemäss Protokoll, GCP und den gesetzlichen Richtlinien durchgeführt wird
 - Überprüfung PIC's ➔ ohne vorhandene schriftliche Einverständniserklärung ist eine Überprüfung von Patientendaten nicht möglich!
 - Überprüfen der CRFs (Key Data, Source Data Verification)
 - Überprüfung des Studienstatus (Rekrutierungsrate, Drop Outs, Ausschlüsse)
 - Korrektes Handling des Prüfproduktes (Accountability, Lagerung)
 - Überprüfung ISF/TMF (Essential documents)
 - Dauer: ca. 8-10 Stunden (pro Visite)
 - Teilnehmer: Prüfarzt, Study Nurse/Study Coordinator, Monitor

On-Site Monitoring: Visitentypen

- > Close-Out Visit (COV)
 - Abschluss der Studie
 - CRFs/ SAEs / SDV: noch offene Punkte klären
 - ISF/TMF: auf Vollständigkeit überprüfen
 - Zentrum «debriefen» (Archivierung, Abschlussmeldung, etc.)
 - Kann mit RMV kombiniert werden
 - Dauer: ca. 8 Stunden
 - Teilnehmer: Prüfarzt, Study Nurse/Study Coordinator, Monitor



Monitoring Budgetierung

- > Monitoring kann ein beachtlicher Budgetpunkt sein, deshalb bereits bei der initialen Budgetplanung (z.B. Einreichung des (SNF-)Grants) an die Kosten für das Monitoring denken

- > Welche Überlegungen sollte man sich dazu machen:
 - «Risiko» der Studie
 - Welche Art Monitoringvisiten?
 - Wie viele Monitoringvisiten?
 - Wie viele Zentren?
 - Internationale Studie? (Reisezeit & Reisekosten!)
 - Implementierung eines Central Data Monitorings sinnvoll?

Thema der Lecture

1. Teil: Allgemeine Information zum Monitoring


- > Definition
- > Ziel des Monitorings
- > Auswahl und Qualifikation der Monitore
- > Aufgaben eines Monitors
- > Monitoring – ein Muss?
- > Central Data Monitoring vs. On-Site Monitoring
- > On-Site Monitoring: Visitentypen
- > Monitoring Budgetierung

2. Teil: Monitoring praktischer Ablauf

- > CTU Services
- > Vorbereitung der Visite
- > Monitoringvisite
- > Nachbereitung der Visite

Monitoring praktischer Ablauf: CTU Services

- > 1. Consulting
 - Wünsche Sponsor (Budget, Protokoll)
 - Vorschlag zum Monitoring basierend auf einer Risk Analysis durch CTU als Besprechungsgrundlage

- > 2. Costing
 - Detaillierte Auflistung der Kosten anhand des Consultings  das Costing dient als Besprechungsgrundlage!

- > 3. Monitoringplan
 - Detaillierte Auflistung der vorgesehenen Monitoringvisiten, inkl. Aufgaben

Monitoring praktischer Ablauf: Vorbereitung der Visite

- > Zeitpunkt: Monitor kontaktiert Zentrum zur Terminvereinbarung
 - Study Nurse/ Study Coordinator
 - PI/ Sub-Investigator

- > Was wird benötigt:
 - Arbeitsplatz mit Internetzugang (eCRF)
 - Studienspezifische Patientendokumente (CRF, Worksheets)
 - Patientendokumente (z.B. KG)
 - ISF/TMF
 - Zugang zu IMP



Monitoring praktischer Ablauf: Monitoringvisite

- > Dauer: i.d.R. den ganzen Tag

- > Ablauf: Überprüfung gemäss Monitoringplan (s. auch Folie 10)

- > Teilnehmer:
 - Monitor (selbstständig 😊)
 - Study Nurse / Study Coordinator (punktuelle Fragen und Abschlussbesprechung)
 - PI / Sub-Investigator (Abschlussbesprechung)

Monitoring praktischer Ablauf: Nachbereitung der Visite

- > Monitor erstellt einen schriftlichen Bericht zur Visite (Monitoringreport)
- > Sponsor/ Sponsor-Investigator
 - erhält den Monitoringreport
- > Beteiligte Zentren
 - erhalten Follow-Up Letter
- > Action Items (Vorschlag von vorbeugenden und korrigierenden Massnahmen)
 - Korrekturen
 - Notes to File
 - Ablage von Dokumenten
 - Meldungen an Ethikkommission/Swissmedic

Take-home message

Do

- Monitoring bereits bei der Budgetplanung berücksichtigen
- Monitor frühzeitig in das Projekt miteinbeziehen
- Monitor über den Stand der Studie informieren (z.B. Studienstart)
- Monitor über eingereichte Dokumente (Amendments, ASR, etc.) informieren (sofern nicht nur 1 Monitoringvisite vorgesehen ist)
- Visite vorbereiten (Unterlagen parat haben, Prüfarzt an Termin erinnern)

Don't

- Monitor als Kontrollinstanz ansehen
- Angst haben vor der Monitoringvisite



Links

- > ICH-GCP: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html>
- > CTU Bern: http://www.ctu.unibe.ch/index_eng.html

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

