

*u<sup>b</sup>*

---

*b*  
**UNIVERSITÄT  
BERN**

# Newsletter CTU Bern

Dezember 2019

[www.ctu.unibe.ch](http://www.ctu.unibe.ch)



# Newsletter

## CTU Bern

Herzlich willkommen zum letzten CTU Bern Newsletter in diesem Jahr! In dieser Ausgabe widmen wir uns vorab dem Thema Zentrales Monitoring, dem Überprüfen der in die Studiendatenbank eingegebenen Daten. Weiter stellen wir den CAS-Studiengang «Clinical Research Coordinator» vor und weisen auf die SCTO-Aus-schreibung zum 10-jährigen Jubiläum hin. Ein kurzes Update zu den SCTO-Plattformen bildet den Schluss.

### Zentrales Monitoring in klinischen Studien

In den letzten 20 Jahren hat die Zahl und Komplexität der klinischen Studien stark zugenommen. Insbesondere in multizentrischen Studien wird dabei die Qualitätskontrolle und -sicherung vor grosse Herausforderungen gestellt, und es wurde offensichtlich, dass das konventionelle Monitoring vor Ort (on-site Monitoring) mit neuen Monitoringmethoden ergänzt werden muss.

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) veröffentlichte 2013 ein Dokument über risikobasiertes Monitoring und den Einsatz alternativer Monitoringmethoden, wie das zentrale Monitoring, die in Kombination mit dem herkömmlichen Monitoring vor Ort eine effizientere Qualitätssicherung einer Studie ermöglichen sollte. Dass das zentrale Monitoring seither an Wichtigkeit zugenommen hat und sich mittlerweile zu einem festen Bestandteil eines risikobasierten Monitorings entwickelt hat, ist insbesondere der Entwicklung internetbasierter Datenbanken zu verdanken. Das Prinzip des zentralen Monitorings wurde auch in die 2016 überarbeitete ICH-GCP-Leitlinie E6 (R2) als zusätzlicher Bestandteil des Monitorings aufgenommen, das vom Sponsor nach Bedarf eingesetzt werden kann:

*Zentrale Monitoringprozesse bieten zusätzliches Monitoringpotenzial, welches das Monitoring vor Ort ergänzen sowie dessen Ausmass und/oder Häufigkeit verringern kann, und das dabei helfen kann, zuverlässige von potenziell unzuverlässigen Daten zu unterscheiden.*

Zentrale Monitoringprozesse  
siehe dazu:  
ICH-GCP E6 (R2), Kapitel 5.18.3

### Was ist zentrales Monitoring?

Gemäss der FDA-Leitlinie für die Industrie (2013) ist das zentrale Monitoring, eine «Auswertung aus der Ferne», vorgenommen durch Personal, das vom Sponsor eingesetzt wird und die Tätigkeit an einem anderen Ort als dem Ort der Studiendurchführung ausübt.

Arbeitsgrundlage für das zentrale Monitoring ist die Studiendatenbank (siehe ICH-GCP E6 (R2), Kapitel 5.5.3). Besonders bei multizentrischen Studien hat der zentrale Monitor oder die zentrale Monitorin die Aufgabe, sich laufend eine Übersicht über die akkumulierenden Daten der involvierten Zentren zu verschaffen. Dadurch können mögliche Probleme schneller erkannt und entsprechende Massnahmen schneller eingeleitet werden als es über das konventionelle Monitoring vor Ort möglich wäre. Eine Voraussetzung für ein effizientes zentrales Monitoring bleibt dabei natürlich die zeitnahe Eingabe der Daten in die Datenbank durch das Personal am Studienzentrum.

Obwohl das zentrale Monitoring fester Bestandteil zahlreicher klinischer Studien geworden ist, besteht Klärungsbedarf, was den genauen Inhalt und Umfang dieser Arbeit betrifft. Das zentrale Monitoring wird oft lediglich als «Tätigkeit zur Datenbereinigung» gesehen, bei der unvollständige, inkonsistente und inkorrekte Eingaben erkannt und wenn möglich korrigiert werden. Einerseits stellt diese Datenbereinigung einen wichtigen Schritt zur Vorbereitung der statistischen Datenanalyse dar, da hierdurch die Datenqualität sichergestellt wird. Andererseits hat das zentrale Monitoring auch die Aufgabe, mögliche Probleme und Risiken während der Studiendurchführung zu erkennen, die nicht direkt die Daten selbst betreffen. Dazu kann zum Beispiel die Überwachung der Berichterstattung bei (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen gehören.

Je nach Organisation können neben dem zentralen Monitor oder der zentralen Monitorin auch Statistiker\*innen und Datenbankmanager\*innen am Prozess des zentralen Monitorings beteiligt sein.

### Durchführung

Ähnlich wie im Falle des Monitorings vor Ort wird Art und Umfang des zentralen Monitorings in einem Monitoringplan festgelegt. Dies geschieht unter der Verantwortung

der Sponsorin oder des Sponsors. Das Aufsetzen des Monitoringplans kann an den zentralen Monitor oder die zentrale Monitorin delegiert werden, muss aber durch die Sponsorin, respektive den Sponsor überprüft und bestätigt werden. Bei der Planung sollten die Komplexität und mögliche Risiken der Studie, die geplante Zahl der Studienteilnehmenden und der Studienzentren sowie die Gesamtdauer der Studie berücksichtigt werden. Durch das zentrale Monitoring zu kontrollierende Datenfelder und die Art der Kontrollen sollten genau definiert werden. Weitere Aspekte, die festgelegt werden sollten sind beispielsweise der Zeitpunkt, wann Datenkontrollen durchgeführt werden sollen, welche Methoden angewandt werden sollen und wie häufig der Sponsor oder die Sponsorin über den Fortschritt des zentralen Monitorings informiert werden soll. Der Plan sollte jedoch ausreichend Flexibilität erlauben um auf Vorfälle während der Studiendurchführung reagieren zu können.

Der Prozess des Monitorings und der Datenbereinigung kann beginnen, sobald die Datenbank produktiv ist und die ersten Daten eingegeben werden. Folgende Punkte werden typischerweise überprüft:

1. Einhaltung der Vorgaben des Studienprotokolls: Werden die verlangten Laborwerte erfasst und erfüllen diese die Einschlusskriterien; werden die studienspezifische Visiten in den vorgegebenen Zeitfenstern durchgeführt, etc.?
2. Sicherheit der Teilnehmenden: Werden (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse dokumentiert und innerhalb der nötigen Frist an den Sponsor gemeldet; werden im Protokoll festgelegte Abbruchkriterien eingehalten, etc.?
3. Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie: Werden die für die Studienaussage relevanten Daten korrekt gesammelt und in der Datenbank erfasst; gibt es Unterschiede zwischen den Studienzentren?
4. Vollständigkeit der Dateneingabe: Werden alle Studienvisiten durchgeführt; werden alle nötigen Untersuchungen und Befragungen durchgeführt und die zugehörigen Daten vollständig erfasst; gibt es Unterschiede zwischen den Studienzentren?
5. Konsistenz der Daten: Widersprechen sich die in der Datenbank erfassten Daten? Falls z.B. die



Frage, ob bei einer Visite neue unerwünschte Ereignisse festgestellt wurden, mit «Ja» beantwortet ist, wurde auch ein entsprechendes Ereignis in der Datenbank erfasst?

6. Plausibilität der Daten: Sind die eingegebenen Daten sinnvoll? Wurde z.B. für einen männlichen Teilnehmer die Frage nach dem Schwangerschaftstest mit «Ja» beantwortet?

Das Monitoring hat die Möglichkeit, innerhalb der Datenbank bezüglich einer Eingabe eine Frage («Query») zu stellen, die das betreffende Zentrum ebenfalls innerhalb der Datenbank beantworten kann. Das zentrale Monitoring zeichnet sich durch eine intensive Kommunikation zwischen Monitor\*in und Studienzentrum aus.

### **Stellenwert von zentralem Monitoring für risikobasiertes Monitoring**

Wie bereits erwähnt, stützt sich das risikobasierte Monitoring unter anderem auf Erkenntnisse zur Patientensicherheit, Datenqualität und zum Studienverlauf aus dem zentralen Monitoring. Daher ist es besonders wichtig, dass sich der zentrale Monitor einen Überblick über sämtliche Teilnehmenden und Studienzentren verschafft, um so mögliche Tendenzen oder Inkonsistenzen und Unterschiede zwischen den Studienzentren zu erkennen. Daraus lässt sich dann die Notwendigkeit für weitere Massnahmen ableiten, wie zum Beispiel ein Besuch des Monitors oder der Monitorin vor Ort.

Beispiele von Signalen und deren Erkennungsmerkmale:

1. Mögliche Datenfälschung aufgrund fehlender Variabilität oder Ziffernpräferenz in den erfassten Daten über den Verlauf der Studienvisiten eines einzelnen oder zwischen mehreren Teilnehmenden.
2. Probleme hinsichtlich der Leistung eines Prüfzentrums: Nur wenige der potenziellen Studienteilnehmenden werden eingeschlossen; viele Studienteilnehmenden entscheiden sich, aus der Studie auszusteigen; zahlreiche Protokollabweichungen; viele Datenpunkte werden nicht erfasst; zahlreiche «Queries» müssen gestellt werden; die Antworten des Zentrums sind unklar oder bleiben aus.
3. Warnhinweise zur Sicherheit der Teilnehmenden: Prüfzentrum meldet im Vergleich zum Durchschnitt

signifikant weniger oder mehr (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; Patientinnen oder Patienten werden trotz nicht erfüllter Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme zugelassen.

4. Warnhinweise in Bezug auf die Einhaltung ethischer Prinzipien: Studienspezifische Behandlungen und/oder Untersuchungen finden zeitlich bereits vor der dokumentierten Einwilligungserklärung statt.

Oft reicht es, sich mit einer Darstellung der aus der Datenbank exportierten Daten in einer einfachen Excel-Tabelle eine Übersicht zu verschaffen. Für komplexe Sachverhalte kann es jedoch nötig sein, statistische Verfahren anzuwenden. Idealerweise wird die Notwendigkeit solcher Überprüfungen bereits bei der Planung des zentralen Monitorings erkannt, sodass die Statistik frühstmöglich zur Unterstützung hinzugezogen werden kann.

### **Information des Sponsors über Fortschritt & Erkenntnisse aus dem zentralen Monitoring**

Im Vergleich zur etablierten Berichterstattung des Monitorings vor Ort in Form von Monitoringberichten, ist die Berichterstattung im zentralen Monitoring noch kaum definiert. Der Entwurf einer Richtlinie zu diesem Thema wurde von der FDA im März 2019 veröffentlicht. Darin wird empfohlen, dass ein Bericht unter anderem eine Übersicht über die begutachteten Daten und Tätigkeiten des Monitors oder der Monitorin enthalten sollte, sowie eine Beschreibung der gefundenen Auffälligkeiten und Unstimmigkeiten und der diesbezüglich eingeleiteten Schritte oder abgegebenen Empfehlungen. Die Berichte sollten in regelmässigen Abständen an den Sponsor oder die Sponsorin und/oder die zuständigen Mitarbeitenden gesandt werden.

### **Schlussfolgerung**

Der Trend zu risikobasiertem Monitoring fördert den Einsatz alternativer Monitoringmethoden, wodurch das zentrale Monitoring stetig an Bedeutung gewinnt. Das zentrale Monitoring stellt eine wichtige Ergänzung zum Monitoring vor Ort dar und kann zu einer Reduktion der Zahl (kostenintensiver) Monitoringvisiten vor Ort führen. Gewisse Aspekte wie die Überprüfung der Quelldaten (Source Data Verification) und der wichtige direkte Kontakt mit dem Studienpersonal können mittels zentralem Monitoring jedoch nicht abgedeckt werden. Eine durch-



dachte Kombination von zentralem Monitoring, Monitoring vor Ort, Projektkoordination/-management und Sponsoraktivitäten ist daher notwendig um eine hohe Studienqualität zu erreichen.

---

#### Referenzen

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), current Step 4 version, 9 November 2016.

Abgerufen von:

[https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf)

U. S. Food and Drug Administration. (2013, August). Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring: Guidance for Industry.

Abgerufen von: <https://www.fda.gov/media/116754/download>

U. S. Food and Drug Administration. (2019, March). A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations: Questions and Answers Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE).

Abgerufen von: <https://www.fda.gov/media/121479/download>

## CAS «Clinical Research Coordinator»

### Eine erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen der CTU Bern und der Berner Fachhochschule

Im Herbst 2020 wird der CAS-Studiengang «Clinical Research Coordinator» an der Berner Fachhochschule bereits zum vierten Mal angeboten. Die inhaltliche Konzeption des Studiengangs und die Durchführung finden in enger Zusammenarbeit zwischen der CTU Bern und der Berner Fachhochschule statt.

Das Berufsbild des Clinical Research Coordinators ist aus der wachsenden Nachfrage nach spezialisierten Fachpersonen im Bereich der klinischen Forschung entstanden. Im CAS-Studiengang «Clinical Research Coordinator» erarbeiten die Teilnehmenden erweitertes Wissen im Bereich der klinischen Forschung und erwerben entsprechende Kompetenzen. «Clinical Research Coordinator» verfügen über Expertise im Bereich des Forschungsprozesses und sind eine wichtige Verbindungsstelle zwischen der Studienleitung und den Studienteilnehmenden. Die Tätigkeitsbereiche erfordern neben sehr guten Kenntnissen über wissenschaftliches Arbeiten auch Fähigkeiten in der Organisation, im Management, in der Qualitätssicherung und der Kommunikation. Weiter sind Grundlagen der Forschungsethik und rechtlicher Aspekte sowie Kenntnisse zu Datenmanagement und Statistik gefragt.

Im CAS-Studiengang werden die Teilnehmenden dank didaktisch und methodisch abwechslungsreicher Vermittlung für Ihren Aufgabenbereich in klinischen Studien sehr gut vorbereitet.

Der Studiengang richtet sich an Fachpersonen mit einer beruflichen Tätigkeit im Zusammenhang mit klinischen Studien oder an solche, die sich auf eine berufliche Tätigkeit in diesem Bereich vorbereiten wollen. Von den bisherigen Personen mit Abschluss ist der Studiengang durchwegs positiv bewertet worden. Für weitere Auskünfte steht Ihnen die Studienleiterin Dr. Christine Bigler gerne zur Verfügung.

Registrierung unter  
[www.bfh.ch/weiterbildung](http://www.bfh.ch/weiterbildung)

Berner Fachhochschule  
Weiterbildung  
Dr. Christine Bigler  
[christine.bigler@bfh.ch](mailto:christine.bigler@bfh.ch)  
+41 79 932 01 50



## 10 Jahre SCTO – Jubiläumsprojekt

Seit zehn Jahren setzt sich die Swiss Clinic Trial Organisation (SCTO) für eine verstärkte Zusammenarbeit aller Beteiligten in der klinischen Forschung ein. Künftig will sie den Dialog noch aktiver vorantreiben. Alle sollen bei der SCTO einen Ort für den Austausch finden, um diesen wichtigen Forschungsbereich in der Schweiz gemeinsam voranzubringen.

Das Jubiläumsprojekt «**Menschen. Daten. Bioproben.**» bietet eine Online-Plattform für den Austausch auf Augenhöhe zwischen Patientinnen und Patienten, Forschenden, Studienpersonal, Ethikkommissionen, Behörden, Datenmanager\*innen und einer interessierten Öffentlichkeit.

Was erleben Patientinnen und Patienten während einer klinischen Studie? Welches ist der nächste Megatrend in der Humanforschung? Und was bringt er? Die SCTO sammelt Ihre Fragen und portraitiert Antworten von Expertinnen und Experten in kurzen Online-Beiträgen. Damit bindet die sie die Anliegen der Gesellschaft in die Gestaltung der Humanforschung ein und fördert die Zusammenarbeit aller Beteiligten.

Menschen.  
Daten.  
Bioproben.

Humanforschung auf  
Augenhöhe

Wirksame Humanforschung  
gelingt nur gemeinsam.  
Wirken Sie mit.  
[www.10years.scto.ch](http://www.10years.scto.ch)

## News von den SCTO-Plattformen

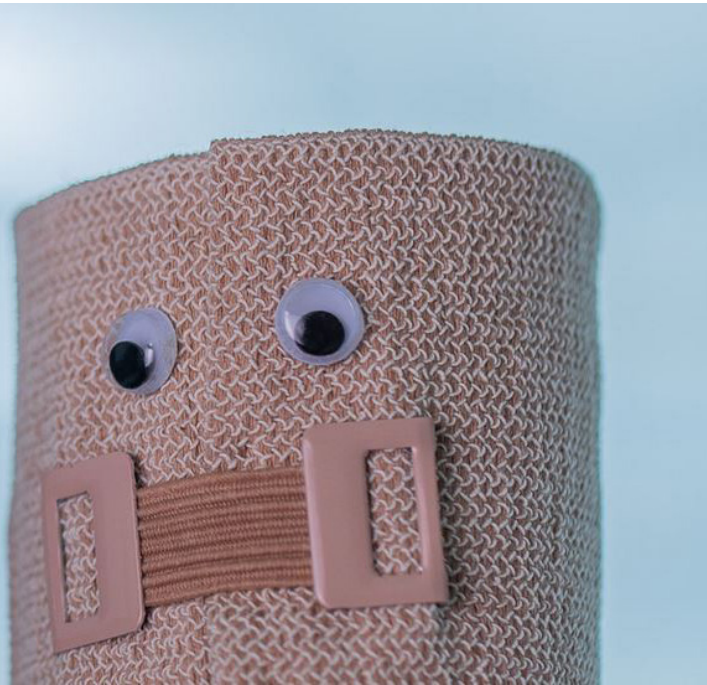
### Statistic-Plattform

Im September veranstaltete die Plattform «Biostatistics and Methodology» im Kongresszentrum Biel ein Treffen zum Thema Qualitätskontrolle im Statistik-Workflow. Viele Teilschritte einer randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) unterliegen strengen Auflagen des Gesetzgebers (HFG) und den Grundsätzen von Good Clinical Practise (GCP), um eine maximale Qualität zu erreichen. Insbesondere wird viel in eine hohe Datenqualität investiert: Datenbanken mit automatischen Konsistenzkontrollen, zentrales Data-Monitoring und Audits sind nur einige Beispiele für Massnahmen. Unter Statistiker\*innen ist das Thema hingegen relativ neu, obwohl Fehler in der Datenanalyse das Ergebnis einer Studie substanziell verfälschen und zu falschen Schlussfolgerungen führen können. Dass Menschen Fehler machen, lässt sich bekanntlich nicht verhindern. Das Ziel von Qualitätskontrolle kann nur sein, die Wahrscheinlichkeit von Fehlern zu senken und die Auswirkungen möglichst abzumildern. Weil statistische Arbeit kompliziert sein kann, brauchen auch einfache Qualitäts-Massnahmen wie das 4-Augen-Prinzip eine vertiefte Beschäftigung mit der Fragestellung – Zeit, die eine Fachperson investieren muss. Wenn eine Analyse unter Zeitdruck gemacht werden muss, steigt die Fehlerrate. Es gilt also der Grundsatz «time is quality».

Statistikerinnen und Statistiker der CTU Basel, CRC Genf, CTU St. Gallen, SAKK Bern, EBPI Zürich und CTU Bern präsentierten und diskutierten Prozesse, die sie in ihren Teams zur Qualitätssicherung etabliert haben. Im Moment gibt es noch keinen Konsens, wie die Plattform das Thema weiter bearbeiten wird, aber alle Teilnehmenden konnten in diesem ersten Schritt viel voneinander lernen und von der Erfahrung der Kolleginnen und Kollegen profitieren.

### Regulatory Affairs-Plattform

Im Oktober kam die zweite Auflage des RA Watch Newsletters mit Fokus auf Medical Device heraus. Der RA Watch erscheint alle 4 Monate und fokussiert jeweils auf ein bestimmtes Thema, das sich als Leitfaden durch die Ausgabe zieht. Hierbei wird sowohl das regulatorische Umfeld zu Thema im In- und Ausland beleuchtet und ein



«deep dive» Artikel verfasst. Der Newsletter ist via die CTU Bern als Printout oder elektronisch verfügbar.

### **Auditing-Plattform**

In den letzten Wochen hat sich die Plattform intensiv mit dem Thema der Auditing-Strategie befasst, bzw. herausgearbeitet in welchem Rahmen interne (und zu einem späteren Zeitpunkt externe) Audits auf SCTO-Ebene stattfinden könnten. Dieses Konzept wurde erfolgreich am SCTO Board of Directors Meeting allen CTU Direktoren vorgestellt und somit der Startschuss für die daraus resultierende Pilotphase gegeben. Details hierzu werden am SCTO Platform Event am 14. Januar 2020 vorgestellt.

### **Nächste Kurstermine**

Kursangebot  
der CTU Bern

Clinical Investigators I: basic GCP and clinical  
research training

Dienstag, 18. Februar 2020

REDCap Database Implementation

Donnerstag, 9. Januar 2020

Donnerstag, 6. Februar 2020

Donnerstag, 5. März 2020

Introduction to Stata

Dienstag, 10. + 17. März 2020 (2 Halbtage)

#### Kontakt

Universität Bern  
CTU Bern  
Mittelstrasse 43  
3012 Bern

Tel. +41 31 631 33 72  
info@ctu.unibe.ch  
www.ctu.unibe.ch