



# Evaluation eines stichprobenartigen Monitorings bei Therapieoptimierungsstudien

**Ulrike Zettelmeyer**

Gefördert vom



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

- Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG)
- Regularien bei Therapieoptimierungsstudien (TOS)
- Exkurs: Monitoring bei Zulassungsstudien
- Planung eines On-Site-Monitorings
- Monitoring in der DHSG
- Fazit

# Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG)



- Die DHSG wurde 1978 gegründet.
  - Im Februar 2003 sind die Studien HD13 bis HD15 gestartet:
    - 2004 Beginn eines stichprobenartigen Monitorings.
  - Bundesweit beteiligen sich bis heute 421 Prüfzentren an den aktuellen Studien.
    - Knapp die Hälfte der Prüfzentren nehmen bereits seit ca. 20 Jahren an unseren Studien teil.
  - Rekrutierungszahlen innerhalb der Zentren variieren zwischen 1 und 30 Studienpatienten.
  - Langjährige Beobachtungszeit
  - Häufiger Wechsel der Ansprechpartner
- ⇒ TOS zeichnen sich im wesentlichen durch zwei Aspekte aus:
- Einsatz markt-zugelassener Medikamente
  - nicht-kommerzielle Finanzierung.

- Für klinische Prüfungen gibt es verschiedene nationale und internationale Vorschriften:
  - Gesetze (AMG, Ausführungsbestimmungen), EU-Richtlinien (2001/20/EG), ICH-GCP-Leitlinien
- Bis August 2004 war der rechtliche Status von TOS nicht eindeutig geklärt (Anzeigenpflicht § 67 AMG).
- Nach der 12. AMG-Novelle:
  - „Klinische Prüfung am Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische und pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen...“ § 4, 23 AMG.
- ICH-GCP 5.18.3:
  - Im allgemeinen on-site Monitoring notwendig, in begründeten Ausnahmen auch zentrales Monitoring in Verbindung mit Schulungen und Prüfertreffen ausreichend.

# Exkurs: Monitoring bei Zulassungsstudien



- Evaluierungsbesuch oder Pre-Study Visit
  - Herausfinden ob der Prüfarzt willens und geeignet ist, an der klinischen Prüfung teilzunehmen
- Initiierungsbesuch oder Initiation Visit
  - Alle notwendigen Vorbereitungen sind erledigt und alle Voraussetzungen für den Beginn der Studie gegeben (Meldung Ethikkommission und Behörden, Einführung in Protokoll etc.)
- Regelmonitoringbesuch oder Monitoring Visit
  - Qualitätskontrolle
- Studienabschlussbesuch oder Close-Out-Visit
  - Abschlußbesuch nach Beendigung der klinischen Studie und Schließung der Datenbank

- I. Was möchten wir mit dem Monitoring erreichen?**
- II. Wie quantifiziert man das, was man erhoben hat?**
- III. Wie kann man den Spielraum der ICH-GCP Vorgaben für die Rahmenbedingungen von TOS nutzen?**

## I. Was möchten wir mit einem on-site-Monitoring erreichen?

- Sicherung der Datenqualität
  - Patientensicherheit ( AMG, GCP-V, ICH-GCP)
    - Therapie, Toxizitäten, Erfassung aller Ereignisse
  - Validität der Studienergebnisse
    - Gibt es Diskrepanzen zwischen der Dokumentation in der Studienzentrale und der Dokumentation im Prüfzentrum? Wenn ja, wie groß sind diese?
  - Umsetzung behördlicher Vorgaben
    - Einverständniserklärung
    - Überprüfung der Datenqualität im Rahmen von Inspektionen (AMG, GCP-V, ICH-GCP)

⇒ All diese Punkte müssen in Einklang gebracht werden, um zu quantifizieren, wieviel Monitoring erforderlich ist.

## II. Wie quantifiziert man das, was man erhoben hat?

- Welche Rate an Abweichung kann sich eine Studiengruppe in einzelnen Bereichen erlauben?
  - Einverständniserklärung
  - Ein- und Ausschlußkriterien
  - Hauptzielkriterium
  - Nebenzielkriterien
  - Durchführungskriterien
- Statistik
  - Wieviel Daten müssen erhoben werden?
    - Stichproben- oder Vollmonitoring
    - Wie häufig und wann geht man in die Zentren?
  - Zentrumstyp (Universitätsklinik, Krankenhaus, Praxis)
  - Zentrumsmonitoring oder Patientenmonitoring

## III. Wie kann man den Spielraum der ICH-GCP Vorgaben für die Rahmenbedingungen von TOS nutzen?

- Evaluierungs- und Initiierungsbesuch
  - Teilnahme bekannter Zentren
  - Start des Monitorings 1 Jahr nach Studienbeginn
  - Teilnahmevereinbarung zwischen der DHSG und den einzelnen Prüfzentren (Onkologie und Strahlentherapie)
    - Pflichten des teilnehmenden Zentrums (Protokolldurchführung, Fortbildung, Dokumentation, Monitoring, Qualifikation des medizinischen Personals )
    - Pflichten des Sponsors (Studientreffen, Behördenmeldung, Versicherung)
- Regelmonitoringbesuch
  - Erarbeitung eines passenden Modells
- Einen Studienabschluß in dem Sinne, dass keine Dokumentation mehr erhoben wird, gab es bisher noch nicht. Solange wir über unsere Patienten Informationen erhalten werden diese dokumentiert.

# Monitoring in der DHSG - Auswahl der Zentren



- Die Zentren werden pro Zentrumstyp zufällig ausgewählt (Datenbank-Abfrage)
  - Einschränkungen
    - Patienten müssen die Therapie abgeschlossen haben (Restaging nach Chemotherapie)
    - die Strahlentherapie werden nicht berücksichtigt
- Bisher wurden insgesamt 21 Zentren besucht
  - 8 Universitäten
  - 6 Krankenhäuser
  - 7 Praxen
- 47 Patienten wurden für das Monitoring ausgewählt
  - HD13  $\Rightarrow$  18 Patienten
  - HD14  $\Rightarrow$  12 Patienten
  - HD15  $\Rightarrow$  17 Patienten
- Auswertbar waren 44 Patienten
  - 3 Akten waren nicht auffindbar

# Monitoring in der DHSG - zentrale Parameter



- Die wichtigsten Parameter mit Blick auf die Beurteilung der Datenqualität sind:
  - Einverständniserklärung
  - protokollgerechtes Staging
  - Ein- und Ausschlußkriterien
  - protokollgerechte Verabreichung der Studienmedikation
  - die Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse (UEs und SUEs)

# Monitoring in der DHSG - Resultate



- Unterscheidung zwischen einer fehlerhaften Dokumentation und nicht durchgeführten Untersuchungen:
  - Fehlerhafte Dokumentation
    - Einverständniserklärungen
      - ⇒ Es waren alle vorhanden, aber 8 waren nicht korrekt ausgefüllt.
    - Korrekturen auf Dokumentationsbögen
      - Insgesamt 20 Bögen mußten korrigiert werden
  - Fehlende Untersuchungen
    - Beurteilung des Stagings und Restagings
      - ⇒ bei gut der Hälfte der Patienten war das Staging nicht in allen Punkten protokollgerecht (Labor, bildgebende Verfahren)
- keine Beanstandungen:
  - Hauptzielkriterium
  - Dokumentation von UEs und SAEs

- Die Dokumentation des Hauptzielkriteriums und der SAEs war einwandfrei.
- Zu viele Mängel im Bereich des Stagings
- Ausdehnung der Erhebung auf insgesamt 50 Prüfzentren bis zum Sommer
- Aus den Daten des Probemonitorings soll ein für die DHSG tragfähiges Monitoring-Verfahren erarbeitet werden.
- Allgemeines Monitoring-Modell für TOS