



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