

Monitoring in IITs Problematik und Entwicklung von Lösungsstrategien

Dr. Beate Pfistner

- Regularien / ICH-GCP Vorgaben
- Problematik des Monitorings in Investigator Initiated Trials (IITs)
- Beispiel: Monitoring in der DHSG
- Entwicklung von Monitoring-Strategien (TMF-Projekt)

Begriffsbestimmung Monitoring

„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.“

(ICH-GCP, 1.38)

Zweck des Monitorings

„Mit dem Monitoring der Studie soll überprüft werden, dass

- (a) die **Rechte und das Wohl der Prüfungsteilnehmer** geschützt werden
- (b) die berichteten **Prüfungsdaten korrekt**, vollständig und anhand der Originaldaten nachprüfbar sind
- (c) die Durchführung der klinischen Prüfung in **Übereinstimmung mit dem gültigen Prüfplan** / der / den gültigen Prüfplanänderungen, nach **GCP** und den geltenden **gesetzlichen Bestimmungen** erfolgt.“

(ICH-GCP, 5.18.1)

Vorgaben ICH-GCP



Im **AMG** / der GCP-Verordnung finden sich **keine expliziten Bestimmungen** zum Monitoring

Monitoring Durchführung

„Der **Sponsor** sollte **Umfang und Art** des Monitorings festlegen ... Im Allgemeinen muss ein **Monitoring vor Ort** vor, während und nach der klinischen Prüfung stattfinden.

In **Ausnahmefällen** kann der Sponsor jedoch entscheiden, dass ein **zentrales Monitoring in Verbindung mit Maßnahmen** wie Schulungen und Prüfertreffen sowie ausführlichen schriftlichen Anleitungen eine ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit GCP gewährleisten kann.“

(ICH-GCP, 5.18.3)

Qualifikation des Monitors

Erforderlich sind spezielle Kenntnisse

- der Prüfpräparate,
- des Prüfplans,
- der SOPs
- der Einwilligungserklärung, weiterer schriftlicher Informationen
- der GCP und relevanten gesetzlichen Bestimmungen

(ICH-GCP, 5.18.2)

Problematik des Monitoring in IITs



- **Charakterisierung von IITs:**
 - **wissenschaftsinitiiert,**
 - **überwiegend Einsatz markt-zugelassener Medikamente**

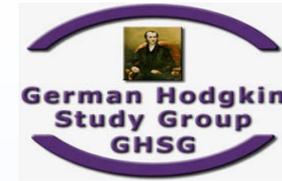
- **IITs mit großer Nähe zur Versorgungsforschung:**
 - **hohe Anzahl an teilnehmenden Zentren**
 - **konstante Zentrenbeteiligung aber hohe Fluktuation der Prüfarzte**
 - **häufig niedrige Rekrutierungsfrequenz pro Zentrum**

Problematik des Monitoring in IITs



- **Problematik Monitoring in IITs**
 - **erheblicher Aufwand und Kosten**
 - **geringes Budget**
- Wie können die gesetzlichen Vorgaben so umgesetzt werden, dass die GCP-Qualitätsanforderungen dennoch erfüllt werden können?

Beispiel: Monitoring in der DHSG

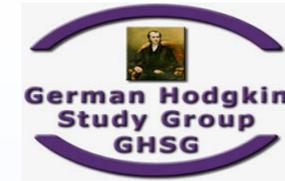


DHSG:

seit 1975 IITs zum Hodgkin Lymphom,
pro Studie ca. 1.200 Patienten und ca. 500 teilnehmende Zentren.

- **zentrales Monitoring:**
 - **Prüfung auf Vollständigkeit, Plausibilität durch Datenmanager**
 - **automatisierte Plausibilitäts- und Konsistenzchecks**
 - **definiertes Query-Verfahren**
 - **Safety-Monitoring**
- **Schulung der Prüfärzte:**
 - **ausführliche Studienprotokolle**
 - **regelmäßige Studientreffen**
 - **regelmäßige Studienbriefe**

Beispiel: Monitoring in der DHSG



- **on-site Monitoring (2005)**

- **qualifizierte Monitorin**
- **stichprobenartiges Monitoring in 50 Prüfzentren**
- **100% SDV bei 131 Patienten**

Resultate:

Keine Beanstandungen bzgl. Hauptzielkriterien, Dokumentation von unerwünschten Ereignissen

Findings bzgl.

- Einverständniserklärungen: Dokumente sind nicht auffindbar, nicht vollständig oder fehlerhaft ausgefüllt.
- Defizite bei der Dokumentation: Übertragungsfehler, unvollständige Dokumentation.
- Protokollabweichungen: obligate Untersuchungen werden nicht protokollgerecht durchgeführt.

Im Rahmen des On-Site-Monitorings liessen sich die meisten Findings direkt vor Ort klären.

Einflussfaktoren für Monitoringstrategien



- **Ist „GCP-konformes Monitoring“ nur als 100% SDV bei 100% Patienten möglich?**
- **Lassen sich Monitoringstrategien definieren, die mit geringerem Aufwand die GCP-Auflagen an Patientensicherheit, Datenqualität und Protokollkonformität gewährleisten.**
- **Welchen Einfluss haben Studienphase, „Komplexität des Studiendesigns“, zentrale Qualitätssicherungs-Maßnahmen, usw. auf die Datenqualität, Patientensicherheit, Protokollkonformität.**

TMF-Projekt „GCP-konformes Monitoring in IITs“



Telematikplattform für
Medizinische Forschungsnetze e. V.



- Zielsetzung

Prospektiver, kontrollierter wissenschaftlicher Vergleich zum Einfluss unterschiedlicher Monitoring-Strategien auf die Prozess- und Datenqualität von IITs.

- Projektpartner:

KKS Leipzig, Kompetenznetz (KN) Maligne Lymphome,
KKS Düsseldorf, KKS Köln,
KN Leukämie, KKS Tübingen,
BfArM

⇒ Behördliche Akzeptanz der Projektresultate ist gewährleistet.

TMF-Projekt „GCP-konformes Monitoring in IITs“



Telematikplattform für
Medizinische Forschungsnetze e. V.



z. ZT. vorbereitendes Projekt

Teil 1:

- Welche Erfahrungen liegen bereits zum Monitoring in IITs vor?
- Welche Monitoring-Strategien fanden in der Vergangenheit im Rahmen von IITs Anwendung?

➤ Recherche:

europäische Lösungsansätze -> EORTC, NCI;

Trial-Risk-Assessment des Medical Research Centers (MRC);

Erhebungen zur Datenqualität der FDA.

➤ Umfrage / strukturiertes Interview unter TMF-Mitgliedsverbänden:

Rücklauf: 18 Verbände mit 46 Studien,

überwiegend Arzneimittelstudien, Phase III / IV, multizentrisch

TMF-Projekt „GCP-konformes Monitoring in IITs“



Telematikplattform für
Medizinische Forschungsnetze e. V.



Teil 2:

- Wie lassen sich Studien in Bezug auf die untersuchte Fragestellung klassifizieren.
- Welche Monitoringstrategien lassen sich den unterschiedlichen Studientypen zuordnen?
 - Einflussfaktoren:

Komplexität des Studiendesigns, Studienphase, Art des Endpunktes, Art der Datenerhebung, Anzahl teilnehmender Zentren, GCP-Kennntnis / Erfahrung des Studienpersonals bzw. der Prüfärzte, usw.
 - Monitoringstrategien:

Spannbreite:
nur zentrales Monitoring <--> 100% SDV bei 100% Patienten

TMF-Projekt „GCP-konformes Monitoring in IITs“



Telematikplattform für
Medizinische Forschungsnetze e. V.



Teil 3:

- Wie lassen sich die Fragestellungen des Hauptprojektes konkretisieren?
- Welche Hypothesen lassen sich generieren?
- Ausarbeitung eines Projektprotokolls für einen kontrollierten Vergleich von Monitoring-Strategien im Rahmen des Hauptprojekts
(Hypothesengenerierung, Ein- / Ausschlusskriterien für zu untersuchende Studientypen, statistische und methodische Planung)

Zusammenfassung



- **Monitoring ist gemäß ICH-GCP erforderlich, aber Spielraum bezüglich Art und Umfang.**
- **Erfahrung zeigt, dass on-site Monitoring zusätzlich zu zentralem Monitoring sinnvoll sein kann.**
- **Rahmenbedingungen der IITs und erhebliche Kosten des Monitoring erfordern angepasste, GCP-konforme Monitoring-Strategien für IITs.**
- **TMF-Projekt zum „GCP-konformen Monitoring in IITs“ wird kontrollierten Vergleich von Monitoring-Strategien durchführen und Antworten auf den notwendigen Monitoring Umfang liefern.**