

## Risiko-adaptiertes Monitoring bei IITs

### - praktische Anleitung

O. Brosteanu

für die ADAMON-Projektgruppe

O. Brosteanu (ZKS Leipzig)

K. Ihrig (KN Leukämie)

U. Paulus (ZKS Köln)

G. Schwarz (BfArM)

A. Strenge-Hesse (KKS Netzwerk)

P. Houben (ZKS Leipzig)

C. Ohmann (KKS Düsseldorf)

B. Pfistner (ehemals KML)

U. Zettelmeyer (ZKS Köln)

04. Oktober 2009

# Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

## 1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

keine

## 2. Beratungstätigkeit

keine

## 3. Aktienbesitz

keiner

## 4. Honorare

keine

## 5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

keine

## 6. Gutachtertätigkeit

keine

## 7. Andere finanzielle Beziehungen

keine

## ADAMON Projekt: Motivation

- Wesentliche Ziele der „**Good Clinical Practice**“ (ICH-GCP)
  - **Schutz, Sicherheit** und **Wohl** der **Prüfungsteilnehmer**
  - **Glaubwürdigkeit** und **Nachvollziehbarkeit** der erhobenen **Daten**

⇒ **Qualitätssichernde Maßnahmen** (z.B. Monitoring) **notwendig**
- **Wie viel Monitoring** vor Ort ist **notwendig** ?
- **Welche Voraussetzungen** müssen für das Monitoring vor Ort gelten um
  - die **Ziele der Good Clinical Practice einzuhalten**
  - unter **optimalem Einsatz** der (knappen) **Ressourcen** nicht-kommerzieller Prüfungen

## ADAMON Hypothese

Der **Umfang des Monitorings vor Ort**

(Anteil der Daten, Anteil der Patienten, Häufigkeit der Visiten)

kann **risiko-basiert bestimmt** werden -

**falls** die folgenden **Voraussetzungen gegeben** sind

- **Studienspezifische** Analyse **potentieller Risiken** vor Studienbeginn
- **Einbettung** in ein Qualitätssicherungskonzept
- **Konzentration** auf die wesentlichen Parameter
- **Schulung** der Monitore im Hinblick auf die studienspezifischen Risiken (in Bezug auf Patientensicherheit und Validität der Daten)
- **Zentrales Monitoring** mit zeitnaher Überwachung des Studienverlaufs, der Datenqualität und der Vollständigkeit der Daten

## ADAMON Projekt: Ziele

1. Ein Instrument für die Risiko-**Klassifizierung nichtkommerzieller klinischer Prüfungen** zu entwickeln,  
⇒ Vorschlag liegt vor
2. Hierfür an Design und Ziele der klinischen Prüfung **adaptierte, reduzierte Strategien** für das **Monitoring vor Ort** zu definieren  
⇒ Vorschlag liegt vor
3. Das **adaptierte Monitoring** in einem **randomisierten Vergleich** einem **intensiven Monitoring vor Ort** gegenüberzustellen, um seine Effektivität objektiv einzuschätzen.  
⇒ hat begonnen

*Brosteanu O et al. "Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in non-commercial clinical trials"  
Clin Trials 2009 (accepted)*

# Risikoanalyse

## Risiko

= Gefahr für die **Einhaltung der Ziele** von ICH-GCP

Sicher zu stellen, dass:

- (1) Die **Rechte**, die **Sicherheit** und das **Wohl** der **Prüfungsteilnehmer** geschützt werden.
- (2) Die **Daten** und die **berichteten Ergebnisse** glaubwürdig sind.

## Studienspezifische Risikoanalyse

- **Wer?**

- ⇒ **Studienteam** (Studienleiter / LKP, Projektmanager, Biometriker, Monitor, ...)
- ⇒ Medizinische und methodologische Expertise notwendig

- **Warum?**

- ⇒ **Identifikation** von **Risiken**
- ⇒ Festlegung von **zielgerichteten Maßnahmen** zur **Qualitätssicherung**

- **Wann?**

- ⇒ während der **Studienplanung**

- **Wie?**

- ⇒ Verwendung eines **strukturierten Fragebogens**
  - I. zur Einschätzung des **Gefährdungsrisikos** der **therapeutischen Intervention**
  - II. zur Analyse von **Indikatoren** für **weitere potentielle Risiken**:
  - III. zur Festlegung der **Eckdaten**

## I. Gefährdungsrisiko der therapeutischen Intervention

- **Gefährdungsrisiko** der **therapeutischen Intervention** für die **Sicherheit der Studienteilnehmer**
  - immer in **Relation** zum Gefährdungsrisiko der **Standard-Versorgung** in der betrachteten Indikation
- **Kriterien**
  - Vorhandenes **Wissen über das Sicherheitsprofil** der therapeutischen Intervention
  - **Klinische Erfahrung** mit Einsatz der therapeutischen Intervention im untersuchten **Indikationsgebiet**
- **Dreistufige** Einteilung
  - **Vergleichbar** Standard-Versorgung
  - **Potentiell erhöht** im Vergleich zur **Standard-Versorgung**
  - **Potentiell deutlich erhöht** im Vergleich zur **Standard-Versorgung**

## II. Indikatoren für weitere Risiken (1)

- **Patientenbezogene** Indikatoren
  - **15 Indikatoren** für **QS-Maßnahmen** auf Ebene der **Prüfungsteilnehmer**, zu
    - Studienpopulation
    - Prozess der Aufnahme in die Studie
    - Prüftherapien
    - weitere studienbedingte Prozeduren
    - Verzerrungsquellen
- **Indikatoren für Robustheit** in Bezug auf **Validität** der **Daten** und **Ergebnisse**
  - „Harter“ primärer Endpunkt
  - besonders einfache Studiendurchführung und Dokumentation

## II. Indikatoren für weitere Risiken (2)

- Trifft ein **Indikator** zu,  
folgt daraus **nicht zwingend ein höheres Risiko** für die GCP-Ziele

Vorgehen:

- **Trifft der Indikator zu?**
- Falls „**Ja**“:
  - **Besteht Risiko** für erhöhte Gefährdung von **Patientensicherheit** und / oder **Patientenechte** und / oder **Validität der Daten**?
- Falls **Risiko** in mindestens **einem GCP-Ziel**:
  - **Welche Qualitätssicherungsmaßnahmen** zur Kontrolle?
- Falls **Risiko** in mindestens **einem GCP-Ziel**:
  - **Monitoring vor Ort**: zusätzlicher **unabhängiger Beitrag** zur Qualitätssicherung leisten?
- Nur wenn
  - Ein **Risiko identifiziert** wurde **und gleichzeitig**
  - **Monitoring vor Ort** einen **unabhängigen Beitrag zur Kontrolle** dieses Risikos leisten kann,
- ist der **Indikator relevant** für die **Festlegung der Monitoring-Strategie** und geht in den **Aufgabenkatalog des Monitors** ein.

## Beispiel

### P1 Möglicherweise gefährdete Population

#### a. Handelt es sich um eine möglicherweise besonders gefährdete Population?

Nein  Ja

Falls „Ja“: welche Population? \_\_\_\_\_

Falls „Ja“: weiter mit b.

*Besonders gefährdete Populationen könnten z.B. Schwangere, Früh- und Neugeborene, besonders alte Patienten, Patienten mit kognitiven oder psychischen Störungen sein. Es sollte analysiert werden, ob sich in der konkreten Studie tatsächlich aufgrund der Spezifika der Population besondere Risiken für Patientenrechte und –sicherheit ergeben, und ob hierfür QS-Maßnahmen zu ergreifen sind. Die Risiken sind immer in Relation zur Standard-Versorgung in der betrachteten Population zu sehen.*

*Beispiel:*

*Bei Studien mit Schwangeren ist besondere Vorsicht erforderlich, um das ungeborene Kind nicht zu gefährden. Allerdings muss studienspezifisch abgewogen werden, ob tatsächlich eine Gefährdung vorliegen könnte – dies muss nicht zwangsläufig der Fall sein. (z.B. zugelassenes, nicht placentagängiges Medikament mit geringem Nebenwirkungsspektrum)*

#### b. Ergibt sich durch das Vorliegen des Kriteriums ein Risiko für eine erhöhte Gefährdung der GCP-Ziele (Patientensicherheit und / oder Patientenrechte und / oder Validität der Daten)?

Nein

Ja, für Patientensicherheit  Ja, für Patientenrechte  Ja, für Validität der Daten

Falls „Ja“, beschreiben \_\_\_\_\_

Falls mindestens 1x „Ja“: weiter mit c. und d.

#### c. Falls ein Risiko in mindestens einem GCP-Ziel besteht: Welche Qualitätssicherungsmaßnahmen sollen ergriffen werden, um dieses Risiko zu kontrollieren?

\_\_\_\_\_

#### d. Falls ein Risiko in mindestens einem GCP-Ziel besteht: Kann Monitoring vor Ort zusätzlich zu den anderen Maßnahmen einen unabhängigen Beitrag zur Qualitätssicherung leisten?

Nein  Ja

### III. Festlegung der Eckdaten (1)

**Eckdaten** sind

- diejenigen **Studiendaten und -informationen**,
- die für die **Beurteilung** von **Patientensicherheit** und **Patientenrechte**  
sowie
- für die **Beantwortung** der **primären Studienfrage**  
**unbedingt notwendig** sind.

## III. Festlegung der Eckdaten (2)

Zu den **Eckdaten** gehören **immer**

- **Allgemein**
  - **Existenz** des Studienteilnehmers
  - **Einwilligungserklärung**
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (**SUE**)
- **Studienspezifisch** zu **präzisieren** (-> Monitoring-Manual)
  - **Ein- und Ausschlusskriterien** (relevante!)
  - **Applikation und Dosierung** des Prüfprodukts / der Prüftherapie
  - **Primäres Zielkriterium**

Zu den **Eckdaten** gehören **optional** zusätzlich

- Unerwünschte Ereignisse (**UEs**)
- **Sekundäre Zielkriterien** (wesentliche!)
- Ggf. weitere Aspekte aufgrund der Risiko-Analyse

**CAVE:** nur wirklich **entscheidende Daten** hinzunehmen!

# Risikoadaptiertes Monitoring

## Einteilung in Monitoring-Klassen

Auf Basis der Risikoanalyse

- **K1 - hoher Monitoring-Bedarf**
  - Überprüfung der **Einwilligung** bei **allen Patienten**
  - Überprüfung der **Eckdaten** bei **100%** der **Patienten**
- **K2 - mittlerer Monitoring-Bedarf**
  - Überprüfung der **Einwilligung** bei **allen Patienten**
  - Überprüfung der **Eckdaten** bei **20-50%** der **Patienten**
- **K3 - niedriger Monitoring-Bedarf**
  - Planmäßig nur **einmaliger Besuch** pro Prüfzentrum
  - Für die im Zentrum rekrutierten Patienten:
    - Überprüfung der **Einwilligung** bei allen **Patienten**
    - Überprüfung der **Eckdaten** bei **20%** der **Patienten**

## Bemerkungen (1)

- Ein **Minimum** an **Monitoring vor Ort** ist **unabdingbar**
  - Einwilligungserklärung
  - Protokolleinhaltung
  - Unerwünschte Ereignisse
- **Risiko-adaptierte Monitoring-Strategien...**  
... haben den **Status eines Vorschlags**,  
von der interdisziplinär besetzten ADAMON-Projektgruppe  
auf Basis rationaler Überlegungen entwickelt.
- **Effektivität** bisher **nicht überprüft**

## Bemerkungen (2)

- **Risiko-adaptierte Monitoring-Strategien...**  
... setzen **unbedingt** voraus, dass **Monitoring** vor Ort **nicht** die **einzige Maßnahme** zur **Qualitätssicherung** ist.
- **Einbettung des Monitorings** in ein studienangepasstes **Qualitätssicherungskonzept** **notwendig**

## Bemerkungen (3)

- **Risiko-adaptierte Monitoring-Strategien...**  
...sind als **Handlungsempfehlung** zu verstehen
- Jede **klinische Prüfung** hat ihre **Spezifika**, daher kann es vorkommen, dass die **vorgeschlagene Strategien**
  - **Studienspezifika nicht abbilden** oder
  - **Nicht angemessen erscheinen**
- Aber:  
Jede **Modifikation** sollte **in Analogie** erfolgen, und die **Prinzipien beibehalten**.

## Risikoadaptiertes Monitoring: Prinzipien

- **Fokussierung** des Monitorings auf (im Sinne der GCP-Ziele) **wesentliche Daten** („Eckdaten“)
- **Monitoring-Umfang** und **Häufigkeit** in Abhängigkeit von **Risiko-Analyse** (Basismonitoring)
- **Aufgabenkatalog** für Monitoring auf Grundlage der **Risiko-Analyse**
- **Zeitnahe zentrale Überwachung** des Studienverlaufs mit Auslösung von **zusätzlichen Besuchen** vor Ort **bei Bedarf** (problemorientiertes Monitoring)
- **Schulung** des gesamten **Studienteams** (inkl. Monitore) auf Grundlage der **Risiko-Analyse**

**Vielen Dank!**

