



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht I, 3-02. BPI-Mavridu-Monitoring/ 22.04.2002/ Seite; 1

Pro-aktives Monitoring und Studienmanagement für valide Daten

Dr. med. Apagi **Mavridu**, Pharmalog Institut (München)

Bericht vom BPI-Colloquium Pharmaceuticum Intensivkurs „Monitoring und Studienmanagement: pro-aktiv für valide Daten“ am 7. Februar 2002 in Frankfurt / Main. Der Wiederholungskurs bot aus eigener praktischer Erfahrung nützliche Informationen, für ein „pro-aktiv-Monitoring“.

Studienvorbereitung

Zuerst prüfen, ob ein Training des Prüfarztes und Studienpersonals notwendig ist und falls erforderlich, unbedingt vor Studienbeginn durchführen. Es ist Voraussetzung für eine zügige Patientenrekrutierung und reibungslosen Studienablauf

Organisationshilfen

Sie sind wichtige Instrumente, um die Studie überhaupt in Gang zu bringen, die Patientenrekrutierung / Patientenführung zu gewährleisten dem Prüfarzt die Studie präsent zu halten und um das Personal aktiv einzubinden.. Empfohlen wurden u.a.:

- Prüfpläne graphisch ausarbeiten (z.B. Flow Chart)
- ausreichende Anzahl an Prüfplänen und CRF bereitstellen
- Prüfplan-Kurzinformation in Taschenformat
- CRF prüferfreundlich, nicht EDV-gerecht gestalten
- Zeitpläne mit Kalendern (z.B. Visitenplaner) bereitstellen
- Organisationshilfen wie z.B. Karteikartenreiter, Einbestellungskarten, Pat.-Karten, Quittungen für Patienten-Taxifahrten anbieten
- Standardanschreiben, z.B. an Hausärzte oder für Spezialuntersuchungen außerhalb der Prüfstelle vorfertigen
- Merkblätter zu speziellen Untersuchungen, zum Ausfüllen des Patienten-Tagebuchs, Gebrauchsanweisungen etc. übergeben
- Liste aller Ansprechpartner (beim Sponsor, CRO, LKP, Zentrallabor) mit Tel.-, Fax-Nr., E-Mail in Klarsichtmappe geben
- Separate Patientenaufnahme-Faxbögen
- Aushänge für die Praxis mit „Studienanzeige“ für Patientenrekrutierung
- Übersichten zum Zentrallabor (Blutabnahmen, Lagerung, Spedition, Trockeneis, vor beschriftete Versandformulare, Telefon-Nr., Ansprechpartner) bereitstellen
- Vorbeschriftete Etiketten (z.B. für EKG-Befunde) in ausreichender Anzahl vorfertigen
- Anleitungen für mitarbeitende Abteilungen wie Labor, Röntgen, Histologie, EEG formulieren
- Wieder erkennbare, einheitliche Hüllen für Befunde, adressierte / frankierte Rücksende-Umschläge einsetzen.

Pro-aktives Monitoring

Dies bedeutet immer den potentiellen Problemen einen Schritt voraus sein. Es beinhaltet die Vorab-Analyse von Prüfplan und allen Studienbereichen im Hinblick auf „Stolpersteine“ /Problemfelder. „Probeläufe“ sind bei komplizierten Studien erforderlich mit dem Ziel studienspezifische Vorab-Strategien zu entwickeln, um Fehler im Vorfeld zu vermeiden.

Hieraus ergeben sich mögliche oder notwendige Maßnahmen am Studienort wie z. B.

- spezifisches Training für Monitore / Prüfer



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht I, 3-02. BPI-Mavridu-Monitoring/ 22.04.2002/ Seite; 2

- spezifisches vor Studieninitiierung zu erstellendes Monitoring-Manual bzw. der Data Management Plan bei den Monitorbesuchen
- regelmäßige Teambesprechungen beim CRO und vor Ort
- spezifische Checklisten / ggf. SOP für die Studie erarbeiten
- Newsletter / Rückmeldesysteme für Prüfer / Monitore
- Einfache Aktionsdiagramme / Entscheidungsbäume erstellen
- Realistische Zeitpläne / Kostenpläne für das Controlling absprechen
- Zeitnahe Datenerfassung / Plausibilitätskontrolle mit rascher Rückmeldung an Monitore / Prüfer
- Studienverwaltung auf spezifischen Datenbanksystemen (z. B. multifunktionale Datenbank „Study Information System“ SIS)
- Controlling-Systeme etablieren

Motivation von Prüfarzten

Hier ist zu beachten, dass völlig unterschiedliche Interessenslagen und Motivationen bei Klinikern und niedergelassenen Ärzten vorliegen, die bei der Ansprache zu beachten sind.

- Neue Substanz von großer medizinischer Bedeutung (z.B. Hepatitis A-Impfstoff, AIDS-Präparate)
- Neue Substanz auf Spezialgebiet des Prüfers
- Finanzieller Anreiz (Prüferhonorare)
- Beteiligung an Publikation wissenschaftlicher Ergebnisse
- Zusammenarbeit und Austausch mit Fachkollegen
- Anwendung und Erlernen interessanter Untersuchungsmethoden
- Kostenersparnis (kostenlose Prüfpräparate, Laborbestimmungen im Rahmen der Studie)
- Bereitstellung von Geräten (können nach Ende der Studie in der Prüfstelle verbleiben)
- Finanzierung von Assistenzpersonal

Aktives Führen und Motivieren von Prüfern durch Monitore

- Tipps von „erfolgreichen“ Prüfern weitergeben
- Pluspunkte der Studie für Arzt und Patient herausarbeiten und wiederholt ansprechen
- Prüfarzt erinnern an Prüfervertrag, zugesagte Fallzahlen und Zeitrahmen
- Prüfer soll „unserer“ Studie Vorrang geben, Stammpatienten aus seinem Krankengut (PC/Krankenakten) selektieren und potentielle Patienten gezielt ansprechen bzw. anrufen
- Der Prüfarzt - nicht der Monitor - soll formulieren, wie eine schnellere Patientenrekrutierung möglich ist
- Regelmäßiges Überprüfen / Besprechen der Screening-Listen
- Kleine Anerkennungen z.B. für Assistenzpersonal mitbringen (keine üblichen Werbegeschenke der Pharmaindustrie sondern z.B. Blumen, Pralinen, Kaffee..)

Notwendig sind frühzeitige Informationen an den Projektleiter über bestehende oder zu erwartende Probleme, Abweichungen bzgl. Studienfortgang, Arbeitsqualität.

Rechzeitig sind Steuerungsmaßnahmen zu überlegen und mit dem Prüfarzt / Personal zu besprechen.

Motivations-Rundbriefe / Newsletter



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht I, 3-02. BPI-Mavridu-Monitoring/ 22.04.2002/ Seite; 3

Um einen Zentren-Bias zu vermeiden ist ein vergleichbarer Studienfortgang in allen Zentren (Patientenrekrutierung, Protokollabschlüsse, Drop Outs etc.) notwendig. Rundbriefe oder Newsletter sind hierzu nützliche Instrumente.

Inhalte der „mailings“ können sein:

- Motivation zur Patientenrekrutierung
- Lösungsmöglichkeiten bei Problempunkten Prüfplan/praktische Umsetzung
- Tipps besonders von erfolgreichen Prüfern zum praktischen Vorgehen
- Erfahrungen aus anderen Zentren
- Informationen und Hinweise zur Vermeidung von häufigeren oder relevanten Fehlern / Protokollabweichungen
- Erinnerung an essentielle Punkte (Einschlusskriterien, UE, Zeitplanung,...)
- Information zur Wirksamkeit und Sicherheit aus dem Studienverlauf
- Informationen über Rekrutierungsraten der Prüfzentren ggf. in Soll-Ist-Kurven graphisch darstellen.

Beschleunigen der Patientenrekrutierung

- **Allgemeine Vorbedingungen** sind eine medizinisch bedeutende und interessante Prüfmedikation oder Fragestellung zur Motivation von Patient / Arzt. Das Patientenpotential und die Inzidenz der Erkrankung sollten ausreichend groß sein
- **Pro-aktive Maßnahmen** für die Studie sind vorab eine spezifische Feasibility-Analyse (z.B. der Prüfer, der Länder, Praxis-Klinik,...), sowie ein akzeptables Prüferhonorar, eine Patientenentschädigung zur Visitenteilnahme und ggf. die Schaltung von Patientenanzeigen in der regionalen Presse. Die Patienten-Screening-Listen erfordern eine engmaschige Kontrolle durch den Monitor
- **Gegenmaßnahmen** sind vorzeitig zu Erkennung und einzuleiten wie z. B. durch kompetitive Patientenrekrutierung zwischen den Zentren, Bonussysteme etc.
- Maßnahmen im Studienverlauf sind z. B. regionale oder überregionale Prüfertreffen zur Motivation, „Tipps-Austausch“ und Hilfen insbs. für „schlecht rekrutierende“ Ärzte, ggf. Änderung des Prüfplans etc.). Ferner sind frühzeitige Entscheidungen zu treffen zum Ersetzen oder Nachrekrutieren von Prüfzentren.

Praktische Tipps für „pro-aktives Monitoring“

- Vor Studienbeginn ist festzulegen, „was der Monitor selbst korrigieren darf und was nicht“
- Übersichtsblatt für jeden Patienten erstellen, das im Zentrum auszufüllen ist
- Nach dem Monitorbesuch Brief an Prüfarzt mit Wiederholung wichtiger Punkte, Protokollverletzer, Lob und spezifischen Hinweisen zur Verbesserung
- Abklärungen sind möglichst vor Ort erledigen
- Frankierten, adressierten Rückumschlag den mit Abklärungspunkten mit senden oder nach Monitoring im Zentrum direkt übergeben (Kopie erstellen!)
- Bei Abklärungen die Antwort möglichst vorgeben
- Nach Feiertagen / Urlaub des Prüfarztes bzw. Urlaub des Monitor zeitnahe Kontaktaufnahme mit dem Prüfzentrum
- „Günstigste“ Zeit für Telefonate mit dem Prüfarzt vereinbaren
- Vor Korrespondenz / Versand die Adresse exakt überprüfen und Speichern. Die Lieferanschrift ist manchmal abweichend (z.B. Krankenhäuser)
- Bei Sendungen an das Prüfzentrum (Studienmaterial, Medikamente,...) einen Tag später anfragen, ob Lieferung angekommen ist
- Evtl. Monitorbericht parallel ausfüllen



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht I, 3-02. BPI-Mavridu-Monitoring/ 22.04.2002/ Seite; 4

Monitoring Manual

Das Monitoring Manual soll keine Wiederholung des Prüfplans oder des CRF sein. Es ist die schriftliche Auflistung aller relevanter Kontrollpunkte / wichtiger medizinischer Inhalte und Querverweise mit Verknüpfung von Plausibilitäten und „Stolpersteinen“, Organisatorisches, Zeitvorgaben, Umfang der SDV.

Das Monitoring Manual enthält u.a. einen CRF, der in allen seinen Bereichen im Detail zu überprüfen ist. Z.B. sind:

im allgemeinen Bereich:

alle Seiten vorhanden, Patientenummer/ Visitedatum identisch, ausgefallene Visiten/Untersuchungen gekennzeichnet, alle Unterschriften / Korrekturen vorschriftsmäßig gekennzeichnet, alle Eintragungen gut lesbar, Überträge (z.B.- Labor, EKG) korrekt, ggf. Etiketten richtig eingefügt oder die Freitexte studienrelevant?

im medizinischen Bereich:

alle Einschluss- /Ausschlusskriterien gemäß Prüfplan, Begleitmedikationen erlaubt, Begleiterkrankungen / -Medikationen korrekt geschrieben und plausibel, Begleiterkrankungen ein Ausschlusskriterium, CRF-Seiten auf UE-Hinweise geprüft, Begleiterkrankung / -Medikation zu UE kongruent (liegt ein UE oder SUE vor? ist ein Symptomkomplex plausibel evtl. Teil der Grunderkrankung?) oder die Beurteilungen der Laborwerte plausibel?

im studienspezifischen Bereich

Untersuchungen / Abläufe nach Art und Umfang der SDV festgelegt (EKG, Labor, ..)

im organisatorischen Bereich

Handhabung von Abläufen / Übergaben korrekt, Durchschläge / Korrekturen definiert und durchgeführt, Übergabezeitpunkte der CRF-Teile an Projektleitung / Data Management eingehalten, Prüferdokumentationen zum Verbleib gekennzeichnet und aufbewahrt?

Data Management

Hierauf wurde beim Intensivkurs im Detail eingegangen und ist aber aus Platzgründen hier nur in einer Zusammenfassung wiedergegeben.

Der **Data Management Plan** (DMP) legt Art und Umfang der im CRF zu kontrollierenden Parameter-spezifisch für jede Studie fest, enthält Anweisungen zu den Aufgabenbereichen für Monitoring und Data Management, sollte vor Beginn der Studien-Initiierung vom Projektleiter in Zusammenarbeit mit Data Manager und klinischem Projektteam festgelegt und von den Verantwortlichen beim Sponsor freigegeben werden. Änderungen sind nur mit einem Amendment mit Zeitpunkt des Inkrafttretens möglich. Abweichungen erfordern immer eine exakte Dokumentation. Studienverantwortliche sind mit Namen / Unterschriften im Unterschriftenformblatt festzulegen und zu dokumentieren.

Kontrollpunkte des Monitors

Die wichtigsten sind: Einschlussdiagnose, persönliche Daten, Zielparameter (Minimum / Maximum von vorgegebenen Bereichen), alle Ein- und Ausschlusskriterien (Protokollverletzer?), Unerwünschte Ereignisse (UE), Zeitabstände von Tabletteneinnahme zur Untersuchung, Visitenabstände, Patientenummern mit Zuordnung der Medikamente, unerlaubte Begleittherapie, Laborwerte (Grenzwerte/Maßeinheiten, Überträge von Messergebnissen), Übereinstimmung von Begleiterkrankung / Begleittherapie / ggf. Studienabbruch in CRF und UE-Formblatt.

EDV-gestützte Plausibilitätsprüfung



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht I, 3-02. BPI-Mavridu-Monitoring/ 22.04.2002/ Seite; 5

Die Festlegung von Art und Umfang der Plausibilitätskontrolle im Data Validation Plan muss mit dem Monitoring-Manual unbedingt abgestimmt und kongruent sein. Die EDV-gestützte Plausibilitätsprüfung ist eine unabdingbare zusätzlich Kontrolle und die Voraussetzung für valide Daten.

Problemmanagement

Problempunkte im Prüfplan, die eine erfolgreiche Studiendurchführung erschweren sind z.B. zu viele Fragestellungen / Untersuchungsparameter in einem Prüfplan oder unpraktikable Untersuchungsanordnungen für Prüfstelle und Patient. Ferner zu viele oder zu ungenaue Ein-/Ausschlusskriterien, unrealistische Patienteneinschlussraten, Drop outs durch viele Nebenwirkungen der Studienpräparate. Prüfpläne werden häufig von nicht klinisch tätigen Personen erarbeitet und somit sind sie nicht „praxisnah“ bzw. „realisierbar“

Die Problemlösung sieht die Referentin darin medizinisch wissenschaftlichen Berater bei der Prüfplanerstellung einzubeziehen und einer Qualitätskontrolle des Prüfplans durch mehrere Personen (Arzt, Statistiker). Ferner rechtzeitig entsprechende Prüfplan-Amendments zu entwickeln.

Probleme im CRF sind z.B., dass der CRF nicht klar strukturiert ist. Die Reihenfolge der Dokumentation nicht den Abläufen entspricht und der CRF keine Hinweise enthält, zu viele Klartexte vorhanden sind, der CRF nicht mit Prüfplan übereinstimmt und Fragen enthält, die nicht zu beantworten sind.

Problemlösungen sind: standardisierte CRF-Module benutzen, eine Qualitätskontrolle des CRF durch mehrere Personen (Monitor, Data Manager) durchführen, „Design“ Fehler beim Monitoring rechtzeitig erkennen und evtl. einzelne CRF-Seiten neu gestalten und austauschen.

Probleme im Monitoring

Häufig treten Monitorfehler auf, die nur schwer zu korrigieren sind und die Studienqualität und ihren Ablauf in Frage stellen.

Probleme bei der Prüfarzt-Selektion

Oft werden Prüfarzte mit mangelnder Motivation „überredet“, der Studienaufwand verharmlost, Studienprobleme nicht eindeutig angesprochen wie z.B. bei der Patientenauswahl oder bei speziellen Untersuchungen. Auch ist die Definition geeigneter Prüfstellen unpräzise und die Studienvorteile für Arzt und Patient werden zu wenig hervorgehoben („Verkauf der Studie“)

Probleme im Studienverlauf

Wenn der 1. Monitorbesuch erst nach Einschluss von mehreren Patienten erfolgt werden Protokollabweichungen erkannt und eine frühzeitige Prüferinformation ist nicht möglich. Ein Problem ist auch die Honorierung von nicht protokollgemäßen Fällen. Der Monitor ist nicht konsequent bei festgestellter mangelnder Prüfarzt-Qualifikation oder mangelnder Akzeptanz von GCP/AMG indem er das Zentrum schließt oder fehlerhaftes (betrügerisches) Verhalten der Aufsichtsbehörde meldet.

Probleme bei der Patienten-Rekrutierung

Wenn eine „Konkurrenz-Studie“ im gleichen Zentrum läuft ist die Motivation von Arzt und Patient gering. Es zeigt sich erst später, dass ein „falsches“ Patientengut in der Prüfstelle vorhanden ist, der Prüfarzt keine Zeit oder nicht genügend Personal für Patienten-Auswahl hat und dass die Ein- und Ausschlusskriterien im Prüfplan unrealisierbar sind.



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht I, 3-02. BPI-Mavridu-Monitoring/ 22.04.2002/ Seite; 6

Lösungsvorschläge waren: Amendment zum Prüfplan, konsequente Motivation von Prüfarzt / Assistenzpersonal auch im Studienverlauf, evtl. Patienten-Anzeige in der Regionalpresse oder durch Aushang in der Praxis, neue Zentren rekrutieren und „nicht aktive“ Zentren ersetzen.

Literatur:

R. **Eberhardt** und M. **Söhngen**: „Monitoring und Management klinischer Prüfungen mit ICH, AMG, MPG und EU-Richtlinien (Ein Handbuch für die Praxis) 2. Auflage 1999, pharmind Serie Dokumentation; ECV-Verlag, Aulendorf (ISBN 3-87193-212-4)

Zusammenfassung: KoLi