

# Risiko-adaptiertes Monitoring in nicht-kommerziellen klinischen Studien

Vorschlag der Projektgruppe „ADAMON – Monitoring in IITs“

Version V1.0

Datum: 11.07.2008

## Projektleitung

Dr. O. Brosteanu                      Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig (KKS), Universität  
Leipzig  
Härtelstr. 16-18, 04107 Leipzig  
Tel. 0341 – 97 16 251  
[Oana.Brosteanu@kksl.uni-leipzig.de](mailto:Oana.Brosteanu@kksl.uni-leipzig.de)

## Projektgruppe

Dr. P. Houben                      Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig, Universität Leipzig  
K. Ihrig                              Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien, Universität Frankfurt  
Prof. Dr. Ch. Ohmann              Koordinierungszentrum für Klinische Studien Düsseldorf, Universität  
Düsseldorf  
Dr. U. Paulus                      Zentrum für Klinische Studien der Universität zu Köln  
Dr. B. Pfistner                      früher: Kompetenznetz Maligne Lymphome, Universität Köln  
G. Schwarz                        Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn  
A. Strenge-Hesse                  Kompetenznetz Maligne Lymphome, Universität Köln  
U. Zettelmeyer                      Zentrum für Klinische Studien der Universität zu Köln

## Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkungen .....	3
1 Qualitätssicherung in klinischen Prüfungen .....	4
2 Risiko-Analyse klinischer Prüfungen.....	4
2.1 Einschätzung des Gefährdungsrisikos der therapeutischen Intervention .....	5
2.2 Studienspezifische Risiko-Analyse.....	6
2.2.1 Patientenbezogene Indikatoren .....	7
2.2.2 Indikatoren für Robustheit.....	10
2.3 Klassifizierung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort .....	11
2.4 Zentrenbezogene Indikatoren .....	13
3 Risiko-adaptierte Strategien für das Monitoring vor Ort.....	14
3.1 Festlegung der zu überwachenden Eckdaten .....	14
3.2 Planung des Monitorings .....	15
3.3 Monitoring-Klasse K1 .....	16
3.4 Monitoring-Klasse K2 .....	17
3.5 Monitoring-Klasse K3 .....	20
3.6 Problemorientiertes Monitoring .....	21
3.7 Übersicht über die vorgeschlagenen Monitoring-Strategien .....	22

## Vorbemerkungen

Das vorliegende Papier beschreibt Vorgehensweisen für die Herleitung von risiko-adaptierten Qualitätssicherungsmaßnahmen in nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen. Ein Schwerpunkt bildet dabei das Monitoring vor Ort.

**Es handelt sich um einen Vorschlag, der von der interdisziplinär besetzten ADAMON-Projektgruppe auf Basis rationaler Überlegungen entwickelt wurde. Die vorgeschlagenen Vorgehensweisen sind bisher nicht in ihrer Effektivität überprüft worden. Insbesondere steht ein Nachweis dafür aus, dass das hier vorgeschlagene reduzierte Monitoring vor Ort bei adäquater Anwendung vergleichbar mit einem intensiven Monitoring vor Ort ist.**

An dieser Stelle sollen zwei wesentliche Punkte betont werden:

- (1) Das Papier versteht sich als eine Handlungsempfehlung für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen. Jede klinische Prüfung hat ihre Spezifika, daher wird es vorkommen, dass Teile dieses Papiers in Einzelfällen die Studienspezifika nicht adäquat abbilden oder die vorgeschlagenen Strategien nicht angemessen erscheinen<sup>1</sup>. Jegliche Modifikation der beschriebenen Vorgehensweisen sollte in Analogie erfolgen und die Grundprinzipien, wie in Abschnitt 3 beschrieben, beibehalten.
- (2) Die im Papier vorgestellten reduzierten Monitoring-Strategien setzen unbedingt voraus, dass Monitoring vor Ort nicht die einzige Maßnahme zur Qualitätssicherung darstellt, sondern Teil eines studienangepassten Qualitätssicherungskonzepts ist.

Gegenstand dieses Papiers sind prospektive, interventionelle klinische Prüfungen von Arzneimitteln, Medizinprodukten oder sonstigen nicht-pharmakologischen Therapieverfahren. Zur Eingrenzung soll sinngemäß die im Arzneimittelgesetz formulierte Definition („...jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“) auf Medizinprodukte oder sonstige nicht-pharmakologische Therapieverfahren übertragen werden.

---

<sup>1</sup> Dies könnte beispielsweise der Fall sein, wenn die erhofften Ergebnisse der klinischen Prüfung als geeignet eingeschätzt werden, zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung zu führen. In einem solchen Fall könnten aus Absicherungsgründen intensivere Monitoring-Strategien erwogen werden.

## 1 Qualitätssicherung in klinischen Prüfungen

Die Leitlinie zur Good Clinical Practice (GCP) formuliert folgende Ziele:

- (1) Schutz der Sicherheit, Rechte, Integrität sowie der Vertraulichkeit der Identität der Prüfungsteilnehmer
- (2) Glaubwürdigkeit und Korrektheit der Daten und Ergebnisse.

Der Begriff „Risiko“ wird im Folgenden ausschließlich bezogen auf eine etwaige Gefahr einer Verletzung der in GCP formulierten Ziele.

Die Einhaltung der GCP-Ziele erfordert eine studienspezifische Analyse der möglichen Risiken. Diese sollte so früh wie möglich im Zuge der Studienplanung und –vorbereitung erfolgen.

Die Risikoanalyse sollte in die Planung eines Gesamtpakets von qualitätssichernden Maßnahmen für die klinische Prüfung münden. Zu diesen Maßnahmen gehört auch das Monitoring vor Ort. Es handelt sich hierbei um eine notwendige, aber keinesfalls hinreichende Maßnahme, um die Qualität einer klinischen Prüfung zu gewährleisten. Monitoring vor Ort allein kann niemals eine Garantie für gute Qualität einer klinischen Prüfung sein.

Monitoring vor Ort muss eingebettet werden in ein Gesamt-Qualitätssicherungskonzept. Dessen weitere Komponenten sind:

- die zentrale Überwachung des Studienverlaufs (Rekrutierungsverlauf, prüfplankonforme Durchführung, Sicherheitsaspekte, Proben- und Materiallogistik, ununterbrochene Kommunikationswege zwischen allen Studienbeteiligten, Einhaltung der gesetzlichen Meldepflichtungen etc.)
- das zeitnahe aktive Datenmanagement (schnelle Datenerfassung, automatische Prüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität mit zeitnahe Query-Management, ggf. Mahnwesen für ausstehende CRFs etc.)

sowie je nach Bedarf weitere Maßnahmen wie

- studienspezifische Schulungen (z.B. zur standardisierten Durchführung von Untersuchungen oder Erhebungen, zu speziellen logistischen Aspekten, zu weiteren inhaltlichen Aspekten der Studie)
- Einbeziehung von Referenzeinrichtungen und –gremien (z.B. Labor, Pathologie, Auswertung der diagnostischen Bilder, Endpunkt-Komitee zur standardisierten Bestimmung der Zielparameter)
- Einbeziehung eines Data Monitoring Committee
- Audits in den Prüfzentren und / oder in der Studienzentrale.

Im Hinblick auf eine hohe Effizienz sollten die Aufgaben des Monitorings vor Ort fokussiert werden auf diejenigen Aspekte, die

- kritisch sind im Sinne einer Gefährdung der Patientensicherheit, der Patientenrechte bzw. der Validität der Daten und
- durch Monitoring vor Ort beeinflussbar sind und
- nicht oder nur durch erhöhte Kosten durch andere qualitätssichernde Maßnahmen beeinflusst werden können.

Essentiell für ein wirkungsvolles Monitoring vor Ort ist eine gezielte Schulung der Monitore im Hinblick auf die besonderen studienspezifischen Risiken und Gefährdungspotentiale.

## 2 Risiko-Analyse klinischer Prüfungen

Die Risiko-Analyse sollte möglichst früh im Verlauf der Studienvorbereitung erfolgen, damit Probleme rechtzeitig erkannt werden und qualitätssichernde Maßnahmen adäquat geplant und implementiert werden können. Die Risiko-Analyse sollte die Einhaltung der GCP-Ziele Patientensicherheit, Patientenrecht sowie Validität der Daten und Ergebnisse im Blick haben.

Wir schlagen für die Risiko-Analyse folgendes Vorgehen vor:

Zunächst erfolgt eine (grobe) Einschätzung der Patientensicherheit durch Bestimmung des Gefährdungsrisikos der therapeutischen Interventionen relativ zur Standard-Versorgung in der betrachteten Indikation. Anschließend wird eine strukturierte Analyse der weiteren studienspezifischen Risiken durchgeführt. Hierfür werden Checklisten eingesetzt, die es erlauben, Risiken zu identifizieren, speziell dazu zu ergreifende Maßnahmen zu spezifizieren und Prozess und Ergebnisse der Risiko-Analyse zu dokumentieren.

Die Risikoanalyse mündet in eine Empfehlung bzgl. der benötigten Strategie für das Monitoring vor Ort. Außerdem ergeben sich aus der Risiko-Analyse direkt spezifische Aufgaben und Maßnahmen, die durch das Monitoring vor Ort abgedeckt werden sollten, sowie Hinweise auf die Notwendigkeit weiterer Qualitätssicherungsmaßnahmen.

## 2.1 Einschätzung des Gefährdungsrisikos der therapeutischen Intervention

Ein wesentlicher Faktor für den Bedarf an qualitätssichernden Maßnahmen ist das Gefährdungsrisiko der untersuchten therapeutischen Interventionen in Bezug auf die Sicherheit der Studienteilnehmer. Das Gefährdungsrisiko sollte dabei immer in Relation zum Gefährdungsrisiko der Standard-Versorgung in der betrachteten Indikation gesetzt werden. Mit „Standard-Versorgung“ ist die Behandlung gemeint, die ein Patient üblicherweise erhält, der sich wegen der in der klinischen Prüfung untersuchten Indikation im Rahmen der medizinischen Grundversorgung behandeln lässt. Mit „Gefährdungsrisiko der Standard-Versorgung“ ist das durchschnittliche faktische Risiko für Patienten im Rahmen der Standard-Versorgung gemeint. Als wichtigstes Kriterium für das Gefährdungsrisiko innerhalb der klinischen Prüfung wird das vorhandene Wissen über das Sicherheitsprofil der Prüftherapie sowie die klinische Erfahrung im Umgang mit dem Prüfprodukt bzw. der Prüftherapie im untersuchten Indikationsgebiet herangezogen.

In Frankreich wurde von der der Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) eine entsprechende Klassifikation vorgeschlagen, die bereits seit Jahren genutzt wird.

([http://www.drcc.ap-hop-paris.fr/recherche\\_clinic/classification/recap\\_graduel.php](http://www.drcc.ap-hop-paris.fr/recherche_clinic/classification/recap_graduel.php),

Abfrage: 10.04.2008)

In Anlehnung an die französische Klassifikation sowie unter Berücksichtigung der Phaseneinteilung für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln schlagen wir folgende Einteilung des Gefährdungsrisikos vor.

Gefährdungsrisiko der therapeutischen Intervention ist	Art der klinische Prüfung
vergleichbar zur Standard-Versorgung	<ul style="list-style-type: none"><li>• Klinische Prüfungen <b>mit zugelassenen Arzneimitteln</b> (in EU):<ul style="list-style-type: none"><li>- Phase IV oder</li><li>- Phase IIIb, falls gleiches Indikationsgebiet (erlaubt sind z.B. moderate Dosismodifikationen, Übergang Rezidiv- zu Primärtherapie, Übergang zu anderen Stadien oder Schweregrad der Erkrankung, Einsatz im Rahmen neuer Kombinationen, sofern Interaktionen ausgeschlossen werden können), oder</li><li>- off-label use z.B. in der Pädiatrie, in der Onkologie (auch bei Erwachsenen), sofern dieser off-label-use etabliert ist, d.h. ausreichend publizierte Evidenz und/oder Leitlinien hierzu existieren</li></ul></li><li>• Klinische Prüfung eines <b>CE-zertifizierten Medizinprodukts</b> im zertifizierten Indikationsbereich, für welches Erkenntnisse aus kontrollierten Studien vorhanden sind</li><li>• Klinische Prüfung von <b>nicht-pharmakologischen Therapieverfahren</b> für die Erkenntnisse aus kontrollierten Studien vorhanden sind</li></ul>

Gefährdungsrisiko der therapeutischen Intervention ist	Art der klinische Prüfung
<p><b>potentiell erhöht</b> im Vergleich zur Standard-Versorgung</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Prüfungen <b>mit zugelassenen Arzneimitteln</b> (in EU): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase IIb eines zugelassenen Arzneimittels</li> <li>- Phase IIIb eines zugelassenen Arzneimittels, falls <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ neues Indikationsgebiet oder</li> <li>▪ erhebliche Dosismodifikationen im gleichen Indikationsgebiet oder</li> <li>▪ Einsatz im Rahmen von Kombinationen, sofern Interaktionen nicht unwahrscheinlich sind</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Klinische Prüfung eines <b>CE-zertifizierten Medizinprodukts</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- außerhalb des Zertifizierungsbereichs oder</li> <li>- im Zertifizierungsbereich, sofern noch keine Erkenntnisse aus kontrollierten Studien vorhanden sind</li> </ul> </li> <li>• Kontrollierte klinische Prüfung eines <b>nicht-pharmakologischen Therapieverfahrens</b> zu dem Erkenntnisse aus klinischen Fallserien vorhanden sind</li> </ul>
<p><b>potentiell deutlich erhöht</b> im Vergleich zur Standard-Versorgung</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase I, Phase I/II, Phase II oder Phase III eines noch <b>nicht zugelassenen Arzneimittels</b></li> <li>• Klinische Prüfung eines <b>Medizinprodukts vor der CE-Zertifizierung</b></li> <li>• Klinische Prüfung eines <b>nicht-pharmakologischen Therapieverfahrens</b> zu dem keine oder nur Erkenntnisse aus klinischen Fallberichten oder Tierversuchen vorhanden sind</li> </ul>

Vielfach werden in nichtkommerziellen klinischen Prüfungen Kombinationen von Arzneimitteln oder von unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen untersucht. Insbesondere gilt dies für die Onkologie. Hierfür gilt folgende Regel für die Klassifikation:

- Einteilung bei Kombinationsschemata:
  - Jedes Arzneimittel / jedes Medizinprodukt / jedes therapeutische Verfahren wird einzeln eingestuft
  - Es gilt das „höchste“ ermittelte Gefährdungsrisiko
  - Etwaige Interaktionseffekte werden bei der studienspezifischen Risiko-Analyse berücksichtigt (siehe nächster Abschnitt).

Die Verfahrensweise für die Klassifikation einer klinischen Prüfung mit mehreren Therapiearmen ergibt sich dann analog:

- Einteilung bei mehreren Therapiearmen:
  - Jeder Therapiearm wird einzeln eingestuft (falls Kombinationstherapie – siehe oben)
  - Es gilt das „höchste“ ermittelte Gefährdungsrisiko

Die drei Kategorien bzgl. des Gefährdungsrisikos relativ zur Standard-Versorgung bilden eine erste grobe Einteilung. Um die weiteren Parameter zu identifizieren, die Einfluss auf die Gefährdung von Patientensicherheit- und –recht bzw. auf die Gefährdung der Validität der Daten und der Aussagekraft der Studie haben, erfolgt eine studienspezifische Risiko-Analyse. Diese wird im Folgenden beschrieben.

## 2.2 Studienspezifische Risiko-Analyse

Wir schlagen vor, die studienspezifische Risiko-Analyse als strukturierte inhaltliche Auseinandersetzung anhand von 3 Checklisten durchzuführen. Die erste Checkliste enthält Indikatoren für qualitätssichernde Maßnahmen auf Ebene des einzelnen Patienten (im Weiteren als „patientenbezogene Indikatoren“ bezeichnet, siehe Abschnitt 2.2.1). Die zweite Checkliste umfasst Indikatoren, die für die Robustheit der Studie gegenüber einer Gefährdung der GCP-Ziele sprechen,

und damit ggf. für einen geringeren Bedarf an qualitätssichernden Maßnahmen (im Weiteren als „Indikatoren für Robustheit“ bezeichnet, siehe Abschnitt 2.2.2).

Die dritte Checkliste berücksichtigt Indikatoren, die ggf. qualitätssichernde Maßnahmen auf Ebene der Prüfsentren erforderlich machen (im Weiteren als „zentrenbezogene Indikatoren“ bezeichnet, siehe Abschnitt 2.4).

Wenn einer der aufgeführten Indikatoren für die betrachtete Studie zutrifft, bedeutet dies nicht zwingend, dass dadurch in der betrachteten Studie tatsächlich ein höheres Risiko für die GCP-Ziele besteht. Vielmehr sollte bei der Risiko-Analyse für jeden der hier aufgeführten Indikatoren nach folgendem Fragenkatalog vorgegangen werden:

- a. Trifft der Indikator zu?
- b. Falls „Ja“: Ergibt sich dadurch ein Risiko für eine erhöhte Gefährdung von Patientensicherheit und / oder Patientenechte und / oder Validität der Daten?
- 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?

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.

Im Folgenden werden die Indikatoren aufgelistet und begründet. Zusätzlich zu diesem Papier werden ausgearbeitete Formulare zur Verfügung gestellt, die die Indikatoren sowie jeweils den gesamten Fragenkatalog umfassen und die es erlauben, die konkrete Risiko-Analyse durchzuführen und die getroffene Einschätzung transparent zu dokumentieren.

### 2.2.1 *Patientenbezogene Indikatoren*

Die folgende Liste betrachtet Indikatoren, die für Qualitätssicherungsmaßnahmen auf Ebene des einzelnen Patienten relevant sind.

<b>Indikator</b>	<b>Rationale und Erklärung</b>
<b>Population</b>	
<b>P1</b> Handelt es sich um eine möglicherweise besonders gefährdete Population?	Falls zutreffend, sollte spezifiziert werden, um welche Population es sich handelt. 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 placenta-gängiges Medikament mit geringem Nebenwirkungsspektrum)

Indikator	Rationale und Erklärung
<p><b>P2</b> Sollen (ausschließlich oder zum Teil) temporär nicht-einwilligungsfähige erwachsene Patienten eingeschlossen werden?</p>	<p>Bei temporär nicht-einwilligungsfähigen Patienten muss in Abstimmung mit der Ethik-Kommission eine Verfahrensweise etabliert werden, den mutmaßlichen Willen des Patienten zu berücksichtigen und, sobald möglich, nachträglich die Einwilligung des Patienten einzuholen. Dies wird im Allgemeinen als kritischer Prozess bzgl. der Einhaltung der Rechte des Patienten anzusehen sein, und ggf. eine verstärkte Kontrolle durch Monitoring vor Ort notwendig machen.</p>
<b>Prozess der Aufnahme in die Studie</b>	
<p><b>P3</b> Erfolgt die Aufnahme in die Studie im Rahmen einer Notfallbehandlung?</p>	<p>Der Begriff „Notfall“ wird hier für medizinische Indikationen gebraucht, in welchen der Beginn einer Therapie ohne Verzögerung (Richtwert: innerhalb von 12 Stunden nach dem ärztlichen Kontakt) indiziert ist, unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Bei Notfallbehandlung sind Probleme beim Einwilligungsprozess, Fehler bzgl. Ein-/Ausschlusskriterien oder Fehler bei den sofortigen studienbedingten Prozessen (Diagnostik, Therapie) denkbar. Ob dies tatsächlich der Fall sein könnte und durch Monitoring vor Ort zu beeinflussen ist, ist studienspezifisch abzuwägen.</p>
<p><b>P4</b> Gibt es besonders kritische Ein- bzw. Ausschlusskriterien?</p>	<p>Es sind Ein-/Ausschlusskriterien zu berücksichtigen, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sicherheitsrelevant sind (d.h. ein Patient, bei dem ein solches Kriterium verletzt ist, ist potentiell stärker durch die Therapie gefährdet; hier ist z.B. auch auf einzuhaltende Zeitfenster seit Auftreten eines Ereignisses, die für den Einschluss relevant sind, zu achten)</li> </ul> <p>oder die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wirksamkeitsrelevant sind (d.h. ein Patient, bei dem ein solches Kriterium verletzt ist, kann aus biologischen Gründen nicht von der Therapie profitieren; hier ist z.B. auch auf einzuhaltende Zeitfenster seit Auftreten eines Ereignisses, die für den Einschluss relevant sind, zu achten)</li> </ul> <p>oder die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Aussagekraft der Studie relevant sind (z.B. Begleiterkrankungen oder Begleitmedikationen, die einen Einfluss auf das primäre Zielkriterium haben)</li> </ul> <p>Es ist zu analysieren, durch welche Qualitätssicherungsmaßnahmen die Verletzung dieser Kriterien verhindert wird. Wenn dies z.B. eine zeitnahe Referenzbegutachtung ist, ist verstärktes Monitoring vor Ort diesbezüglich nicht zwingend notwendig.</p>
<b>Prüftherapien</b>	
<p><b>P5</b> Wird eine Kombination von Prüfmedikamenten oder Prüftherapien untersucht, zu der bisher keine Erfahrung vorliegt?</p>	<p>Dabei sollten neben den studienbedingten therapeutischen Interventionen auch etwaige Basis- bzw. Hintergrundtherapien berücksichtigt werden (als Basis- bzw. Hintergrundtherapien sind im Prüfplan festgelegte oder empfohlene oder erlaubte Therapien gemeint, die die Patienten wegen ihrer Grunderkrankung erhalten, die aber nicht Prüftherapie im Sinne der wissenschaftlichen Fragestellung sind).</p>



Indikator	Rationale und Erklärung
	<p>Es ist zu berücksichtigen, ob sich die Basis- bzw. Hintergrundtherapien auf den Patientenstatus im Hinblick auf primäre oder sekundäre Wirksamkeitsendpunkte oder Sicherheit auswirken können (z.B. unerwünschte Interaktionen).</p> <p>Für die Planung adäquater Qualitätssicherungsmaßnahmen sollte auch die Zeitskala potentieller Interaktionen in Betracht gezogen werden.</p>
<p><b>P6</b> Erhalten Patienten aufgrund von Begleiterkrankungen /-Symptomen zusätzliche Medikamente?</p>	<p>Zu berücksichtigen sind folgende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sind in der untersuchten Population viele Begleiterkrankungen oder Begleitsymptome zu erwarten? (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Diabetes mellitus)</li> <li>• Wenn ja, ist es zu erwarten, dass diese Begleiterkrankungen und –symptome medikamentös oder anderweitig behandelt werden?</li> <li>• Sind unerwünschte Interaktionen mit den Prüftherapien zu befürchten, die ggf. die Patientensicherheit gefährden?</li> <li>• Ist es denkbar, dass die Begleittherapien einen Einfluss auf die wesentlichen Zielkriterien haben, und dadurch die Aussagekraft der Studie gefährden könnten (Verzerrung)?</li> </ul> <p>Für die Planung adäquater Qualitätssicherungsmaßnahmen sollte auch die Zeitskala potentieller Interaktionen in Betracht gezogen werden.</p>
<p><b>P7</b> Wird mindestens ein Medikament geprüft, zu welchem trotz Zulassung nur limitierte Kenntnisse zur Sicherheit vorliegen?</p>	<p>Dies könnte z.B. der Fall sein, wenn das Medikament erst vor kurzem zugelassen wurde. Die Möglichkeit des Auftretens unerwarteter Nebenwirkungen ist im Vergleich zur Standard-Versorgung einzuschätzen.</p>
<p><b>P8</b> Bestehen sonstige Risiken durch die Prüftherapien, die bisher noch nicht berücksichtigt wurden?</p>	<p>Die Risiken sind immer in Relation zur Standard-Versorgung in der untersuchten Indikation einzuschätzen.</p>
<b>Studienbedingte Prozeduren</b>	
<p><b>P9</b> Besteht eine zusätzliche Gefährdung durch studienbedingte Maßnahmen (außer der Prüftherapie)?</p>	<p>Dies könnten z.B. diagnostische Maßnahmen sein, die ausschließlich studienbedingt zusätzlich zur Standard-Versorgung erfolgen.</p> <p>Für die Planung adäquater Qualitätssicherungsmaßnahmen sollte auch die Zeitskala potentieller Interaktionen in Betracht gezogen werden.</p>
<p><b>P10</b> Ist die prüfplangemäße Durchführung von Studientherapie und Diagnostik vor Ort ungewöhnlich und komplex?</p>	<p>Zu analysieren ist, ob die prüfplangemäße Durchführung von Studientherapie und Diagnostik vor Ort kompliziert <u>und gleichzeitig</u> im Vergleich zu den Vorgehensweisen in der Standard-Versorgung der untersuchten Indikation ungewöhnlich ist z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mehrere unterschiedliche Therapieabschnitte,</li> <li>- Kombinationen unterschiedlicher Therapiebausteine,</li> <li>- viele Visiten, kompliziertes, von der Standard-Versorgung abweichendes diagnostisches Vorgehen,</li> <li>- Entscheidungsbäume</li> </ul> <p>Ist die Standard-Versorgung bereits kompliziert in der Durchführung (Onkologie!) und ist das Studiendesign an die Vorgehensweisen in der Standard-Versorgung eng angelehnt,</p>

Indikator	Rationale und Erklärung
-----------	-------------------------

ist es als nicht ungewöhnlich zu werten!

Weitere Verzerrungs- und Varianzquellen
---

<p><b>P11</b> Besteht die Gefahr einer zufälligen oder absichtlichen Entblindung vor Ort?</p>	<p>z.B. durch Messung eines Laborwerts im lokalen Labor Die Auswirkung einer nicht medizinisch gerechtfertigten Entblindung auf die Aussagekraft der Studie ist einzuschätzen.</p>
<p><b>P12</b> Besteht die Gefahr von (informativen) Withdrawals oder Drop-outs?</p>	<p>Ist zu erwarten, dass Patienten aufgrund eines besonders guten (oder besonders schlechten) Therapieansprechens die Therapie oder die Nachbeobachtung vorzeitig abbrechen? Falls dies der Fall ist, und in der Studie Wirksamkeitsunterschiede aufgedeckt werden sollen, könnten sich diese so genannten informativen Studienabbrecher verzerrend auf die Studienergebnisse auswirken.</p>
<p><b>P13</b> Bestehen Verzerrungs- oder Varianzquellen bzgl. des primären Zielkriteriums?</p>	<p>Dies könnte z.B. vorliegen, wenn die Studie nicht randomisiert oder nicht verblindet durchgeführt wird, und gleichzeitig ein „weiches“ primäres Zielkriterium erhoben wird (d.h. schwer objektivierbares, nicht standardisiertes Zielkriterium)</p>
<p><b>P14</b> Gibt es potentielle Abweichungen vom Prüfplan, die als besonders problematisch für die Patientensicherheit und/oder die Aussagekraft der Studie einzuschätzen sind?</p>	<p>Dazu können gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung und Applikation des Prüfprodukts oder des Therapieschemas (Dosisänderungen, Weglassen einzelner Bestandteile, Abweichungen vom zeitlichen Applikationsschema)</li> <li>• Begleittherapien (indizierte nicht durchgeführt, verbotene durchgeführt, klinisch indizierte mit Einfluss auf die Zielparameter nicht berichtet)</li> <li>• Diagnostische Maßnahmen nicht, technisch nicht adäquat oder nicht zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt</li> <li>• Visiten nicht oder nicht zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt</li> <li>• Notwendiges Material (z.B. Patientenausweis, Tagebuch) nicht oder fehlerhaft ausgehändigt und/oder ggf. fehlerhaft geführt</li> </ul>

### 2.2.2 Indikatoren für Robustheit

Die folgenden Indikatoren zeigen eine Robustheit der Studie gegenüber Problemen in der Durchführung der Studie sowie in der Erhebung des primären Zielkriteriums an. Treffen diese Indikatoren zu, dann ist von einer geringeren Gefährdung für die Validität der Daten auszugehen.

Indikator	Rationale und Erklärung
-----------	-------------------------

<p><b>R1</b> Wird ein „hartes“ primäres Zielkriterium untersucht?</p>	<p>d.h. ist das Zielkriterium objektiv und/oder standardisiert erhebbar, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod,</li> <li>- Schlaganfall,</li> <li>- Titer,</li> <li>- definierte Laborwerte,</li> <li>- primäres Zielkriterium wird ausschließlich durch ein Referenzgremium erhoben</li> </ul>
---	---

Indikator	Rationale und Erklärung
	<p>Gibt es mehrere gleichberechtigte primäre Zielkriterien, muss o.g. Voraussetzung für alle Zielkriterien gleichermaßen erfüllt sein.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien werden nicht berücksichtigt.</p>
<p><b>R2</b> Ist die Durchführung von Studientherapie und Diagnostik vor Ort sehr einfach?</p>	<p>Sehr einfaches Studiendesign könnte z.B. vorliegen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- einmaliger Gabe der Prüfmedikation / der Prüftherapie,</li> <li>- sehr kurzer Nachbeobachtung</li> <li>- geringem Dokumentationsumfang</li> </ul>

### 2.3 Klassifizierung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort

Für das Monitoring vor Ort werden drei Klassen vorgeschlagen, die sich im Monitoring-Umfang (d.h. dem Anteil von Patienten und Prüfzentren, die monitoriert werden) und in der Mindesthäufigkeit von Besuchen vor Ort unterscheiden. Die Monitoring-Strategien werden im Detail im nächsten Abschnitt beschrieben.

Die Klassifizierung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort ergibt sich aus der Risiko-Analyse der klinischen Prüfung. Dabei werden die folgenden Komponenten berücksichtigt:

- (1) das ermittelte Gefährdungsrisiko relativ zur Standard-Versorgung,
- (2) die als kritisch eingestuften patientenbezogenen Indikatoren, die zudem durch Monitoring vor Ort kontrolliert werden können sowie
- (3) die Indikatoren für Robustheit.

Die zentrenbezogenen Indikatoren bedingen Maßnahmen und Aufgaben des Monitorings vor Ort, die bei den Besuchen zu erfüllen sind (siehe Abschnitt 2.4). Da es sich aber um zentrumsbezogene und nicht um patientenbezogene Aufgaben handelt, spielen diese Indikatoren keine Rolle bei der Bestimmung des benötigten Monitoring-Umfangs, sondern müssen insbesondere bezüglich der zu planenden Dauer der einzelnen Monitoringbesuche berücksichtigt werden.

Die folgende Tabelle beschreibt den Vorschlag für die Einteilung klinischer Prüfungen bzgl. ihres Bedarfs an Monitoring vor Ort.

Gefährdungsrisiko der therapeutischen Intervention ist	Monitoringklasse	
<b>vergleichbar</b> zur Standard-Versorgung	<p style="text-align: center;"><b>K3</b></p> Falls 1) kein patientenbezogener Indikator vorliegt, der ein Risiko für die GCP-Ziele anzeigt <u>oder</u> die vorliegenden patientenbezogenen Indikatoren, die Risiken für die GCP-Ziele anzeigen, durch andere Qualitätssicherungsmaßnahmen als Monitoring vor Ort ausreichend kontrolliert werden  <u>und</u> 2) mindestens ein Indikator für Robustheit der Studie zutrifft	<p style="text-align: center;"><b>K2</b></p> In allen anderen Fällen
<b>potenziell erhöht</b> im Vergleich zur Standard-Versorgung	<p style="text-align: center;"><b>K2</b></p> In allen anderen Fällen	<p style="text-align: center;"><b>K1</b></p> Falls mindestens ein patientenbezogener Indikator vorliegt, <ul style="list-style-type: none"> <li>- der ein Risiko für die GCP-Ziele anzeigt <u>und</u></li> <li>- der durch Monitoring zu kontrollieren ist</li> </ul>
<b>potenziell deutlich erhöht</b> im Vergleich zur Standard-Versorgung	<p style="text-align: center;"><b>K2</b></p> Falls 1) kein patientenbezogener Indikator vorliegt, der ein Risiko für die GCP-Ziele anzeigt <u>oder</u> die vorliegenden patientenbezogenen Indikatoren, die Risiken für die GCP-Ziele anzeigen, durch andere Qualitätssicherungsmaßnahmen als Monitoring vor Ort ausreichend kontrolliert werden  <u>und</u> 2) mindestens ein Indikator für Robustheit der Studie zutrifft	<p style="text-align: center;"><b>K1</b></p> In allen anderen Fällen

## 2.4 Zentrenbezogene Indikatoren

Die folgende Liste betrachtet weitere Indikatoren, die für Qualitätssicherungsmaßnahmen auf Ebene der Prüfzentren relevant sind. Diese sind für die Ermittlung der Monitoring-Klasse nicht relevant, müssen aber bei der Definition des Aufgabenkatalogs der Monitore berücksichtigt werden.

Indikator	Rationale und Erklärung
<b>Lokale Voraussetzungen</b>	
<b>Z1</b> Gibt es technische Voraussetzungen in den Prüfzentren, die unbedingt erfüllt sein müssen?	z.B. Zugang zu diagnostischen Geräten, Kühlschrank, Zentrifuge, Notfallausrüstung Es sollte analysiert werden, ob diese technischen Voraussetzungen so essentiell sind, dass bei Nichterfüllung tatsächlich das Risiko einer Gefährdung der GCP-Ziele besteht.
<b>Z2</b> Gibt es personelle Voraussetzungen in den Prüfzentren, die unbedingt erfüllt sein müssen?	z.B. Zugang zu bestimmten Konsiliardiensten, studienspezifische Kenntnisse oder Schulungsnachweise Es sollte analysiert werden, ob diese personellen Voraussetzungen so essentiell sind, dass bei Nichterfüllung tatsächlich das Risiko einer Gefährdung der GCP-Ziele besteht. Dies könnte z.B. der Fall sein, wenn die Erhebung des primären Zielkriteriums eine Schulung voraussetzt.
<b>Prüfprodukt</b>	
<b>Z3</b> Gibt es Lagerungsbedingungen für das Prüfprodukt, die unbedingt eingehalten werden müssen?	Dieses Kriterium ist nur zu berücksichtigen bei Prüfmedikamenten, die nicht im Rahmen der Standard-Versorgung verabreicht werden. Es sollte analysiert werden, ob im Falle der Nicht-Einhaltung der Vorgaben zur Lagerung tatsächlich das Risiko einer Gefährdung der GCP-Ziele besteht.
<b>Z4</b> Gibt es Dokumentationspflichten für das Prüfprodukt, die unbedingt eingehalten werden müssen?	z.B. nach dem Betäubungsmittelgesetz Dieses Kriterium ist nur zu berücksichtigen bei Prüfmedikamenten, die nicht im Rahmen der Standard-Versorgung verabreicht werden. Sollten z.B. besondere gesetzlich vorgegebene Dokumentationsverpflichtungen bestehen, so sind hierfür Qualitätssicherungsmaßnahmen zu ergreifen.
<b>Materialproben</b>	
<b>Z5</b> Gibt es Transport- und Lagerungsbedingungen für Materialproben, die unbedingt eingehalten werden müssen?	Hierbei sind nur Proben zu berücksichtigen, die für das primäre Zielkriterium bzw. für Sicherheitsanalysen notwendig sind. Proben, die im Rahmen von Begleitforschung erhoben werden, sind hier nicht gemeint. (Für Begleitforschungsprojekte sind ggf. eigene Qualitätssicherungsmaßnahmen zu planen. Diese sind aber nicht Gegenstand dieses Papiers.) Es ist zudem zu berücksichtigen, wie kritisch sich eine etwaige Falschbehandlung der Proben auswirkt.
<b>Verzerrungs- und Varianzquellen</b>	
<b>Z6</b> Ist die Studie randomisiert, aber nicht verblindet und findet die Randomisation vor Ort statt?	Falls in der Studie aus logistischen und finanziellen Gründen keine zentrale Randomisation möglich, und die Studie nicht verblindet ist, muss eine sorgfältige Kontrolle der Randomisationsdurchführung in den Prüfzentren erfolgen.

### 3 Risiko-adaptierte Strategien für das Monitoring vor Ort

Unser Vorschlag für das risiko-adaptierte Monitoring beruht auf folgenden Prinzipien:

- Fokussierung des Monitorings auf diejenigen Studiendaten und -informationen, die für die Beurteilung von Patientenschutz, -sicherheit, -rechte sowie für die Beantwortung der primären und sekundären Studienfragen unbedingt notwendig sind (im Folgenden als „**Eckdaten**“ bezeichnet)
- Bestimmung des Monitoring-Umfangs und der Mindesthäufigkeit der Besuche vor Ort in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Risiko-Analyse der klinischen Prüfung
- Bestimmung der Aufgaben des Monitors für die Besuche vor Ort unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Risiko-Analyse der klinischen Prüfung
- Zeitnahe zentrale Überwachung des Verlaufs der klinischen Prüfung (durch Datenmanagement und ggf. andere Maßnahmen), mit der Möglichkeit zusätzliche vor Ort Besuche auszulösen, falls Unregelmäßigkeiten festgestellt werden (im Folgenden als problemorientiertes Monitoring bezeichnet)
- In den Monitoring-Klassen K2 und K3 muss gewährleistet werden, dass die CRFs zeitnah per Post an die Studienzentrale gesandt werden, da sonst keine zeitnahe Überwachung des Studienverlaufs möglich ist. Um dies zu gewährleisten, muss ein Mahnprozess für ausstehende Dokumentation etabliert werden. Ein Mahnwesen muss auch im Falle des Einsatzes von remote data entry (RDE) etabliert werden.
- Schulung der Monitore im Hinblick auf die wesentlichen Aspekte, die sich aus der Risiko-Analyse der Studie ergeben haben

Die klinischen Prüfungen werden anhand ihres Risikoprofils in die 3 Monitoring-Klassen K1-K3 eingeteilt. Die Vorgaben für das geplante Monitoring (im Folgenden als Basismonitoring bezeichnet) in den 3 Klassen unterscheiden sich bzgl.

- ihres Umfangs
  - Anteil der Patienten, deren Eckdaten zu 100% monitoriert werden,
  - sowie Anteil der Patienten, die voll monitoriert werden,
- dem Anteil an zu monitorierenden Prüfzentren und
- in der Mindesthäufigkeit der Besuche vor Ort.

Das Basismonitoring in den 3 Monitoringklassen wird im Folgenden im Detail beschrieben.

Unabhängig von der Art des Basismonitorings ist ein unplanmäßiger Besuch in einem Prüfzentrum durchzuführen, wenn Probleme oder Unstimmigkeiten beim zentralen Monitoring bzw. Datenmanagement aufgefallen sind, oder wenn ein Betrugsverdacht vorliegt. Dieses so genannte problemorientierte Monitoring wird in Abschnitt 3.5 näher beschrieben.

#### 3.1 Festlegung der zu überwachenden Eckdaten

Bei den so genannten Eckdaten handelt es sich um diejenigen Studiendaten und -informationen, die für die Beurteilung von Patientenschutz, -sicherheit, -rechte sowie für die Beantwortung der primären und sekundären Studienfragen unbedingt notwendig sind.

Zu den Eckdaten gehören immer:

- **Existenz** des Studienteilnehmers  
Es wird geprüft, ob der Studienteilnehmer in der Patientenidentifikationsliste verzeichnet ist, und ob eine Patientenakte zu diesem Eintrag existiert.
- **Einwilligungserklärung**  
Es wird geprüft, ob diese vorhanden ist und korrekt, vollständig und zeitgerecht ausgefüllt wurde.
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**  
Es wird überprüft, ob alle in der Patientenakte vermerkten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse korrekt und vollständig dokumentiert wurden und entsprechend der Vorgaben im Prüfplan gemeldet wurden. Umgekehrt wird geprüft, ob zu allen gemeldeten SUEs die entsprechenden Quelldaten existieren.

Weiterhin gehören folgende Punkte immer zu den Eckdaten, müssen aber entsprechend Prüfplan im Monitoring-Manual spezifiziert werden:

- **Ein- und Ausschlusskriterien**

Ein- und Ausschlusskriterien sollten im Allgemeinen so gewählt sein, dass sie entweder direkte Relevanz für Sicherheit und Wirksamkeit der Studieninterventionen, oder Relevanz für die statistische Aussagekraft der klinischen Prüfung haben. Daher sollten in der Regel alle Ein- und Ausschlusskriterien als Eckdaten betrachtet werden. Studienspezifisch ist es jedoch denkbar, ausgewählte Ein- und Ausschlusskriterien nicht zu den Eckdaten zu zählen, falls die obige Beschreibung nicht zutrifft.

- **Applikation und Dosierung** des Prüfprodukts bzw. der Prüftherapie

- **Primäres Zielkriterium**

Der oder die primäre(n) Zielkriterien der klinischen Prüfung werden einem Quelldatenabgleich unterzogen. Dies gilt, sofern diese(r) Parameter vor Ort im Prüfzentrum erhoben wurde(n), und nicht ausschließlich zentral durch ein Referenzgremium oder eine Referenzeinrichtung. Im Falle einer ausschließlichen Referenzbegutachtung wird nur geprüft, ob das notwendige Material oder die notwendigen Informationen weitergeleitet wurden.

Zusätzlich können studienspezifisch weitere Daten und Informationen zu den Eckdaten gezählt werden. Sie ergeben sich aus der spezifischen Risikoeinschätzung der Studie. Dazu zählen z.B.:

- **Unerwünschte Ereignisse (UEs):** Bei klinischen Prüfungen mit **Wirkstoffen**, deren **Sicherheitsprofil (im untersuchten Indikationsgebiet) wenig bekannt** ist, sollten **UEs** in jedem Fall als Eckdaten gewertet werden.
- Wesentliche **sekundäre Zielkriterien** (sofern vor Ort erhoben)
- ggf. weitere Aspekte, die sich aufgrund der Risiko-Analyse bei den **patientenbezogenen Indikatoren** ergeben haben

**CAVE:** Es sollten nur diejenigen Daten und Informationen zusätzlich als Eckdaten betrachtet werden, die entscheidenden Einfluss auf die Patientensicherheit oder auf die Aussagekraft der klinischen Prüfung haben. Dies erfordert eine sorgfältige Analyse im Vorhinein.

### 3.2 Planung des Monitorings

In der Planungsphase erfolgt:

- Risiko-Analyse der klinischen Prüfung (in der Regel schon bei Erstellung des Prüfplans!)
- Klassifizierung der klinischen Prüfung bzgl. des Bedarfs an Monitoring vor Ort
- Festlegung der studienspezifischen Eckdaten
- Erstellung des Monitoring-Plans für Visitenhäufigkeit und -dauer. Bei der Abschätzung der Dauer des Monitorings müssen berücksichtigt werden:
  - o Parameter, die einen Einfluss auf die Dauer des Monitorings für einen einzelnen Patienten haben (z.B. Umfang der Eckdaten, Anzahl und Art der Ein- und Ausschlusskriterien, erwartete Anzahl an unerwünschten Ereignissen wegen der Grunderkrankung oder wegen Komorbidität)
  - o Weitere Aufgaben, die vor Ort durchzuführen sind; diese ergeben sich aus der Analyse der zentrenbezogenen Indikatoren
  - o Art der Datenerhebung (Datenerhebung mit remote data entry kann das Monitoring vor Ort ggf. vereinfachen).
- Festlegung von Verfahrensweisen zur Reaktion auf und Nachverfolgung von Problemen, die bei den Monitoring-Besuchen vor Ort festgestellt werden und in den Monitoring-Berichten beschrieben werden
- Erstellung eines ausführlichen Monitoring-Manuals<sup>2</sup>

Im Monitoring-Manual ist neben der Beschreibung der Monitoring-Maßnahmen auch die Verfahrensweise der Stichprobenziehung für Patienten und ggf. Prüfzentren zu erläutern.
- Studienspezifische Schulung der eingesetzten Monitore

---

<sup>2</sup> Im Rahmen des TMF-Projekts „SOPs für klinische Studien“ wurde eine SOP zur Erstellung von Monitoring-Manualen erarbeitet; diese wird als Basis verwendet.

Bei der Durchführung von Monitoring Besuchen vor Ort sollten studienspezifische Schulungen im Sinne einer präventiven Maßnahme gleichrangig zu den Kontroll- und Überwachungsmaßnahmen wahrgenommen werden. Hierbei ist die Initiierungsvisite als wesentliches Instrument im Hinblick auf eine prüfplankonforme Durchführung unerlässlich, und darf zumindest in den Klassen K2-K3 nicht durch initiale Prüfertreffen oder ähnliche Maßnahmen ersetzt werden.

Studienpezifische Schulungen im Sinne einer präventiven Maßnahme sind ein ganz wesentliches Element des adaptierten Monitorings. Die Monitore müssen darauf achten, dass der Kenntnisstand des Studienpersonals in den Prüfzentren bzgl. der Studie und ihrer Durchführung immer hinreichend gut ist.

### 3.3 Monitoring-Klasse K1

In die Monitoring-Klasse K1 fallen klinische Prüfungen, in welchen ein hohes Risiko einer Gefährdung der GCP-Ziele besteht. Daher schlagen wir für diese Monitoring-Klasse eine intensive Strategie vor.

Wichtig: Angaben zur Häufigkeit sind Mindestangaben, die Frequenz und jeweilige Dauer der Besuche wird studienspezifisch geplant und richtet sich nach dem Aufgabenkatalog, der beim Monitoring abgearbeitet werden muss, unter Berücksichtigung der Rekrutierungsgeschwindigkeit des jeweiligen Prüfzentrums.

<b>Vorbesuch (pre-study visit)</b>	<b>Obligatorisch</b>  <u>Aufgaben des Monitors</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erklärung der Studiendurchführung</li> <li>- Prüfung der personellen, technischen und logistischen Voraussetzungen des Zentrums</li> <li>- Abklären, ob das Zentrum tatsächlich an einer Studienteilnahme interessiert ist</li> </ul> <u>Ausnahme:</u> Bei Prüfzentren, die aufgrund von (zeitnah) durchgeführten klinischen Prüfungen bekannt sind, kann der Vorbesuch entfallen.
<b>Initiierungsbesuch</b>	<b>Obligatorisch</b>  <u>Aufgaben des Monitors</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schulung zur Studiendurchführung, mit besonderem Fokus auf kritische Aspekte bei Prozeduren, Sicherheitsbelangen, rechtlichen Belangen</li> <li>- Erklärung der Studienmaterialien</li> <li>- Prüfung, ob alle Voraussetzungen (regulatorisch, technisch, logistisch) für den Studienbeginn vorliegen</li> <li>- Aufbau eines persönlichen Kontakts</li> </ul>
<b>Erste Visite</b>	<b>Nach Einschluss des 1. Patienten</b>  <u>Aufgaben des Monitors</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100% Quelldatenabgleich (source data verification, SDV) aller vorliegenden Daten des eingeschlossenen Patienten</li> <li>- Durchführung der Aufgaben, die sich aufgrund der Risikoanalyse der zentrenbezogenen Indikatoren ergeben haben</li> <li>- Falls Probleme entdeckt werden: Rückkopplung an das lokale Studienteam, und ggf. erneute spezifische Schulung</li> <li>- Aktualisierung des Prüfarztdorders</li> <li>- Information und Schulung zu Prüfplanamendments und sonstige Änderungen (bei Bedarf)</li> </ul>
<b>Weitere Visiten</b>	<u>Häufigkeit</u> <b>In der Regel mindestens sechsmal jährlich</b> (ca. alle 8 Wochen) Die Häufigkeit der Besuche muss so geplant werden, dass bei gegebener Rekrutierung des Prüfzentrums der vorgegebene Monitoring-Umfang erreicht wird. Besuche in der vorgegebenen Mindesthäufigkeit finden statt, solange Patienten im Prüfzentrum in der Studie sind.



	<p><u>Überprüfung der Eckdaten</u>  <b>100% der Eckdaten bei 100% der Patienten</b></p> <p><u>Überprüfung weiterer Daten</u>  Ab dem studienspezifisch zu definierenden frühest möglichen Zeitpunkt werden mindestens 10%, bzw. je nach Patientenzahl mindestens ein Patient ausgewählt und es wird ein 100% Quelldatenvergleich durchgeführt. Die Auswahl der Patienten erfolgt durch die Studienzentrale. Patienten, die einmal für die vollständige Überprüfung der Daten ausgewählt wurden, werden bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h. bei folgenden Visiten weiter zu 100% kontrolliert. Sollte ein ausgewählter Patient frühzeitig ausscheiden (Drop-out), wird ein weiterer Patient ausgewählt und dem 100% SDV unterzogen. Falls der Monitor bei der stichprobenartigen Kontrolle der weiteren Daten Probleme feststellt, sollte flexibel reagiert und der Anteil an voll zu kontrollierenden Patienten erhöht werden. (Wenn ein Zentrum nur einen Patienten rekrutiert hat, wird dieser voll kontrolliert)</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SDV in der vorgegebenen Tiefe (Eckdaten, weitere Daten)</li> <li>- Durchführung der Aufgaben, die sich aufgrund der Risikoanalyse der zentrenbezogenen Indikatoren ergeben haben</li> <li>- Falls Probleme entdeckt werden: Rückkopplung an das lokale Studienteam, und ggf. erneute spezifische Schulung</li> <li>- Aktualisierung des Prüfarztdröners</li> <li>- Information und Schulung zu Prüfplanamendments und sonstige Änderungen (bei Bedarf)</li> </ul>
<b>Weitere Kontakte</b>	Zusätzliche Kontakte per Telefon und/oder E-Mail finden <b>bei Bedarf</b> statt.
<b>Abschluss-visite</b>	<p><b>Obligatorisch</b></p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durchführung aller noch ausstehenden geplanten Monitoring-Aufgaben</li> <li>- Klärung offener Queris</li> <li>- Ggf. Einsammeln nicht verbrauchter Prüfmedikation</li> <li>- Unterstützung bei der Archivierung</li> </ul>

### 3.4 Monitoring-Klasse K2

In der Klasse K2 ist das Risiko der Gefährdung der GCP-Ziele niedriger als in der Klasse K1, daher ist die vorgeschlagene Monitoring-Strategie weniger intensiv. Zusätzlich wird in der Klasse K2 berücksichtigt, dass die Qualität der Prüfzentren ein wesentlicher Parameter für die Einhaltung der GCP-Ziele ist. Dazu gehört, wie erfahren das Studienteam des Prüfzentrums bzgl. klinischer Prüfungen ist, wie gut die Kenntnisse der GCP sind, wie viele personelle Ressourcen für die Studiendurchführung vorhanden sind, und wie korrekt das Personal arbeitet. Im Kontext nicht-kommerzieller Studien werden die Prüfzentren nur selten im Vorhinein so gut bekannt sein, dass eine Vorab-Einschätzung möglich ist. Daher ist in der Klasse K2 eine Differenzierung nach „Prüfzentrum mit Auffälligkeiten“ und „Prüfzentrum ohne Auffälligkeiten“ in Abhängigkeit von den Ergebnissen der ersten Visite und ggf. der Reevaluation in weiteren Visiten vorgesehen.

Wichtig: Angaben zur Häufigkeit sind Mindestangaben, die Frequenz und jeweilige Dauer der Besuche wird studienspezifisch geplant und richtet sich nach dem Aufgabenkatalog, der beim Monitoring abgearbeitet werden muss, unter Berücksichtigung der Rekrutierungsgeschwindigkeit des jeweiligen Prüfzentrums.

<b>Vorbesuch (pre-study visit)</b>	<p><b>Wird empfohlen</b>, kann aber durch Kontakt per Telefon oder anlässlich von Kongressen etc. sowie durch die Einholung von Qualifikationsunterlagen ersetzt werden.</p> <p>Bei Prüfzentren, mit welchen die Studienzentrale noch nicht im Rahmen von vorausgegangenen Studien zusammengearbeitet hat, wird ein Vorbesuch dringend empfohlen (Vermeidung von später nicht rekrutierenden Zentren, die dann vorzeitig geschlossen werden), falls logistisch/finanziell/politisch möglich.</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erklärung der Studiendurchführung</li> <li>- Prüfung der personellen, technischen und logistischen Voraussetzungen des Zentrums</li> <li>- Abklären, ob das Zentrum tatsächlich an einer Studienteilnahme interessiert ist</li> </ul>
<b>Initiierungsbesuch</b>	<p><b>Obligatorisch</b></p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schulung zur Studiendurchführung, mit besonderem Fokus auf kritische Aspekte bei Prozeduren, Sicherheitsbelangen, rechtlichen Belangen</li> <li>- Erklärung der Studienmaterialien</li> <li>- Prüfung, ob alle Voraussetzungen (regulatorisch, technisch, logistisch) für den Studienbeginn vorliegen</li> <li>- Aufbau eines persönlichen Kontakts</li> </ul> <p><u>Ausnahme</u></p> <p>Bei klinischen Prüfungen mit sehr vielen Prüfzentren (z.B. &gt; 30) und einer geringen erwarteten Patientenrekrutierung pro Prüfzentrum, wie dies im Falle seltener Erkrankung vorkommt, kann im Ausnahmefall die Initiierung anlässlich des Einschusses des 1. Patienten erfolgen (Richtwert: Verhältnis der Anzahl von Patienten zu der Anzahl von Prüfzentren <math>\leq 3</math>). Allerdings muss dann dafür gesorgt werden, dass alle für den Einschluss des ersten Patienten notwendigen Informationen und Materialien vorab im Prüfzentrum vorliegen.</p>
<b>Erste Visite</b>	<p><b>Nach Einschluss von 1-2 Patienten</b></p> <p>(Besuch nach dem ersten Patienten falls kein Initiierungsbesuch stattgefunden hat oder bei erwarteter niedriger Rekrutierungsfrequenz wegen seltener Erkrankung, sonst nach dem zweiten Patienten. Es sollte darauf geachtet werden, dass der Besuch nicht zu zeitig stattfindet, so dass anhand der vorhandenen Patienten bereits die GCP-Konformität des Zentrums eingeschätzt werden kann)</p> <p><u>Aufgaben des Monitors</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100% SDV aller vorliegenden Daten der ersten beiden Patienten sowie die Eckdaten aller weiteren zu dem Zeitpunkt evtl. bereits eingeschlossenen Patienten</li> <li>- Durchführung der Aufgaben, die sich aufgrund der Risikoanalyse der zentrenbezogenen Indikatoren ergeben haben</li> <li>- Falls Probleme entdeckt werden: Rückkopplung an das lokale Studienteam, und ggf. erneute spezifische Schulung</li> <li>- Aktualisierung des Prüfarztdorders</li> <li>- Information und Schulung zu Prüfplanamendments und sonstige Änderungen (bei Bedarf)</li> </ul> <p>Einschätzung, wie studien- und GCP-erfahren das Prüfzentrum ist, ob personelle Ressourcen für die Studiendurchführung vorhanden sind und ob die Studie belastbar sorgfältig durchgeführt werden kann (wenn ja: „Prüfzentrum ohne Auffälligkeiten“)</p>
<b>Weitere Visiten</b>	<p>Alle Prüfzentren werden regelmäßig besucht. Der Monitoring-Umfang (Anteil von Patienten mit 100% Überprüfung der Eckdaten) sowie die Mindest-Häufigkeit der Visiten erfolgt in Abhängigkeit davon, ob das Zentrum als „mit Auffälligkeiten“ bzw. „ohne Auffälligkeiten“ klassifiziert wurde.</p>

Die Häufigkeit der Besuche muss so geplant werden, dass bei gegebener Rekrutierung des Prüfzentrums der vorgegebene Monitoring-Umfang erreicht wird. Besuche in der vorgegebenen Mindesthäufigkeit finden statt, solange Patienten im Prüfzentrum in der Studie sind. Die Angabe zur Mindesthäufigkeit bezieht sich auf klinische Prüfungen mit einer Dauer von über 1 Jahr. Bei klinischen Prüfungen mit kürzerer Rekrutierungsdauer sind die Vorgaben entsprechend anzupassen.

Aufgaben des Monitors

- SDV im vorgegebenen Umfang (Eckdaten, weitere Daten)
- Durchführung der Aufgaben, die sich aufgrund der Risikoanalyse der zentren-bezogenen Indikatoren ergeben haben
- Falls Probleme entdeckt werden: Rückkopplung an das lokale Studienteam, und ggf. erneute spezifische Schulung
- Aktualisierung des Prüfarztdröners
- Information und Schulung zu Prüfplanamendments und sonstige Änderungen (bei Bedarf)

Es erfolgt jährlich eine erneute Einschätzung des Zentrums. Ändern sich in einem als „ohne Auffälligkeiten“ eingeschätzten Zentrum die Verantwortlichkeiten durch Personalwechsel der wesentlichen beteiligten Personen (Hauptprüfer, Study nurse), erfolgt die Einschätzung ggf. vorzeitig anlässlich des nächsten Besuchs.

**Prüfzentrum ohne Auffälligkeiten**

**Prüfzentrum mit Auffälligkeiten**

Häufigkeit

**In der Regel mindestens 1x jährlich**

Die Häufigkeit der Besuche muss so geplant werden, dass bei gegebener Rekrutierung des Prüfzentrums der vorgegebene Monitoring-Umfang erreicht wird. Besuche in der vorgegebenen Mindesthäufigkeit finden statt, solange Patienten im Prüfzentrum in der Studie sind.

Häufigkeit

**In der Regel mindestens 3x jährlich (alle 4 Monate)**

Die Häufigkeit der Besuche muss so geplant werden, dass bei gegebener Rekrutierung des Prüfzentrums der vorgegebene Monitoring-Umfang erreicht wird. Besuche in der vorgegebenen Mindesthäufigkeit finden statt, solange Patienten im Prüfzentrum in der Studie sind.

Überprüfung der Eckdaten

- **Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten**
- **100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 20% der Patienten des Prüfzentrums.**

(d.h. bei 1-5 Patienten im Zentrum wird 1 Patient ausgewählt, bei 6-10 Patienten im Prüfzentrum werden 2 Patienten ausgewählt etc.)

Die Auswahl der zu überprüfenden Patienten erfolgt durch die Studienzentrale. Ein Patient, der einmal für die vollständige Überprüfung der Eckdaten ausgewählt wurde, wird bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h. bei folgenden Visiten weiter kontrolliert.

Überprüfung der Eckdaten

- **Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten**
- **100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 50% der Patienten des Prüfzentrums.**

Die Auswahl der zu überprüfenden Patienten erfolgt durch die Studienzentrale. Ein Patient, der einmal für die vollständige Überprüfung der Eckdaten ausgewählt wurde, wird bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h. bei folgenden Visiten weiter kontrolliert.

Überprüfung weiterer Daten

Zum studienspezifisch zu definierenden frühest möglichen Zeitpunkt wird ein Patient aus der Stichprobe ausgewählt und es wird ein 100% Quelldatenvergleich durchgeführt. Ziel dieser Überprüfung ist es, etwaige systematische Probleme mit der Studien-

Überprüfung weiterer Daten

Zum studienspezifisch zu definierenden frühest möglichen Zeitpunkt wird ein Patient aus der Stichprobe ausgewählt und es wird ein 100% Quelldatenvergleich durchgeführt. Ziel dieser Überprüfung ist es, etwaige systematische Probleme mit der Studien-

	<p>durchführung im Prüfzentrum zu entdecken. Die Auswahl des Patienten erfolgt durch die Studienzentrale.</p> <p>Der Patient, der einmal für die vollständige Überprüfung der Daten ausgewählt wurde, wird bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h. bei folgenden Visiten weiter zu 100% kontrolliert. Sollte ein ausgewählter Patient frühzeitig ausscheiden (Drop-out), wird ein weiterer Patient ausgewählt und dem 100% SDV unterzogen.</p> <p>(Wenn ein Zentrum nur einen Patienten rekrutiert hat, wird dieser voll kontrolliert)</p>	<p>durchführung im Prüfzentrum zu entdecken. Die Auswahl des Patienten erfolgt durch die Studienzentrale.</p> <p>Der Patient, der einmal für die vollständige Überprüfung der Daten ausgewählt wurde, wird bis zum Abschluss weiter verfolgt, d.h. bei folgenden Visiten weiter zu 100% kontrolliert. Sollte ein ausgewählter Patient frühzeitig ausscheiden (Drop-out), wird ein weiterer Patient ausgewählt und dem 100% SDV unterzogen.</p> <p>(Wenn ein Zentrum nur einen Patienten rekrutiert hat, wird dieser voll kontrolliert)</p>
<b>Weitere Kontakte</b>	Zusätzliche Kontakte per Telefon und/oder E-Mail finden <b>mindestens alle 8 Wochen, als strukturiertes Interview</b> statt.	
<b>Abschlussvisite</b>	Bei Bedarf in denjenigen Prüfzentren, in welchen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- geplante Monitoring-Aufgaben noch ausstehend sind (aufgrund des Aufgabenkatalogs, der sich aus der Risikoanalyse ergeben hat) oder</li> <li>- offene Queries zu klären sind</li> </ul>	

### 3.5 Monitoring-Klasse K3

In der Klasse K3 wird ein sehr geringes Gefährdungsrisiko gesehen. Daher beschränkt sich das Monitoring vor Ort auf stichprobenartige Besuche. In anderen europäischen Ländern (z.B. Großbritannien – bei Förderung durch das MRC; paneuropäische Studien der EORTC) wird bei klinischen Prüfungen dieser Art auf Monitoring vor Ort teilweise gänzlich verzichtet. Allerdings haben sowohl das MRC als auch die EORTC Programme zur Qualitätssicherung etabliert, die unter anderem auch die Durchführung von Audits in den Prüfzentren vorsehen. In Deutschland existieren bisher keine derartigen Qualitätssicherungsprogramme. Daher kann auf ein zumindest stichprobenartiges vor Ort Monitoring auch in der Klasse K3 nicht völlig verzichtet werden.

<b>Vorbesuch (pre-study visit)</b>	<b>Entfällt</b>
<b>Initiierungsbesuch</b>	<p><b>Kann durch Prüfertreffen</b> und detaillierte schriftliche Anleitungen <b>ersetzt werden</b>, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei versorgungsnahen Studien einer etablierten Studiengruppe mit bereits durchgeführten ähnlichen Studien im Indikationsgebiet</li> <li>- bei Studien mit sehr einfachem Design</li> </ul>
<b>Visiten</b>	Jedes Zentrum wird im Verlauf der klinischen Prüfung mindestens einmal besucht. Die Reihenfolge der besuchten Prüfzentren wird per Losverfahren durch die Studienzentrale bestimmt.
<b>Überprüfung der Eckdaten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten</b></li> <li>- <b>100% der weiteren Eckdaten</b> (soweit zum Zeitpunkt des Besuchs vorhanden) <b>bei mindestens 20% der Patienten des Prüfzentrums.</b> (d.h. bei 1-5 Patienten im Zentrum wird 1 Patient ausgewählt, bei 6-10 Patienten im Prüfzentrum werden 2 Patienten ausgewählt etc.)</li> </ul> <p>Die Auswahl der zu überprüfenden Patienten erfolgt durch die Studienzentrale.</p>
<b>Weitere Kontakte</b>	Zusätzliche Kontakte per Telefon und/oder E-Mail finden <b>bei Bedarf</b> statt.
<b>Abschlussvisite</b>	<b>Entfällt</b>

### 3.6 Problemorientiertes Monitoring

Bei klinischen Prüfungen der Klasse K2-K3, bei denen ein adaptiertes, im Vergleich zum in der Industrie üblichen Vorgehen reduziertes Monitoring vor Ort wie oben beschrieben stattfindet, muss dafür gesorgt werden, dass zeitnah eingegriffen werden kann, falls sich in einzelnen Prüfzentren Probleme zeigen oder solche vermutet werden. Dies setzt eine zeitnahe zentrale Überwachung der Studiendurchführung und der Dokumentation voraus, und damit effiziente Maßnahmen im Datenmanagement und zentralen Monitoring. Für die Analyse möglicher Probleme oder Unregelmäßigkeiten sollten nach Möglichkeit Methoden des statistischen Monitorings Anwendung finden (z.B. multivariate Untersuchung von möglichen Ausreißern, auffällige Datenmuster, bevorzugte Ziffernfolgen, Häufung von Werten in der Nähe definierter Grenzwerte usw. siehe z.B. Al-Marzouki et al BMJ 2005, Buyse et al Stat Med 1999). Bei klinischen Prüfungen, in welchen papierbasiert dokumentiert wird, muss die rechtzeitige Einsendung der CRFs per Post an die Studienzentrale vorgesehen werden, sowie ein Mahnwesen für ausstehende Dokumentation.

Ein strukturiertes Interview bei regelmäßigen Telefonkontakten kann zusätzliche Hinweise auf Probleme im Zentrum geben. Folgende Fragen sind vorstellbar:

- Studienpersonal: Gab es in der Zwischenzeit Wechsel beim Personal oder bei der Aufgabenverteilung? Besteht Schulungsbedarf? (Ggf. Kontakt mit weiterem Studienpersonal aufnehmen)
- Aktueller Zentrumsstatus: eingeschlossene / abgebrochene / abgeschlossene Patienten
- Geplante Patienten: ggf. Screeningliste schicken lassen bzw. besprechen (inkl. Gründe für „Nichtpassen“)
- Probleme: aktuelle zentrumsspezifische Probleme erfragen; ggf. gezielte Fragen nach Problemen, die in anderen Zentren oder generell im Rahmen der Studie aufgetreten sind.
- Gezielte studienspezifische Nachfragen: Bedarf oder Fragen zum Studienmaterial, Vorkommen von (S)UEs, Fragen zur Studiendokumentation.

Sobald in einem Prüfzentrum Probleme oder Unregelmäßigkeiten festgestellt werden, die eine vorher studienspezifisch definierte Toleranzgrenze überschreiten, wird zeitnah ein außerordentlicher Monitoring-Besuch in diesem Zentrum durchgeführt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die Kriterien, die einen Monitor-Besuch auslösen, relativ eng formuliert werden, damit nicht zu viele außerplanmäßige Besuche notwendig werden.

Probleme oder Unregelmäßigkeiten können z.B. sein:

- Relevante Abweichungen von der prüfplangemäßen Therapie und/oder Diagnostik ohne im CRF dokumentierte medizinische Notwendigkeit bei mehreren Patienten (z.B. Dosis zu niedrig / zu hoch, Therapiedauer zu kurz, unerlaubte Begleitmedikation, notwendige Diagnostik / Befunderhebung nicht durchgeführt, Therapiekomponenten weggelassen; Kriterien und Anzahl der Patienten sind studienspezifisch im Vorfeld zu definieren)
- Vorkommen von SUEs im Vergleich mit anderen Prüfzentren auffällig niedriger / höher, SUEs regelmäßig zu spät oder unvollständig gemeldet
- Vermuteter Betrug
- Verdacht auf grobe Unregelmäßigkeiten, die sich telefonisch nicht klären lassen

In der Klasse K3 werden die Prüfzentren im Rahmen des Basismonitorings nur einmalig im Verlauf besucht, wobei die Reihenfolge zufällig bestimmt wird. Daher sollten hier weitere Kriterien für die Auslösung eines außerplanmäßigen Monitoring-Besuchs in Betracht gezogen werden:

- Ausstehende studienspezifische Dokumentation (>50% der erwarteten) trotz zweifacher Mahnung
- Inkonsistenzen und/oder unplausible Daten im Vergleich mit anderen Prüfzentren auffällig erhöht
- Falls bei E/A Kriterien Grenzwerte für bestimmte Laborwerte definiert sind, und sich in dem Prüfzentrum Werte im Grenzbereich zum Einschlusszeitpunkt häufen
- Rückfragen aus dem Datenmanagement nicht beantwortet

Beim problemorientierten Monitoringbesuch erfolgt die Klärung der offenen Probleme, bis zu 100% SDV aller studienspezifisch relevanten Daten aller Patienten des Prüfzentrums (Anteil ist im Monitoring-Manual zu spezifizieren) sowie eine Schulung des Personals zum Prüfplan und zu den Durchführungsmodalitäten.

### 3.7 Übersicht über die vorgeschlagenen Monitoring-Strategien

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Basismonitoring in den 3 Monitoringklassen im Vergleich. Hinzu kommen ggf. problemorientierte Besuche (siehe Abschnitt 3.6)

	<b>K1</b>	<b>K2</b>		<b>K3</b>
<b>Vorbesuch</b>	Obligatorisch	Empfohlen Kann durch Telefonkontakt + Einholung von Qualifikationsunterlagen ersetzt werden		Entfällt
<b>Initiierung</b>	Obligatorisch	Obligatorisch (Ausnahme: seltene Erkrankungen – hier kann die Initiierung anlässlich der Rekrutierung des 1. Patienten erfolgen)		Kann durch Prüfer-treffen und detail-lierte schriftliche Anleitungen ersetzt werden
<b>Erste Visite</b>	Nach Einschluss des 1. Patienten	Nach Einschluss von 1-2 Patienten Als Ergebnis der ersten Visite Einteilung der Prüfzentren in „ohne Auffälligkeiten“ und „mit Auffälligkeiten“		Entfällt
<b>Weitere Visiten</b>	Die Angaben zur Häufigkeit sind Mindestangaben, die Frequenz und jeweilige Dauer der Besuche wird studienspezifisch geplant und richtet sich nach dem Aufgabenkatalog, der beim Monitoring abgearbeitet werden muss, unter Berücksichtigung der Rekrutierungsgeschwindigkeit des jeweiligen Prüfzentrums.			
<b>Häufigkeit</b>	In Abhängigkeit von Rekrutierung und Aufgabenkatalog (i.d.R. mindestens 6x jährlich)	<b>Prüfzentrum ohne Auffälligkeiten</b> In Abhängigkeit von Rekrutierung und Aufgabenkatalog (i.d.R. mindestens 1x jährlich) Jährlich Reevaluation und ggf. Wechsel zu „mit Auffälligkeiten“	<b>Prüfzentrum mit Auffälligkeiten</b> In Abhängigkeit von Rekrutierung und Aufgabenkatalog (i.d.R. mindestens 3x jährlich) Jährlich Reevaluation und ggf. Wechsel zu „ohne Auffälligkeiten“	Mindestens ein Besuch pro Prüfzentrum im Studienverlauf (Reihenfolge zufällig)
<b>Überprüfung der Eckdaten</b>	100% der Eckdaten bei 100% der Patienten des Prüfzentrums	- Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten, - 100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 20% der Patienten des Prüfzentrums	- Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten, - 100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 50% der Patienten des Prüfzentrums	- Existenz und Einwilligung bei 100% der Patienten, - 100% der weiteren Eckdaten bei mindestens 20% der Patienten des Prüfzentrums (soweit zum Zeitpunkt des Besuchs verfügbar)
<b>Überprüfung weiterer Daten</b>	Mindestens bei 10% der Patienten des Prüfzentrums, (mindestens ein Patient) 100% Quelldatenvergleich	Bei einem Patienten aus der Stichprobe des Prüfzentrums wird ein 100% Quelldatenvergleich durchgeführt (zur Entdeckung etwaiger systematischer Fehler)		Keine
<b>Weitere Kontakte</b>	Bei Bedarf	Mindestens alle 8 Wochen, als strukturiertes Interview		Bei Bedarf
<b>Abschluss-visite</b>	Obligatorisch	Bei Bedarf, falls noch ausstehende Monitoring-Aufgaben oder zu klärende Queries		Entfällt