

Monitoring

Maarten Venema, Clinical Research Monitor NKI / AVL



1

Inhoud presentatie

- Wat is monitoring?
- Hoe ziet de dagelijkse praktijk eruit?
- Actuele discussie rondom monitoring



2

Wat is monitoring?

Het bewaken van de **voortgang** van klinisch onderzoek en de **vastlegging** hiervan, conform:

- Protocol
- Standaard Werkvoorschriften (SOP's)
- Good Clinical Practice (GCP)
- Relevante wettelijke vereisten (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), privacywetgeving, declaration of Helsinki)

3

Wat is het doel van monitoring?

Controleren of

- Rechten en welzijn van proefpersonen worden beschermd;
- Gegevens uit onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig zijn en dat zij verifieerbaar zijn in de brondocumenten.

4

Dagelijkse praktijk

Aanlooffase

1. Protocolreview
2. eCRF review
3. Opstellen monitorplan met visitevoorstel (a.d.h.v. NFU-richtlijn kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek)

Grootte van kans/ Mate van schade	Lichte schade	Matige schade	Ernstige schade
Kleine kans	Verwaarloosbaar risico	Verwaarloosbaar risico	Matig risico
Matige kans	Verwaarloosbaar risico	Matig risico	Hoog risico
Grote kans	Matig risico	Hoog risico	Hoog risico

Tabel 1: Risicomatrix (Zie H4 Risico & Onderzoek)

5

Dagelijkse praktijk

Actie	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen-, Medische hulpmiddelen- en Voedingsonderzoek		
Monitoring frequentie	<p>Monocenter onderzoek: Minimaal 1 on-site visite gedurende het onderzoek¹³.</p> <p>Multicenter onderzoek: Minimaal 1 on-site visite in het coördinerend centrum gedurende het onderzoek + 1 keer centralized¹⁴ monitoring per deelnemend centrum gedurende het onderzoek¹³.</p>	Per centrum jaarlijks minimaal 1 on-site visite ¹³ .	Per centrum jaarlijks minimaal 2 visites (waarvan jaarlijks in ieder geval 1 on-site visite per centrum) ¹³ .	Per centrum jaarlijks minimaal 3 visites (waarvan jaarlijks in ieder geval 2 on-site visites per centrum) ¹³ .

Fictieve studie:

- medium risk studie
- 15 deelnemende sites
- 100 pt benodigd
- 4 jaar inclusie + 2 jaar follow-up

NFU richtlijn: 15 sites x 6 jaar x 2 visites per jaar = **180 visites (!)**

6

Dagelijkse praktijk

Site Initiation Visit

- Doel? Lokaal studieteam trainen op studie en opstart Investigator Site File (ISF)
- Wie? Vanuit de sponsor: hoofdonderzoeker van de sponsor, projectmanager, monitor
- Wanneer? Eenmalig voordat de studie officieel van start gaat bij de betreffende site



7

Dagelijkse praktijk

Voorbereiden monitorvisite

- Checklist maken
- eCRF check (Is het eCRF voldoende ingevuld? + overleg met Centraal Datamanager)
- Patiëntselectie (random, of op basis van **bevindingen** of **Serious Adverse Events**)



8

Dagelijkse praktijk

Site Monitoring Visit

- Checken Informed consents
- Essentiële documenten (Investigator Site File)
- Checken in- en exclusiecriteria
- Source Data Verification (SDV) en Protocol compliance
- Serious Adverse Events (SAE)
- Drug accountability (apothekbezoek)
- Laboratoriumbezoek
- Nabespreking met lokale PI / verpleegkundig specialist / trial coordinator

Schriftelijke rapportage aan sponsor en site



9

Dagelijkse praktijk

Close-out visit

- | | |
|------------|---|
| - Doel? | Alle openstaande query's oplossen, zorgen dat de studiedocumentatie compleet is, voorbereiden archivering van studiemappen. |
| - Wie? | Monitor |
| - Wanneer? | Eenmalig bij studiesluiting |



10

Actuele discussie rondom monitoring

COMMENTARY



Good Clinical Trials by removing defensive interpretation of Good Clinical Practice guidelines

Jonas M. den Heijer^{1,2} | Jules A. A. C. Heuberger^{1,2} | Hemme Hijma^{1,2} |
Annelieke C. Kruithof^{1,2} | Jeroen van Smeden^{1,2} | Geert Jan Groeneveld^{1,2} |
Jacobus Burggraaf^{1,2} | Adam Cohen^{1,2}

¹Clinical Pharmacology, Centre for Human Drug Research, Leiden, The Netherlands

²Clinical Pharmacology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Regeldruk frustreert medisch-wetenschappelijk onderzoek

Werkgroep Ontregel het Onderzoek: een initiatief van de werkvloer

4 reacties



<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/regeldruk-frustreert-medisch-wetenschappelijk-onderzoek.htm>

11

In het Nederlandstalige artikel wordt het volgende voorbeeld geschetst:

- Laagrisico-trial
- Studie-opzet waarbij 1 extra echo wordt gemaakt → Dit geeft de studie het stempel 'WMO-plichtig'

Benodigheden voor deze eenvoudige studie:

- 6 maanden durend indieningsproces
- 200 pagina's tellende *Trial Master File*
- 10 pagina's lange *Patient Information Folder* met lange, uitgebreide juridische teksten met betrekking tot gegevensverwerking en de verzekering van de proefpersoon
- Kostbare monitoring van deze studie.

Als reactie hierop: Werkgroep 'Ontregel het Onderzoek' opgestart.

12

17. Check the bottles, again (5.18.4c)

For drug accountability, the monitor wanted to check all used study medication materials. This meant counting approximately 2.200 empty bottles in one trial and 1.800 empty bottles and 550 empty blister strips in another trial.

20. Explaining the protocol to the author (5.18.4g)

In order for the monitor to “ensure” the investigator is informed about the trial, a site initiation visit is often performed, for which CROs often have developed standardized procedures. In the majority of studies we perform, we, as investigator, draft the protocol. Nevertheless, the monitor needs to “explain” the protocol to the investigator, often including a GCP course [...], including videos about how to correct data with a black pen.

Vragen / Discussie