

PRÜFSTRATEGIE FÜR EINEN MONITORINGBESUCH EINER KLINISCHEN PRÜFUNG IN EINEM AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUT (CRO)

EINLEITUNG

Bei einem Kurzaudit reicht die Zeit für ein komplettes Monitoring in der Regel nicht aus. Damit dennoch ein möglichst repräsentativer Gesamteindruck über die Studienqualität entsteht, wird dem Monitor des Sponsors bzw. der Qualitätssicherungseinheit die folgende Prüfstrategie empfohlen.

ÜBERPRÜFUNG EINER STUDIE



Wählen Sie eine Studie aus, an der ein besonderes Interesse seitens des Sponsors besteht.

Prüf-Nr.:		Prüfpräparat (Ch.-Bez.):	
Kurtitel der Studie:			
Monitor:			
Name und Adresse des Leiters der klinischen Prüfung:			

Prüfen Sie anhand der nachstehenden Checkliste, ob die formalen Voraussetzungen für die Durchführung einer Studie erfüllt sind.

	Ja	Nein	NZ	Bericht
Prüfplan unterschrieben und vollständig				
Amendments sind unterschrieben				
Erklärung des Leiters der klinischen Prüfung				
Curriculum vitae des Leiters der klinischen Prüfung				
Einverständniserklärung des Leiters				
Versicherungsbescheinigung				
Meldung an die Versicherung				
Votum der Ethikkommission				
Hinterlegung beim BGA				
Meldung an die Landesüberwachungsbehörde				
Meldung des Prüfarztes an die Landesüberwachungsbehörde				

Bitte Zutreffendes ankreuzen. Felder, in denen **nein** oder **NZ (nicht zutreffend)** angekreuzt werden, unter **Bericht** mit einer Fußnote versehen, und die festgestellte Unterlassung näher erläutern.

Anmerkungen zur Checkliste:

Der klinischen Prüfung muß ein **Prüfplan** zugrundeliegen, der dem Prüfziel in vollem Umfang gerecht wird und dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand entspricht (vgl. § 40 Abs. 1, Nr. 7a AMG). Dieser sollte sich an der Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln orientieren. Zum Prüfplan sind neben dem Studienprotokoll, die Datenbögen und der Randomisierungsplan sowie andere relevante Prüfungsunterlagen zu zählen.

Vor Prüfbeginn muß eine unterschriebene persönliche **Erklärung des Leiters der klinischen Prüfung** vorliegen, aus der die Qualifikation nach dem Arzneimittelgesetz hervorgeht.

Aus der unterschriebenen **Einverständniserklärung des Leiters der klinischen Prüfung** muß hervorgehen, daß dem Leiter der Prüfung alle Details des Prüfplans gemäß AMG bekannt sind, die Einwilligung und Aufklärung nach AMG erfolgt, der Prüfplan eingehalten wird und die Prüfbögen vollständig ausgefüllt werden.

Die **Einverständniserklärung der Patienten/Probanden** zur Teilnahme an der klinischen Prüfung bedarf der Unterschrift des Patienten/Probanden und des Prüfarztes.

Dem Leiter der klinischen Prüfung ist zu bescheinigen, daß eine **Probandenversicherung** für die Prüfung abgeschlossen wurde.

Vor Prüfbeginn muß ein Beleg der **Meldung der Probandenversicherung** an die Versicherungsgesellschaft vorliegen.

Aus der Nutzen-Risiko-Bewertung muß die ethische und die medizinisch-wissenschaftliche Berechtigung nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand hervorgehen. Es ist das Votum einer **Ethikkommission** vorzulegen.

Hinterlegung beim BGA. Bei Prüfungen der Phase I - III ist beim BGA der wissenschaftliche Erkenntnisstand nach § 40 Abs. 1, Nr. 6 AMG zu hinterlegen. Die Hinterlegungs-Nr. ist in der Checkliste der SOP einzutragen.

Die **Meldung erfolgt an die Gesundheitsbehörde** (Landesüberwachungsbehörde) des zuständigen Bundeslandes.

- a) Prüfpräparat (Darreichungsform)
- b) Wirkstoff des Prüfpräparates
- c) Anwendungsbereich
- d) Name, Fachrichtung und Anschrift des Leiters der klinischen Prüfung
- e) Hinterlegungs-nr. (bei Phase I - III) Zulassungs-nr. oder Registriernr. (bei Phase IV)

Meldung des Prüfarztes an die Landesüberwachungsbehörde. Der Prüfarzt meldet die Prüfung der zuständigen Landesbehörde, sofern die Prüfung außerhalb Hamburgs stattfindet. Der Monitor erhält eine Kopie der Meldung.



Sind die vor Beginn einer Studie zu erfüllenden formalen Voraussetzungen erfüllt?

Nein: Überprüfen Sie ggf. weitere Studien anhand der Checkliste.

Ja: Fahren Sie fort.



Liegen für alle Patienten/Probanden Karteikarten, Einverständniserklärungen und Case Reports vor?

Nein: Überprüfen Sie ggf. weitere Studien.

Ja: Fahren Sie fort.




Überzeugen Sie sich, daß die Patientennamen richtig codiert wurden und räumen Sie alle Zweifel bezüglich der Existenz und Identität eines Probanden/Patienten aus.

Ist die Dokumentation überzeugend?

Nein: Überprüfen Sie ggf. weitere Studien.

Ja: Fahren Sie fort.


 Falls Sie bisher eine der Fragen mit Nein beantworten mußten, sind grundsätzliche Zweifel an der Qualität der Studie und möglicherweise am Prüfinstitut angebracht. Überprüfen Sie die Prüfeinrichtung anhand der **GLP-Audit-Checkliste**.

Wenn Sie die Fragen mit Ja beantwortet haben, wählen Sie einen Probanden bzw. Patienten exemplarisch aus und fahren fort.

Ausgewählt wurde(n) der (die) Proband(en)/Patient(en) mit der Code Nr.:


--	--	--	--	--	--

ÜBERPRÜFUNG EINES PROBANDEN

 Erfüllt der ausgewählte Proband/Patient **alle** Einschlußkriterien?


Nein: Überprüfen Sie diesbezüglich alle anderen Probanden/Patienten der Studie.

Ja: Fahren Sie fort.

 Erfüllt der ausgewählte Proband/Patient **ein** Ausschlußkriterium?


Ja: Überprüfen Sie diesbezüglich alle anderen Probanden/Patienten der Studie.

Nein: Fahren Sie fort.

 Sind alle Rubriken des Case Report ausgefüllt?


Nein bzw. mehr als 3% nicht ausgefüllt: Überprüfen Sie diesbezüglich die anderen Case Reports der Studie.

Ja bzw. weniger als 3% nicht ausgefüllt: Fahren Sie fort.

 Haben der Leiter der Klinischen Prüfung und der Prüfarzt an allen dafür vorgesehenen Stellen den Case Report unterschrieben?


Nein bzw. zu weniger als 97%: Überprüfen Sie die anderen Case Reports der Studie.

Ja bzw. zu mehr als 97%: Fahren Sie fort.

 Wurden klinisch-chemische Daten der Voruntersuchung aus den Originalbefunden fehlerhaft oder unvollständig in den Case Report übertragen?

Ja bzw. zu mehr als 3%: Überprüfen Sie die anderen Case Reports der Studie.

Nein bzw. zu weniger als 3%: Fahren Sie fort.

 Wurden klinische Zielparameter (z.B. EKG oder Blutdruck bei Herzkreislaufmitteln) aus Originalbefunden unzutreffend übertragen?

Ja: Überprüfen Sie die anderen Case Reports der Studie.

Nein: Fahren Sie fort.

ÜBERPRÜFUNG DES PRÜFBERICHTES



Stimmen alle für den Probanden/Patienten berichteten (Analysen-) Werte für die Zielparameter mit dem Dateieingabeprotokoll und mit den Rohdaten überein?

Nein: Überprüfen Sie die Daten weiterer Probanden/Patienten.

Ja: Fahren Sie fort.

ÜBERPRÜFUNG VON QUELLDATEN



Überprüfen Sie an von Ihnen ausgewählten Meßwerten für den zuvor ausgewählten Probanden/Patienten, ob die Eichkurve richtig berechnet wurde, die mitgeführten Qualitätskontrollen in Grenzen liegen und ob die Meßwerte der Zielparameter richtig berechnet und übertragen wurden. Die Qualität der Dokumentation der Rohdaten läßt oft schon Rückschlüsse auf die Qualität der Analytik zu.



Werden die Proben nach einem einheitlichen vorher in einer SOP festgelegten Aufarbeitungsplan gemessen (z.B. Standardkurve, 10 Proben, Qualitätskontrollproben, weitere Proben usw.) so daß keine Manipulation an den Daten möglich ist?

Nein: Lassen Sie sich vom Prüfleiter nachweisen, daß eine Verfälschung von Meßergebnissen ausgeschlossen ist.

Ja: Fahren Sie fort.



Entsprechen die Meßprotokolle (z.B. RIA-Counterausdrucke oder Chromatogramme) in Nummerierung, Uhrzeit und Reihenfolge dem Aufarbeitungsplan bzw. kann ausgeschlossen werden, daß unliebsame Meßwerte nicht berichtet werden?

Nein Überprüfen Sie weitere Meßprotokolle.

Ja Fahren Sie fort.



Wurden alle in einer Sequenz gemessenen Proben berichtet bzw. durch Anmerkungen auf den Rohdatenprotokollen vermerkt, warum bestimmte Meßwerte nicht ausgewertet werden können?

Nein: Lassen Sie sich erläutern nach welchen Kriterien entschieden wird, ob Werte akzeptiert werden. Überprüfen Sie, ob die Entscheidungskriterien in SOP's festgelegt sind und ob grundsätzlich nach ihnen vorgegangen wird. Prüfen Sie weitere Meßprotokolle.

Ja: Fahren Sie fort.



Wurden alle in einer Sequenz mitgeführten Qualitätskontrollen berichtet?

Nein: Überzeugen Sie sich davon, daß die Qualitätskontrollen aus rational überprüfbareren Gründen nicht berichtet wurden und nicht unterschlagen wurden, um ein geschöntes Bild von der Qualität der Analytik zu entwerfen.


Ja: Fahren Sie fort.



Wurde die Eichkurve richtig berechnet?


Nein: Überprüfen Sie die Eichkurven anderer Sequenzen.

Ja: Fahren Sie fort.

 Wurden alle Analysenwerte zutreffend berechnet?

Nein: Überprüfen Sie weitere Analysendaten, bis Sie überzeugt sind, daß die Fehlerquote nicht mehr als 2% beträgt.


Ja: Fahren Sie fort.


 Wurden Probanden/Patienten-Proben und mitgeführte Qualitätskontrollproben nach dem gleichen Modus ausgewertet bzw. die Qualitätskontrollwerte die Qualität der Analytik widerspiegeln?

Nein: Verlangen Sie eine Nachbesserung im Abschlußbericht. Überprüfen Sie, ob die Qualität der Analytik danach noch der Spezifikation im Validierungsbericht entspricht.

Ja: Fahren Sie fort.

ÜBERPRÜFUNG DER QUALITÄTSSICHERUNG


 Lassen Sie sich vom Leiter der Qualitätssicherung das Qualitätssicherungskonzept erläutern. Überzeugen Sie sich davon, daß für die von der Qualitätssicherung berichteten Inspektionen Protokolle vorliegen. Der Inhalt der Protokolle ist vertraulich; versuchen Sie jedoch, sich davon zu überzeugen, daß zu den von der Qualitätssicherungseinheit berichteten Daten Protokolle bzw. Berichte an das Management angefertigt und archiviert wurden. Überzeugen Sie sich davon, daß für die im Prüfplan beschriebenen Arbeiten Standardarbeitsanweisungen vorliegen.

 Liegen zu den **von Ihnen** bezeichneten studienrelevanten Arbeiten Standardarbeitsanweisungen vor ?

Nein: Wenn mehrere SOP's nicht vorliegen, überprüfen Sie die Ausstattung mit SOP's anhand der **GLP-AUDIT-CHECKLISTE**.

Ja: Fahren Sie fort.

ÜBERPRÜFUNG DER ARCHIVIERUNG

 Überprüfen Sie anhand der Standard Arbeitsanweisung für die Archivierung, ob der Studienordner vollständig ist. Überzeugen Sie sich davon, daß die Serum- oder Plasmaproben der Probanden in Übereinstimmung mit der SOP beschriftet wurden. Lassen Sie sich die gelagerten Seren des von Ihnen ausgesuchten Probanden zeigen. Wenn Sie Zweifel an der Identifikation der Proben haben, lassen Sie sich die Proben aller Probanden zeigen.

F:\QMH\IQ\KLIFO\KLIFO\MON08_5.DOC