

Het opstellen van een Monitoring Plan

Een handleiding

Dit document is ontwikkeld binnen DORP als onderdeel van de DORP Monitoring Toolkit



Opgesteld door:
DORP Monitoring expert team
Auteur: Else Meijer, NKI-AvL

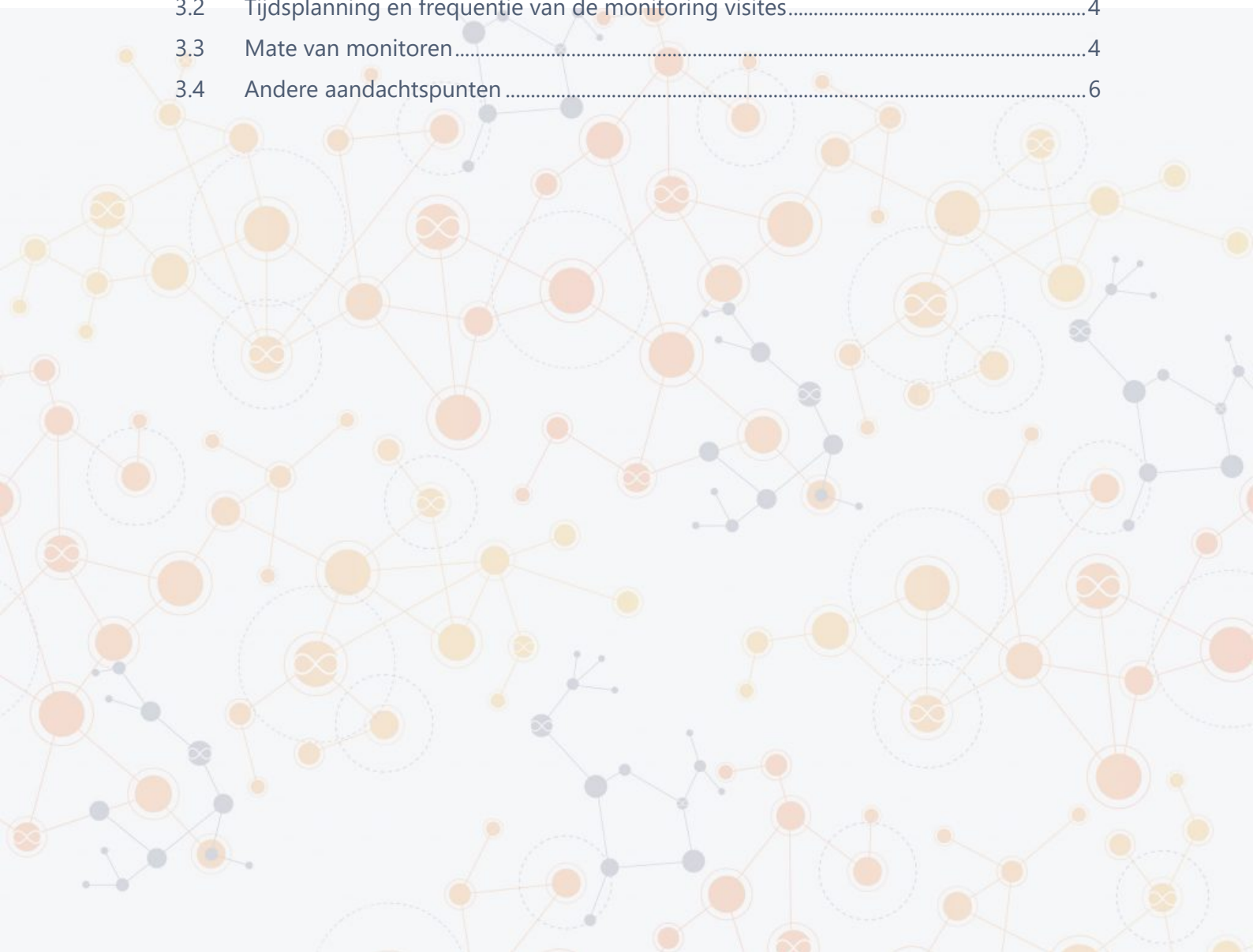
De volgende partijen (in alfabetische volgorde)
hebben bijgedragen aan dit document:
BOOG, Erasmus MC, HOVON, IKNL, NKI-AvL, RadboudUMC,

Proclaimer

De informatie in dit document is met de grootst mogelijke zorg en aandacht samengesteld door experts uit verschillende disciplines en samengebracht en ter beschikking gesteld vanuit DORP. Bij het samenstellen van de informatie is gebruik gemaakt van verschillende bronnen. Er is rekening gehouden met de op het moment van plaatsen geldende wet- en regelgeving en ethische kaders, en de interpretatie daarvan door de personen en/of organisaties die bijdragen aan DORP. We doen ons uiterste best om alle informatie juist en volledig weer te geven. Komt u desondanks toch iets tegen dat niet correct is of verouderd, dan stellen wij uw reactie bijzonder op prijs.

Inhoud

1	Inleiding.....	3
2	Procedures voor het opstellen van het monitoring plan.....	3
3	Inhoud van het monitor plan	3
3.1	Algemeen.....	4
3.2	Tijdsplanning en frequentie van de monitoring visites.....	4
3.3	Mate van monitoren.....	4
3.4	Andere aandachtspunten	6



1 Inleiding

Voor elke te monitoren studie wordt een Monitoring Plan (MP) opgesteld dat gericht is op de bescherming van de proefpersoon en de integriteit van de data.

De mate en aard van monitoring hangt af van de risicoclassificatie van het onderzoek, dat voorafgaand aan de studie wordt bepaald door de sponsor door middel van lokale procedure geldend in het ziekenhuis. Aan de hand van de tabel "Richtlijn NFU voor reguliere monitoring visites in relatie tot het ingeschatte risico van het onderzoek" wordt de intensiteit van monitoring vastgesteld en in het MP vastgelegd.

Elk datacentrum/trialbureau heeft zijn eigen procedures rondom monitoring. Dit document beschrijft in algemene termen aan waaraan te denken bij het opstellen van een monitoring plan.

2 Procedures voor het opstellen van het monitoring plan

De CRM/CRA schrijft een eerste concept versie van het MP aan de hand van de template. Het MP wordt rondgestuurd en/of besproken in een intakegesprek. Na finalisering wordt het MP minimaal getekend door CRM/CRA en de centrale hoofdonderzoeker/sponsor en het getekende origineel wordt bewaard in de studie-specifieke Trial Master File (TMF). Monitoring activiteiten worden pas gestart nadat het MP is goedgekeurd en getekend.

Wanneer afspraken voor monitoring worden gewijzigd, bijvoorbeeld naar aanleiding van bevindingen tijdens de studie, een amendement van het protocol of op basis van veranderingen in het risico van de studie, wordt het MP aangepast en wordt de nieuwe versie opnieuw goedgekeurd door de centrale hoofdonderzoeker/sponsor (als eindverantwoordelijke voor de studie).

3 Inhoud van het monitor plan

Het MP is een overeenkomst tussen de centrale hoofdonderzoeker/sponsor en de CRA/CRM. Het plan wordt geschreven voor een specifieke studie en beschrijft hoe, wat en wanneer de monitor tijdens de studie zal monitoren. Het document draagt bij aan een consistente werkwijze tijdens de monitoring visites. Dit geldt zeker als er meerdere CRAs/CRMs toegewezen zijn aan een studie.

In de volgende paragrafen worden de onderdelen en elementen benoemd die in het MP moeten worden opgenomen.

3.1 Algemeen

- Doel van het monitor plan: welke monitoring activiteiten worden door de CRM/CRA gedaan of is CRM/CRA aanwezig (selectie, initiatie, monitoring, close out) en welke SOPs zijn van toepassing.
- Wie gaat het monitoren uitvoeren: qualified CRM/CRA toegewezen door de sponsor,
- Samenvatting van de studie*: protocol titel/versie, METC nr./ABR/EudraCT nr, risicoclassificatie, opdrachtgever/sponsor, centrale hoofdonderzoeker PI, deelnemende sites (single- of multi-center), verwachte aantal patiënten, studieduur (of geplande start/eind datum), database voor randomisatie/registratie/e-CRF, studie rationale (objectives en endpoints) en study design
- Betrokken partijen: trialcoördinator, centraal data management, lokaal data management

**Informatie die tijdens de studie kan veranderen, zoals bijvoorbeeld studieduur (geplande start/einddatum) mag ook weggelaten worden om veelvuldig herzien te voorkomen.*

3.2 Tijdsplanning en frequentie van de monitoring visites

Hier wordt vermeld welke visites er wanneer gedaan worden op de onderzoekslocatie(s):

- Selectie visite: Wie gaat deze doen en wanneer en hoe. Studie-specifieke procedures anders dan in SOP toevoegen.
- Initiatie visite: Wie gaat deze doen en wanneer en hoe. Studie-specifieke procedures anders dan in SOP toevoegen.
- Monitoring visite: Wanneer vinden de monitoring visites plaats (na xx patiënten/maanden) en totaal aantal visites per studie/site. Beschrijf hier ook remote/centraal monitoring activiteiten
NFU: X of meer visites per jaar per centrum (waarvan in ieder geval x on-site visites). Afhankelijk van de inclusie snelheid, duur van het onderzoek, aantal onderzoeksdeelnemers en eerder geobserveerde deviaties kunnen er meer visites plaatsvinden.
- Close out visite: Wie gaat deze doen en wanneer en hoe en wat (per telefoon, administratieve close-out of on-site). Studie-specifieke procedures anders dan in SOP toevoegen.

3.3 Mate van monitoren

Gebaseerd op de vastgestelde "cruciale data en processen" en de risicoclassificatie van de studie, wordt beschreven welk percentage proefpersonen en welke data/processen/documenten gemonitord zullen worden.

- Source Data Verificatie en Source Data Review: Hier wordt de mate van de SDV en SDR beschreven (minimaal het primaire eindpunt en door de hoofdonderzoeker gedefinieerde belangrijke variabelen die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid van de proefpersoon en kwaliteit van het onderzoek).
NFU: Verificatie van minimaal x % van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum

- Er wordt een lijst gemaakt van deze “cruciale data” die minimaal gecheckt moeten worden in het eCRF en het EPD.
- Informed Consent Formulier en proces: Hier wordt beschreven van welke % patiënten de aanwezigheid van een correct getekend ICF en het informed consent proces op site gemonitord zullen worden.
NFU: Controle op aanwezigheid van minimaal x % getekende ICFs en het volledige IC proces van minimaal x % van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers. Navragen IC proces.
- In- en exclusie criteria: Hier wordt beschreven welke in- en exclusie criteria per patiënt zullen worden gecontroleerd (indien niet allemaal).
NFU: Verificatie van minimaal x % van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.
- SAEs/SUSARs: Hier wordt beschreven hoe en welke SAEs/SUSARs gecontroleerd zullen worden op correcte en tijdige rapportage.
NFU: Onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs. Daarnaast controle van x% van de gerapporteerde SAEs/SUSARs
- Studiemedicatie (indien van toepassing): Hier wordt beschreven hoe vaak en wat de monitor controleert: ontvangst, houdbaarheid, opslag, uitgifte en retour gekomen en/of vernietigde studie medicatie.
NFU: Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen. Controleer of apotheek gecertificeerd is.
- Lichaamsmaterialen (indien van toepassing): Hier wordt vermeld of en welke check er gedaan wordt op de lichaamsmaterialen (zoals bloedmonsters en tumor weefsel): collectie, logistiek, verwerking, labelling, opslag (inclusief omstandigheden, temperatuur, vochtigheid), verschepping, lab accreditatie.
NFU: controleer of lab gecertificeerd is.
- Overige studie specifieke en niet routine-matige processen/procedures: Indien er overige studie-specifieke processen of niet routine-matige processen/procedures gecheckt moeten worden, dan worden deze hier genoemd/beschreven en geeft het monitoring plan uitleg over uit te voeren specifieke controles (wat, en x%).
NFU: Controleer inclusiesnelheid en uitval percentage. Controleer of instructies voor uitvoer van onderzoeksprocedures aanwezig zijn en of onderzoekspersoneel getraind is in het uitvoeren van onderzoeksprocedures. Controleer of onderzoeksdata verzameld wordt in een gevalideerde database. Verifieer of gebruikte apparatuur mits deze een functie hebben bij het bepalen van het primair eindpunt opgenomen zijn in het kwaliteitsborgingssysteem/programma.
- Study File: Hier wordt de controle van de essentiële documenten in de ISF/TMF beschreven.
NFU: aanwezigheid en volledigheid.

3.4 Andere aandachtspunten

Denk bij het opstellen van het monitor plan of er nog andere aspecten zijn waarvan het handig is om ze in het monitor plan te hebben gespecificeerd of die uitleg behoeven, die niet in een SOPs zijn gedocumenteerd of afwijken van de SOPs.

Voorbeelden:

- de manier waarop bevindingen/actie items/issues worden gerapporteerd en opgevolgd,
- de escalatie procedure (indien nodig),
- monitoring activiteiten die door een andere partij/site worden gedaan en dus niet onderdeel zijn van ingehuurde monitoring diensten