



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Monitoring, Audit, Inspektionen

Sabine Brett, Klinisches Monitoring
 Zentrum für Klinische Studien, Universität zu Lübeck
 sabine.brett@uni-luebeck.de
 Tel. 0172/7170566

IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Agenda

- **Monitoring**
 - Definitionen, Ziel/Zweck
 - Art und Umfang
 - Vorbereitung/Durchführung/Nachbereitung
 - Quelldatenvergleich
 - Remote Monitoring
- **Audit/ Inspektion**
 - Definitionen
 - Ablauf
 - Bewertung und häufige Mängel





UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Monitoring



IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Monitoring – Definition/ Zweck

Grundlage: ICH GCP E6 R3; 3.11.4 Monitoring

- To monitor (engl.) = überwachen = Qualitätskontrolle (durch Monitore und Datenmanagement)
- **Monitor** = qualifizierte Person & vom Sponsor beauftragt
- Zweck des Monitorings:
 - **Schutz der Studienteilnehmer:** Wahrung der Rechte und Wohlergehen der Studienteilnehmer
 - **Datenqualität:** genau, vollständig, verifizierbar anhand von Quelldaten
 - **Prüfplan- und Amendmentkonformität:** Prüfplan befolgt, Amendments umgesetzt
 - **Gesetzeskonformität:** Einhaltung von Richt- und Leitlinien der geltenden gesetzlichen Bestimmungen, der zugrunde liegenden SOPs
 - **Formale Voraussetzungen:** zu Beginn im jeweiligen Zentrum gegeben und weiterhin eingehalten
- **Risikobasiertes Monitoring:**
 - **Fokus auf kritische Prozesse und besondere Risiken für Patienten- und Datensicherheit**
 - Im Gegensatz zu 100 % Quelldatenabgleich bei allen Studienteilnehmern



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Monitoring – Art und Umfang



- Systematischer, priorisierter und risikobasierter Ansatz
 - Konzentration auf wichtige Prozesse und Daten, z.B. Sicherheitsdaten, Ein-/Ausschlusskriterien, primärer Endpunkt
- Mischung aus verschiedenen Monitoring-Arten:



**Am Prüfczentrum
(On-Site)**



Off-Site



**Remote
Daten-
/Dokumentenreview**



**Zentrales Monitoring:
Datenchecks/-analysen
Dokumentenreview**

- Definition im **Prüfplan**
- Detaillierte Beschreibung im **Monitoring Plan**

5

Grundlagenkurs AMG: Monitoring, Audits, Inspektionen | ZKS Lübeck | Sabine Brett | 07.05.2026

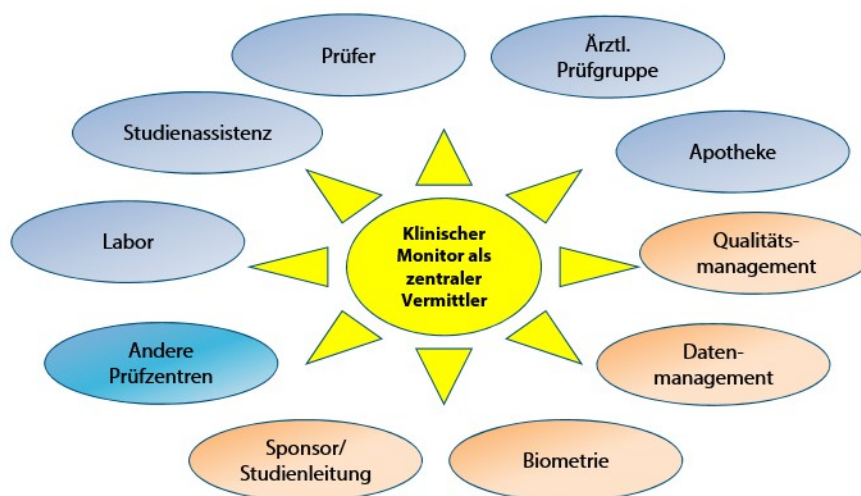
(ICH GCP E6 (R3))

IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

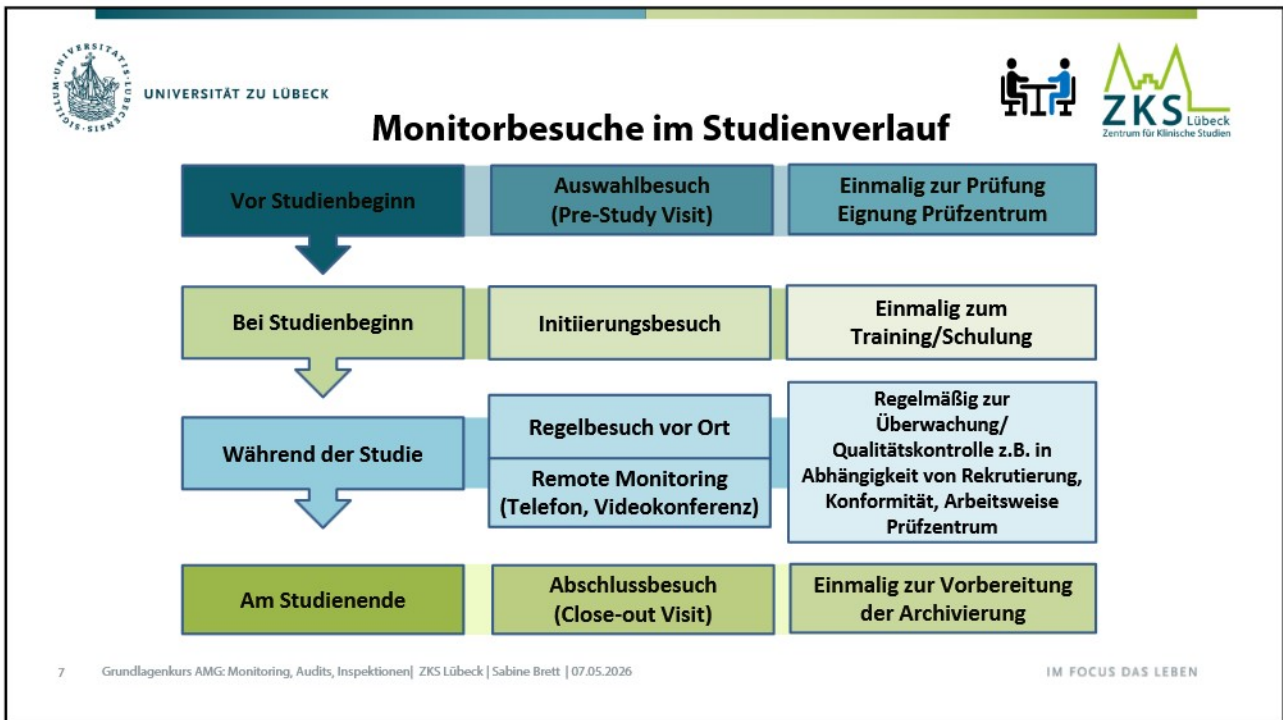
Monitor als Bindeglied



6

Grundlagenkurs AMG: Monitoring, Audits, Inspektionen | ZKS Lübeck | Sabine Brett | 07.05.2026

IM FOCUS DAS LEBEN



Aufgaben Monitoring

Initiierung/Training	Regelbesuch	Abschlussbesuch
Schulung Studienabläufe/ Prozesse/ Klärung Verantwortlichkeiten	Prüfen Einwilligungserklärungen	Finale Prüfung des ISF
Erklärung Prüfarztordner/ Ausfüllen Formulare	Einhaltung Vorgaben Studieneinschluss	Ggf. Quelldatenabgleich/Query Vollständigkeit (S)AE
Schulung Umgang mit Labormaterialien	Einhaltung Randomisierung	Ggf. Einsammeln/Einfrieren (e)CRF Seiten
Handhabung Prüfmedikation	Einhaltung Studienabläufe/Prozesse /Patientensicherheit	Rücknahme-/versand Prüfmedikation/Labormaterial
Umgang mit (e)CRF, ggf. weiterer Software	Korrekte Handhabung Prüfmedikation/ Laborproben	Hinweis auf Audits/Inspektionen
...	Quelldatenabgleich	Sicherstellung Archivierung
...

8 Grundlagenkurs AMG: Monitoring, Audits, Inspektionen | ZKS Lübeck | Sabine Brett | 07.05.2026 IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Vorbereitung Monitorbesuch am Prüfzentrum



**Dokumentation
komplettieren**



**Zeitplanung
Hauptprüfer,
Studienassistent
ggf. Apotheke**



**Arbeitsplatz
bereitstellen**



**Quelldaten,
Prüfarztordner,
Studienmaterial,
Prüfpräparate, etc. bereitstellen**



**Ggf. Quelldatenzugang
beantragen**



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Off-Site Monitoring/ Remoteverfahren

- **Kein Versand** an den Sponsor **oder Zeigen** von pseudonymisierten Quelldaten **in Videokamera**
- **Sonderregelung** im Rahmen von Pandemien:
 - **Separate Einwilligung** des Patienten und Meldung an Bundesoberbehörde und Ethikkommission notwendig, wenn Quelldaten in die Videokamera gehalten werden sollen
 - **Datenschutzgerecht geschützte** Videokonferenzsysteme



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Quelldaten/ Quelldokumente



Quelldaten sind alle **Original**aufzeichnungen, Befunde, Bildgebung, zertifizierte Kopien, usw. die für die **Rekonstruktion und Auswertung** der klinischen Prüfung erforderlich sind

- ursprüngliche Aufzeichnung/Dokumentation von Daten (gem. MBO §10)
- Studienspezifische Definition der Quelldaten durch Hauptprüfer
 - Vermeidung von unnötigen Übertragungsschritten! ICH GCP E6 (R3) – III - Annex 1 2.12.2
- Direkteinträge: **Selten** dürfen Daten direkt in den eCRF eingetragen werden, wenn diese Daten nur für die Studie erhoben werden (Def. im PPL)
- Bei elektronischen Quelldaten:
 - Ausdrücke aus Computersystemen als zertifizierte Kopien abzeichnen
 - Einrichten eines Monitorzugangs unter streng definierten Voraussetzungen
- Zugänglich für Monitore, Auditoren, Inspektoren



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Quelldatenvergleich/ Quelldatenreview I



Source Data Verification (SDV)	Source Data Review (SDR)
Prüfung der Quelldaten gegen die eCRF Eingaben und umgekehrt zur Bestätigung der korrekten Übertragung der erhobenen Daten von den Quelldaten in den eCRF.	Kontrolle der Quelldaten, um die Datenqualität, Einhaltung des Prüfplanes, Beteiligung des Prüfers und ordnungsgemäße Delegation sowie Einhaltung weiterer Studienprozesse (Guidelines, Manuals, etc.) festzustellen.

Definition SDV/SDR gemäß Definition Transcelerate Whitepaper (Transcelerate Risk-based Monitoring Technology Considerations Part 2) vom Dezember 2015:

Art und Umfang abhängig von der Risikoanalyse

(ICH GCP E6 (R3))



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Quelldatenvergleich/ Quelldatenreview II



Umfang Quelldatenabgleich/-review

- 100 % Überprüfung aller Studienteilnehmenden:
 - Unterzeichnete Einwilligungserklärungen **IMMER**
 - alle im eCRF eingetragenen Daten
- Oder: Festlegung auf Basis Risikoanalyse des Sponsors:
 - Nur ausgewählte Studienteilnehmende (z. B. 20%)
 - 100 % aller Daten
 - Kerndatenprüfung bei allen Patienten
 - ausgewählte Parameter, die für die Studie von besonderer Bedeutung sind, werden verifiziert, z.B. primärer Endpunkt
 - Kerndatenprüfung bei einer Stichprobe

(ICH GCP E6 (R3))



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Quelldaten



Wichtig für das Prüfzentrum:

Festgestellte Mängel müssen bei nicht überprüften Daten vom Prüfzentrum eigenständig kontrolliert und korrigiert werden.





UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Verantwortung des Hauptprüfers



- **Übereinstimmung** von Quelldaten mit eingetragenen Daten im (e)CRF
 - **Überprüfung** der im eCRF eingetragenen Daten in regelmäßigen Abständen
 - Begründung von **Unstimmigkeiten**
- Kann an qualifiziertes Personal **delegiert** werden: Eintrag in Delegation- und Training-Log!
- Einhaltung **Datenschutz**
- Bei Nutzung von **elektronischen** Systemen/Krankenakten ist auf Zugangskontrolle, Validierung, Audit Trails etc. zu achten (**ICH GCP E6(R3) Appendix I 4 Data governance - investigator and sponsor**)
 - **Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials vom 9 March 2023**

Bedenken Sie immer:
Was nicht dokumentiert ist, wurde nicht gemacht!

ICH GCP E6 (R3) Appendix I 2.12, 4



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Nachbereitung



- Der **Sponsor** erhält vom Monitor einen **Bericht** mit der Zusammenfassung aller wichtigen Punkte.
- Die **Prüfzentren** bekommen einen **Follow-up**-Letter inkl. einer Aufstellung der noch zu erledigenden Aufgaben
 - z. B. eine Follow-up-Liste, die nach Bearbeitung an den Monitor zurückgeschickt wird



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Audit/Inspektion



IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Audit

- Teil des Qualitätssicherungssystems **des Sponsors**
- Unabhängige und systematische Überprüfung
- Feststellung systematischer Fehler(-quellen) und –ursachen sowie Maßnahmen zu ihrer Beseitigung und Vorbeugung

Zeitpunkt:

- Stichprobe, festgelegter Anteil, z. B. ~10-15 % aller Prüfstellen
- Anlassbezogen z. B. Auffälligkeiten beim Monitoring, Todesfälle, schwerwiegende Abweichungen, Verdacht auf Betrug
- Vorbereitung einer Inspektion

VO (EU) 536/2014 Art. 48)



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Inspektion

- Amtliche Überprüfung, z.B. Landesbehörde, Bundesoberbehörde, Europäische oder internationale Behörden
- Unabhängige und systematische Überprüfung
 - Bei Verstößen rechtliche Konsequenzen möglich
- (Lokale) Landesbehörden in Deutschland:
 - Schutz der Teilnehmer und Datenintegrität
 - bei laufenden, klinischen Prüfungen
- Nationale/Internationale Bundesoberbehörden
 - Retrospektiv/zulassungsbezogene Inspektionen
 - im Genehmigungsverfahren für die klinische Prüfung



VO (EU), 536/2014 Art. 48

19 Grundlagenkurs AMG: Monitoring, Audits, Inspektionen | ZKS Lübeck | Sabine Brett | 07.05.2026

IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Ablauf eines Audits/Inspektion



20 Grundlagenkurs AMG: Monitoring, Audits, Inspektionen | ZKS Lübeck | Sabine Brett | 07.05.2026

IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Audit/Inspektionsvorbereitung



Organisatorisch:

Team zusammenstellen/
Aufgaben verteilen

Zeitplanung Audit-
/Inspektionsagenda

Schulung /Information
der Mitarbeitenden im
Prüfzentrum

Besichtigungstour
Räumlichkeiten
vorbereiten

Organisation
Räumlichkeiten und
Technik, Getränke

Dokumentenprüfung:

Vollständigkeit SAE
Meldungen

Studien-Dokumentation
(e)CRF, ISF, Quelldaten

Einwilligungs-
erklärungen



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Hinweise zur Audit-/Inspektionsvorbereitung



- Nutzung von Vorerfahrung (auch aus anderen Abteilungen)
- Ggf. Information aller Sponsoren, nicht nur der angekündigten zu überprüfenden Studie
- Inspektoren können/dürfen auch in andere ihnen gemeldete Studien schauen
- Nutzen der **Checklisten** der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG)
 - <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem/>
 - Dokument Nr. 071116_F04_02 (noch auf Stand von ICH GCP E6 (**R2**))



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Bewertung Audit-/Inspektionsmängel

- **Kritisch (F1) (critical)**
 - Bedingungen, Praktiken und Prozesse die Rechte, Sicherheit oder das Wohlergehen der Studienteilnehmenden oder die Qualität und Integrität der Studiendaten **negativ beeinflussen/gefährden.**
- **Schwerwiegend (F2) (major)**
 - Bedingungen, Praktiken und Prozesse die Rechte, Sicherheit und der Patienten oder die Qualität und Integrität der Studiendaten **negativ beeinflussen/gefährden können.**
- **Sonstige (F3) (minor)**
 - Bedingungen, Praktiken und Prozesse **von denen nicht erwartet wird**, dass die Rechte, Sicherheit und der Patienten oder die Qualität und Integrität der Studiendaten negativ beeinflusst/gefährdet sind.

Quelle: Anlage I, VAW 07114604 „Inspektion von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen“, ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Me



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Mögliche Konsequenzen

Im Falle von **schwerwiegenden/kritischen** Mängeln:

- Nicht-Akzeptanz der Daten in den Zulassungsunterlagen
- Disqualifikation des Prüfers
- Gerichtliche Verfügung/ Strafrechtliche Verfolgung
- Wiederholung der Inspektion nach angemessenem Zeitraum





UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Beispiele Mängel bei Inspektionen

- Unvollständiges Delegation Log
 - Delegation von studienspezifischen Aufgaben ist nicht erfolgt oder nicht adäquat dokumentiert –
- Unzureichende Ressourcen zur Studiendurchführung und zeitnahen Dateneingabe
- Supervision nicht ausreichend, um Mängel, die das Monitoring gefunden hat, zu beheben
- Unvollständige Quelldaten
 - Angabe des Grundes für vorzeitiges Ausscheidens eines Studienteilnehmenden fehlte
 - Tagebücher von Studienteilnehmenden waren nicht verfügbar
 - Patientennamen waren geschwärzt in den Krankenakten

Quelle: Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors' Working Group (IWG) 2022 vom 10.10.2023



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Beispiele Mängel bei Inspektionen

- Verblindung wurde nicht eingehalten
- Visiten wurden nicht gemäß Prüfplan durchgeführt
- Mängel Serious Adverse Events Reporting
 - wurden nicht fristgerecht gemeldet
 - Mit „life-threatening“ klassifiziertes AE wurde nicht als SAE gemeldet
 - AEs wurden nicht in den eCRF eingetragen
- Ein-/Ausschlusskriterien wurden beim Patienteneinschluss nicht beachtet
- eCRF Eingaben erfolgten mit signifikanter Verspätung

Quelle: Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors' Working Group (IWG) 2022 vom 10.10.2023



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Take Home Messages

- Monitoring/Audit ist Teil des Qualitätssicherungssystems des Sponsor
- Vor- und Nachbereitung der Monitoring Besuche, Bearbeitung offener Punkte (Follow-up Liste)
- Adäquater Platz und ausreichend Zeit des Studienpersonal während des Monitoring Besuchs
- Inspektionen sind amtliche Überprüfungen und können rechtliche Konsequenzen haben
- Bei Ankündigung einer Inspektion dringend den Sponsor oder das Monitoring informieren!

27 Grundlagenkurs AMG: Monitoring, Audits, Inspektionen | ZKS Lübeck | Sabine Brett | 07.05.2026

IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



HABEN SIE NOCH FRAGEN?



28

Grundlagenkurs AMG: Monitoring, Audits, Inspektionen | ZKS Lübeck | Sabine Brett | 07.05.2026

IM FOCUS DAS LEBEN