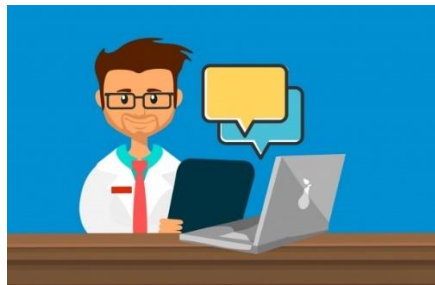


Monitoring op afstand

Een praktische handleiding over remote/centraal monitoring



Opgesteld door:

DORP Monitoring expert team

Auteurs: Petra Westveer, IKNL/Francisca Samson, DORP

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	Uitgangspunten	3
2.1	Waar we het niet over gaan hebben, en waarom	3
2.2	Waar we het wel over gaan hebben.....	4
3	Remote versus Centraal monitoren.....	4
4	Combineren van monitoren (op afstand en on-site).....	6
4.1	On-site monitoring blijft	7
4.2	Factoren van invloed op monitoring.....	7
4.2.1	Invloed van monitoring op afstand op on-site monitoring.....	7
4.2.2	Het plannen van (on-site) monitoring visites?.....	8
4.2.3	Waar richt je je op tijdens het monitoren?	8
4.3	Remote review van eCRF data – Hoe doe je dat.....	8
4.3.1	Remote monitoring van compliance – een voorbeeld	9
4.4	Monitoring visit informatie gebruiken bij monitoring op afstand	11
5	Rapportage en terugkoppeling van bevindingen	11
5.1	Bespreek bevindingen in studie team	11
6	Het monitor plan	13
7	Andere monitoring visites.....	13
7.1	Site selectie op afstand.....	13
7.2	Site initiatie op afstand.....	13
7.3	Close out op afstand.....	14
8	Voorwaarden om monitoring op afstand te kunnen doen.....	14
9	Internationale studies	15
10	De toekomst.....	15
11	Referenties.....	16
	Bijlage 1. Overzicht van monitoring activiteiten op afstand (remote/centraal) en on-site	17

1 Inleiding

Monitoring is een belangrijk onderdeel van de kwaliteitsborging van medisch wetenschappelijk onderzoek. Het is nodig om te voldoen aan de regels (WMO, GCP, NFU beleid, ECTR). Maar het zorgt er ook voor, dat je als onderzoeksteam er zeker van kan zijn dat jouw studie loopt zoals de bedoeling was, en je straks ook echt bruikbare resultaten hebt.

Het doel van monitoring is het beschermen van de proefpersonen en het waarborgen van betrouwbare studie uitkomsten. Tijdens het monitoren wordt geverifieerd dat de studie wordt uitgevoerd conform de geldende wetten en regels, en dat de studie wordt uitgevoerd volgens het protocol en andere instructies van de verrichter. Vooral bij multicenter studies geeft monitoring de mogelijkheid om uniformiteit van studie gerelateerde processen en de te verzamelen gegevens te waarborgen.

Traditioneel wordt monitoring gedaan met on-site bezoeken aan de deelnemende centra. De hiermee gepaard gaande reistijd en kosten maakt monitoren tijdrovende en kostbare zaak. De overgang van papieren naar elektronische CRFs en de opkomst van elektronisch toegankelijke Investigator Site Files (ISFs) maakt het mogelijk om monitoring efficiënter te maken door onderdelen van de studie op afstand te controleren.

De regelgeving liet dit eigenlijk altijd al toe, en in de GCP update van 2017 (ICH-GCP E6 (R2)) wordt dit nog eens extra benadrukt. Ook zijn er diverse richtlijnen gepubliceerd door regelgevende instanties over “risico gestuurd” monitoring, waarbij ook de mogelijkheid van monitoring op afstand beschreven wordt (“centrale monitoring” of “remote monitoring”).

In deze handleiding staan tips om monitoring op afstand toe te passen in een ‘investigator initiated’ studie. Daarbij ligt de nadruk op methodes die voldoen aan de regelgeving, en die tegelijkertijd ook winst opleveren op het gebied van efficiëntie en/of effectiviteit van de monitoring.

Het streven is te zoeken naar een vorm van monitoring

- die minder tijd en geld kost en/of
- betere kwaliteit van informatie/gegevens oplevert

2 Uitgangspunten

2.1 Waar we het niet over gaan hebben, en waarom

Zodra men begint over monitoring op afstand, wordt er al gauw gedacht aan toegang tot het EPD op afstand voor de monitor. Daar gaan we het niet over hebben. Naar aanleiding van COVID-19 situatie staat de EMA remote toegang tot het EPD alleen toe onder zeer strikte, nauwelijks te realiseren voorwaarden. In Nederland volgt de IGJ deze richtlijn en staat toegang op afstand alleen toe in enkele heel specifieke uitzonderingssituaties. DORP heeft hier geen invloed op en volgt de ontwikkelingen. Vooralsnog zullen de meeste ziekenhuizen niet meewerken aan het verlenen van remote toegang voor monitors.

De IGJ was in diezelfde COVID-19 gerelateerde richtlijnen ook duidelijk over het opvragen van kopieën van brondocumenten met patiëntgegevens, namelijk dat dat geen acceptabele vervanging is van SDV, en bovendien een te grote werklast voor de deelnemende site is. Oudere richtlijnen van FDA en EMA over monitoring op afstand, geven ook aan dat dit niet wenselijk is.

Hoewel opvragen van lab uitslagen en beeldmateriaal wel een rol kan spelen in activiteiten rondom queries en het doen van centrale panel reviews, gaan we hier in dit document niet op in als vorm van monitoring op afstand. Naast het feit dat het opvragen van dit soort brondocumenten niet voldoet aan de regels, zoals deze door de overheden worden geïnterpreteerd, levert dit geen extra tijdswinst of kwaliteit op. Je bekijkt nog steeds de individuele brondocumenten. Bij het opvragen van kopieën, wordt er juist extra tijd gevraagd aan de kant van de site, dus netto nog minder tijdswinst.

2.2 Waar we het wel over gaan hebben

Als je op afstand geen inzage hebt in de patiëntgebonden brondocumenten, blijft de data in het eCRF over als informatiebron. Daar kun je nog steeds veel nuttige informatie uit halen om bepaalde aspecten van de studie te monitoren op patiënt niveau. Het gaat dan vooral om protocol compliance.

Kopieën van patiëntgebonden brondocumenten opvragen voor het doen van SDV/SDR op afstand is geen optie. Wel kunnen kopieën opgevraagd worden van andere documenten die onderdeel zijn van de Investigator Site File. Op die manier kun je bepaalde aspecten van je studie monitoren op site niveau en een redelijk oordeel krijgen van de manier waarop de site omgaat met de studie en de documentatie.

3 Remote versus Centraal monitoren

Deze termen worden door elkaar gebruikt en kunnen (gedeeltelijk) overlappen. Beide vormen van monitoren worden op afstand gedaan.

Remote monitoring is het op afstand (off-site) monitoren en vooral gericht op een specifieke site. Dit kan door dezelfde monitor gedaan worden als degene die verantwoordelijke is voor een on-site visite.

Remote monitoring omvat:

- diverse data review activiteiten op basis van eCRF, overzichten en andere documenten (voor zover daar toegang toe is), of door telefonisch een aantal zaken te checken met de site
- Contact met de site
 - o als onderdeel van site management activiteiten; opvolgen van eerdere bevindingen, bevestigen dat bepaalde zaken gedaan zijn, verifiëren documenten (laatste versies) aanwezig in de ISF
 - o om geïdentificeerde risico's (vanuit risk assessments en centraal monitoring) te bespreken

Centraal monitoring is het geaggregeerd (samengevat) bekijken van gegevens over meerdere patiënten en meerdere sites. Hierdoor kunnen bepaalde trends ontdekt worden die niet gezien worden als men patiënt voor patiënt de data bekijkt. Centraal monitoring wordt meestal door één en dezelfde persoon gedaan voor een studie. Indien bij centraal monitoring gebruik gemaakt wordt statistische algoritmes wordt deze vorm wordt ook wel statistical monitoring genoemd.

Organisaties kunnen remote en centraal monitoring naar eigen inzicht inrichten. Waar on-site en remote monitoring de verantwoordelijkheid is van een monitor, kan centraal monitoring door een monitor, een centraal data manager, een statisticus of wellicht een studie coördinator gedaan worden. De rapportages/listings/overzichten die gebruikt worden bij centraal monitoring en remote monitoring worden in het algemeen aangeleverd door een centraal data manager of statisticus/data analist. Het is belangrijk om vooraf de verantwoordelijkheden en de data flow duidelijk vast te leggen:

- Welke rapporten/overzichten zijn er nodig?
- Wie bekijkt de overzichten, trekt conclusies en documenteert bevindingen (centraal data manager, monitor)?
- Worden de bevindingen eerst besproken met het studie team?
- Wie stuurt/besprekt de bevindingen met de onderzoeker
- Wie ontvangt er een kopie?

Omdat remote en centraal monitoring door elkaar kan lopen, maken we in dit document geen echt onderscheid tussen 'remote' en 'centraal' monitoren. De termen 'op afstand', 'remote' en 'centraal' worden door elkaar gebruikt.

4 Combineren van monitoren (op afstand en on-site)

In de tabel in Bijlage 1 staat per onderdeel wat je op afstand kan monitoren en wat er on-site gedaan moet worden. Deze tabel is gebaseerd op de [NFU richtlijn kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2020](#).

4.1 On-site monitoring blijft

Uit de tabel in Bijlage 1 blijkt, dat sommige aspecten alleen op de site te controleren zijn. Dit zijn belangrijke aspecten die je vrijwel altijd zult willen verifiëren voor je studie.

Daarnaast is het nodig om altijd iets aan SDV / SDR te doen om te bevestigen dat de patiënten bestaan, dat de gegevens te herleiden zijn uit de source documenten en om te onderbouwen dat de “remote monitoring” op basis van de eCRF data, op correcte gegevens gebaseerd is.

4.2 Factoren van invloed op monitoring

De frequentie van je on-site visites hangt vooral af van twee factoren: de **mate van risico** en de **inclusiesnelheid**

Deze twee factoren bepalen de hoeveelheid werk die je moet verzetten en dus de tijd die je daarvoor nodig hebt.

Maar let op, studies verschillen en daardoor zal het inplannen van monitoring visites ook moeten worden afgestemd op de behoeften voor een studie;

- Een studie met laag risico en minimale monitoring maar met een snelle inclusie van heel grote aantallen, kan daardoor nog steeds veel visites nodig hebben. Je hebt de tijd/uren nodig om voldoende patiënten te checken.
- De aard en complexiteit van de studie kan het nodig maken om vroegtijdig controles uit te voeren om, indien nodig, snel bij te kunnen sturen, ook als je nog niet genoeg werk hebt om een hele dag te vullen. Bijvoorbeeld een studie waarin er op kritieke punten makkelijk fouten gemaakt kunnen worden die achteraf niet meer te herstellen zijn.

4.2.1 Invloed van monitoring op afstand op on-site monitoring

Als je een deel van je controles op afstand kunt doen, is de hoeveelheid werk die je on-site nog moet doen minder. Daardoor kunnen on-site visites anders ingevuld worden;

- je kunt meer tijd nemen om in gesprek te gaan over de bevindingen met bijvoorbeeld de researchverpleegkundige.
- je kunt de het monitoring bezoek korter maken en wellicht combineren met andere studies die lopen binnen dezelfde site of ziekenhuis

Door middel van controles op afstand kun je een vinger aan de pols houden hoe de studie uitgevoerd wordt en heb je met minder frequente visites toch genoeg informatie om op tijd bij te sturen.

Deze aanname kun je op voorhand al meenemen in het bepalen van je frequentie van on-site monitoring bij het opstellen van je monitorplan.

Daarnaast kun je er voor kiezen om de informatie uit remote monitoring te gebruiken om de volgende on-site visite te plannen. Veel bevindingen, of een paar kritieke bevindingen, kunnen leiden tot een eerdere on-site monitoring visite. Als een site het heel goed doet en er weinig of geen bevindingen zijn kan overwogen worden om het aantal on-site visites voor die site nog verder terug te brengen. Veel monitorplannen beschrijven bij de frequentie al dat deze aangepast kan worden “op basis van inclusiesnelheid en bevindingen uit voorgaande visites”. Daarin kun je “bevindingen uit controles op afstand” ook meenemen als factor.

4.2.2 Het plannen van (on-site) monitoring visites?

Gestart wordt met een vooraf afgestemd schema van on-site en remote monitoring visites. Daarna zal planning en prioritering van opvolgende visites en controles worden gebaseerd op basis van ervaring, de indruk van de beschikbare informatie en bevindingen vanuit remote monitoring en voorgaande on-site visites en in overleg met andere leden van het studie team.

Het is van belang om bovenstaande werkwijze als ook de overwegingen en beslissingen om van het eerder geplande schema af te wijken te documenteren, zodat het plan (en de beweegredenen) duidelijk zijn tijdens een eventuele inspectie.

4.2.3 Waar richt je je op tijdens het monitoren?

Door het doen van een risico assessment en het binnen het studieteam afstemmen van de voor de studieresultaten essentiële data en processen heb je een goed handvat om doelgericht relevante documenten, apparatuur, middelen en (eCRF) data te controleren. Deze afstemming met het studieteam hoort bij de voorbereidende activiteiten van een studie en is input voor het monitor plan.

4.3 Remote review van eCRF data – Hoe doe je dat

In de tabel in Bijlage 1 wordt bij meerdere onderwerpen aangegeven dat je dit aspect kunt monitoren door de review van data uit het eCRF (of een andere database). Ook hiervoor geldt, dat je dat op verschillende manieren kan doen, van heel simpel tot meer hightech. Welke methode je gebruikt, hangt ervan af de ondersteuning je tot je beschikking hebt (CDM, statistiek, ICT), en hoeveel data je wilt/moet reviewen.

Review via eCRF

De meest simpele, en minst efficiënte, methode, is om simpelweg in het eCRF zelf de ingevulde pagina's door te lopen. Bij een kleine studie met weinig patiënten en een korte looptijd, zou je dit nog wel kunnen doen. Rapportages voorbereiden kost dan misschien onevenredig veel tijd.

Review via exports en rapportages

Veel handiger is het om een rapportage van een selectie van data te maken, en deze reviewen (bijvoorbeeld in Excel). Je kan de data dan ook filteren en sorteren om review makkelijker te maken.

Afhankelijk van de export- en rapportagemogelijkheden van het eCRF systeem dat voor de studie gebruikt wordt, zul je voor het genereren van een bruikbare rapportage vaak de hulp nodig hebben van de CDM, een ICT-er of een statisticus. Meestal is dat een eenmalige investering, en kun daarna de rapportage makkelijk verversen met nieuwe data. Overleg hierbij altijd met een Clinical Data Manager (CDM) om te bepalen welke data je precies uit het eCRF in je rapportage wilt zien, en wat die data precies betekenen.

Voorbeelden voor rapportages:

- 1) Eenvoudige rapportage met alleen de ruwe data uit het eCRF, die je zelf op het oog gaat doorlopen op afwijkende waarden, zoals je dat ook met een EPD on-site of eCRF
- 2) Rapportages met berekende waarden. Bijvoorbeeld, in plaats van de datum van inclusie en de datum van de eerste behandeling, kun je (ook) weergeven hoeveel dagen daar tussen zit. Dan kun je sneller zien of dat binnen de door het protocol voorgeschreven tijdsframe valt.
- 3) Rapportage met berekende waarden en een indicator (bijvoorbeeld sterretje of kleur) voor waarden die buiten de verwachte marges liggen. In het eerdere voorbeeld, een markering als er meer dan de toegestane 14 dagen tussen zit.
- 4) Rapportage met alleen afwijkende gegevens. Met behulp van een programma worden alleen die gegevens gepresenteerd waarvoor de "foutmelding" afgaat. Je laat de controle dan volledig doen door de computer, zoals dat ook bij automatische CDM checks gebeurt. Dit betekent dat je geen mogelijkheid meer hebt om toevalsbevindingen te doen die direct in het oog zouden springen als je naar de data zelf kijkt. Je kunt in dit geval geen optimaal gebruik maken van de kritische blik van een ervaren monitor en vindt alleen waar je naar zoekt.

Bedenk wel: hoe uitgebreider je bewerkingen voor de rapportage, hoe meer tijd het kost om dit goed voor te bereiden (en te valideren!!). Weeg dus goed af of het de moeite waard is en in verhouding tot wat het oplevert aan tijdsbesparing en betere informatie. Daarnaast, een menselijke controle met kritische blik ziet soms meer dan een computer die alleen voorgeprogrammeerde handelingen uitvoert. Het is en blijft een kwestie van afwegen en combineren.

4.3.1 Remote monitoring van compliance – een voorbeeld

Monitoring op afstand is voor de meeste studies interessant omdat het tijd en dus geld kan besparen. Maar op afstand monitoren via overzichten en rapportages kan óók een

positieve invloed hebben op de kwaliteit van je monitoring en dus de kwaliteit van de studie (protocol compliance) en de verzamelde gegevens.

Bij 'investigator initiated' studies worden slechts een of enkele on-site monitoring visites gedaan per jaar en per site. Tijdens deze visites worden de gegevens van slechts een zeer beperkt aantal patiënten on-site gecontroleerd. Het zal altijd gaan om een steekproef. De monitor maakt vooraf een selectie, gebaseerd op een aantal kenmerken (bijvoorbeeld tijdsduur van de patiënt in de studie, beschikbaar zijn van gegevens in het eCRF). SDV/SDR wordt patiënt voor patiënt gedaan.

Op deze manier zie je individuele afwijkingen, maar je hebt nooit een totaalplaatje. Het is dan lastig voor de monitor om te bepalen of een afwijking een incident is bij een enkele patiënt, of dat er structureel iets niet goed gaat in de site. Of misschien wel in alle sites. Bijvoorbeeld een overgeslagen CT scan.

Als je via remote of centrale monitoring gebruik maakt van een rapport met daarop een lijst van alle patiënten, gegroepeerd per site, en daarnaast bijvoorbeeld alle data relevante velden dan is heel snel te zien of het gaat om een incident of een terugkerend patroon.

Hieronder een voorbeeld van een Excel overzicht met eCRF data betreffende CT scan data. Door gegevens naast elkaar te presenteren worden eventuele problemen en missende gegevens het heel inzichtelijk. De gele velden met rode tekst betreffen gegevens die extra gecontroleerd moeten worden en een indicatie zijn voor foute invoer of het onjuist volgen van studie procedures.

Site nr	patientnr	visit nr	date visit	CT scan done	date CT scan	scan no later than 3 months before visit 1
1	1	1	16-4-2018	yes	28-3-2018	-19
1	2	1	8-8-2018	.		
1	3	1	27-10-2018	yes	21-10-2018	-6
2	4	1	5-2-2019	yes	21-12-2019	319
2	5	1	14-6-2019	yes	3-5-2019	-42
2	6	1	3-11-2019	yes	29-11-2018	-339

Voorbeeld van een overzicht dat gebruikt kan worden bij 'centraal/op afstand' monitoren

Op bovenstaande manier kunnen essentiële/kritieke data van alle sites tegelijk en dichter bij 'real-time' gecontroleerd worden. Dit kost minder tijd en kan sneller en frequenter dan on-site monitoring. Groot voordeel: als je beter en sneller ziet wat het probleem precies is, kun je ook sneller de passende corrigerende acties inzetten.

4.4 Monitoring visit informatie gebruiken bij monitoring op afstand

Naar mate er meer monitoring informatie in een 'database' omgeving (Clinical Trial Management Systeem) wordt opgeslagen, kan deze makkelijker uit het systeem gehaald worden en gebruikt voor rapportages om inzicht te krijgen in aandachtsgebieden in de studie of voor de sites.

Binnen de industrie worden sophisticated dashboards gebruikt waarin naast elkaar meetbare risico-indicatoren worden gepresenteerd voor de diverse sites betrokken in de studie en waarin met (statistische) algoritmes wordt bepaald of de risicofactor binnen of buiten de marge valt. Per risicofactor worden van te voren de acties vastgesteld. Het maken van zo'n dashboard heeft alleen nut bij grote studies met meerdere sites en een redelijk aantal patiënten per site. Daarnaast moeten de gegevens in een gestructureerd formaat beschikbaar zijn (uit een database), vergt het behoorlijk wat programmeer werk of een specifieke tool.

In een investigator initiated omgeving, zul je dit soort hightech faciliteiten waarschijnlijk niet tot je beschikking hebben en zal er gekozen moeten worden voor een meer pragmatische manier van remote monitoring. Toch is het aan te bevelen om informatie uit eerdere monitoring visites mee te nemen bij het centraal reviewen van sites.

5 Rapportage en terugkoppeling van bevindingen

Net als bij on-site monitoring, moet monitoring op afstand opgevolgd worden door rapportage aan de verrichter en een terugkoppeling van bevindingen en benodigde acties naar de desbetreffende site. Dat kan op dezelfde manier en met dezelfde formats die je ook gebruikt voor on-site monitoring. Als je de remote monitoring niet per site doet, maar je alle of meerdere sites tegelijk bekijkt, kun je ervoor kiezen om de verrichter één samengesteld rapport te sturen over alle gecontroleerde sites.

Een schriftelijke terugkoppeling naar de site, wordt in principe (standaard) opgevolgd door een telefonische afspraak met de onderzoeker voor een nabespreking. Dit is tijdrovend. Overwogen kan worden om alleen een telefonische afspraak in te plannen als er ernstige en/of terugkerende bevindingen zijn. Deze optie moet dan wel beschreven worden in het monitor plan. En van een telefonische nabespreking moet natuurlijk ook een kort verslag opgesteld worden.

5.1 Bespreek bevindingen in studie team

Het is aan te bevelen om bevindingen die uit geaggregeerde centrale review komen, eerst te bespreken binnen het studie team en met de verrichter. Tijdens zo'n overleg kan afgesproken worden wie welke bevindingen terugkoppelt. Afhankelijk van de ernst hoeft er niet direct op alle bevindingen gereageerd te worden, maar kan de situatie een

tijdje in de gaten gehouden worden via volgende reviews. Daarnaast is het voor sommige bevindingen handig om na te gaan of deze al gezien en ondervangen zijn via een query vanuit Data Management. Het opnieuw melden is dan niet handig, maar als de rapportage laat zien dat er een structureel probleem is bij een site of in de studie, dan is wellicht een andere actie nodig, zoals bijvoorbeeld een extra training of een melding in een nieuwsbericht.

6 Het monitor plan

Net als bij on-site monitoring, moet het monitor plan beschrijven wat er op afstand gecontroleerd gaat worden. Vermeld hierbij ook met welke frequentie, en op welke manier dit zal worden gedaan. Geef aan op welke manier remote / centraal monitoring invloed kan hebben op de frequentie van on-site visites (zie ook paragraaf 4.2.1.).

Noem in het monitor plan ook welke rapportages gebruikt worden en beschrijf de verantwoordelijkheden en hoe de terugkoppeling van bevindingen gedaan zal worden (zie ook hoofdstuk 5).

In het monitor plan kunnen de on-site monitoring en de remote monitoring activiteiten volledig los van elkaar beschreven worden, in aparte hoofdstukken. Het is ook mogelijk per onderwerp bij elkaar te beschrijven wat je on-site en wat je remote gaat doen. Belangrijk is dat de activiteiten duidelijk beschreven worden.

7 Andere monitoring visites

7.1 Site selectie op afstand

Bij investigator initiated studies, is er vrijwel nooit sprake van een monitor visite bij de site selectie. Dat kan heel goed op afstand gedaan worden door middel van het laten invullen van een vragenlijst en het eventueel laten insturen van documenten. Als er een site selectie visite plaatsvindt, zal dat meestal via project management of studie coördinator lopen en niet via de monitor.

7.2 Site initiatie op afstand

Het verzamelen van documenten voor de start van een site, kan ook goed op afstand (zie ook DORP document over het Site Initiation Visit report).

Met initiatie bedoelen we ook het trainen en informeren van de site staf, en iedereen motiveren en enthousiast maken voor de start van de studie. Daarvoor is interactie nodig. Maar die interactie vereist niet persé fysieke aanwezigheid. Zoals we in tijdens de COVID-19 pandemie allemaal ervaren hebben, kan een online meeting een behoorlijk alternatief bieden. Als je zo'n online meeting opneemt, kun je deze vervolgens ook nog beschikbaar maken voor mensen die niet bij de sessie zelf konden aansluiten.

Bij de online meeting kun je als monitor een presentielijst maken (aanwezigheid geverifieerd via camera). De laatkomers, of afwezigen die later de opgenomen meeting hebben bekeken kunnen een bevestiging tekenen en daarvan een kopie/scan insturen waarmee zij aangeven kennis genomen hebben van de sessie.

De verslaglegging is verder gelijk aan een on-site initiatie.

7.3 Close out op afstand

Zie hiervoor het DORP document met het Site Close-out formulier en onze template voor een Investigator Site File (ISF) checklist.

Als er weinig risico is, is het mogelijk om het Site Close-out formulier door de site zelf te laten invullen en af te laten tekenen. Dit noemen we dan een self-assessment waarmee de site bevestigt dat alle nog uitstaande acties zijn afgerond en dat de site klaar is voor de close-out. Dit is inclusief een check en bevestiging dat alle versies van alle documenten inderdaad gearchiveerd zijn en de ISF compleet is.

Vervolgens kan je als monitor een schriftelijke bevestiging sturen dat de close out voltooid is, met daarin instructies over de archivering en bewaartermijn. Verslaglegging is verder gelijk aan on-site close out.

8 Voorwaarden om monitoring op afstand te kunnen doen

Monitoring op afstand kan heel nuttig zijn als aanvulling op de reguliere on-site monitoring visites of als gedeeltelijke vervanging van on-site monitoring. Het hoeft niet heel ingewikkeld te zijn. Om op afstand monitoren in te zetten moet wel dat aan een aantal voorwaarden worden voldaan:

- De verrichter gaat ermee akkoord.
 - De verrichter geeft via het monitoring plan toestemming tot monitoring op afstand.
- Er is een goede samenwerking met project management en data management mogelijk (zie tabel B1).
 - Als project management en data management niet door dezelfde organisatie worden ondersteund moeten er goede afspraken gemaakt worden over de benodigde informatie en data uitwisseling.
- De voor de studie essentiële (kritieke) data* worden in een eCRF verzameld, zodat je snel en direct toegang tot de data hebt.
 - Probeer afspraken te maken met onderzoeker en lokaal data management zodat de data binnen een afgesproken tijd na het bezoek van een patiënt worden ingevoerd. Dit is vooral van belang bij visites gekoppeld aan belangrijke tijdsunten en/of behandelingen/assessments.
- Er is geen reden om op voorhand aan te nemen dat het eCRF met veel vertraging ingevuld wordt.
- Monitoring op afstand dient tijd te besparen of iets toe te voegen. De extra investering bij de voorbereiding (definiëren en maken van rapportages) moet de moeite waard zijn. In sommige gevallen kan het net zo effectief zijn de controles te doen tijdens nog steeds vereiste on-site monitoring visites die toch nodig zijn voor

de ICF check, SDV/SDR, etc.

Bijvoorbeeld bij studies met een lage inclusie, of (kleine) studies met slechts een enkele patiënt per site.

**In sommige gevallen worden de voor de studie essentiële data niet in het CRF verzameld, maar zijn ze onderdeel van zogenaamde 'externe' data (bijv. lab data, patienten dagboekjes, elektronisch gegenereerde data van een medisch apparaat/medical device). Beoordeel in zo'n geval of je als monitor, samen met een clinical data manager, toch een rol kunt spelen in het bewaken van de kwaliteit door deze gegevens te ontvangen en te presenteren zoals de eCRF data of samen met de eCRF data. Je moet hiervoor natuurlijk wel toegang hebben tot deze data.*

9 Internationale studies

Dit document richt zich vooral op klinische studies die opgezet zijn en gecoördineerd worden vanuit Nederland. Omdat de verrichter in zo'n situatie in Nederland zit, zal deze over het algemeen monitoring en CDM uitbesteden door een datacentrum/trialbureau in Nederland, ook als er centra in het buitenland mee doen. Bij dit soort 'internationale' studies kan monitoring op afstand heel nuttig zijn om de kwaliteit van de studie te bewaken.

De on-site visites zullen vaak door het nationale coördinerende centrum geregeld worden en door lokale monitors uitgevoerd. In verband met de taalbarrière kan het verstandig zijn om af te spreken dat het op afstand opvragen en verifiëren van kopieën van documenten ook op nationaal niveau plaatsvindt (remote monitoring). Het op afstand controleren van eCRF data, kan het beste voor alle centra op een centrale manier gedaan worden (centraal monitoring). Vanwege het contact met CDM en Project Management zal deze activiteit bij het betrokken Nederlandse datacentrum/trialbureau liggen, dus bij de Nederlandse monitor en/of centraal data manager.

Het inzetten van monitoring op afstand, en vooral centraal monitoring, vereist wel, dat de betrokken partijen in het buitenland goed geïnformeerd worden over de werkwijze, en de monitoring in het buitenland hetzelfde monitorplan volgt als in Nederland.

Terugkoppeling van bevindingen aan de sites, kan rechtstreeks gaan of via de lokale monitor. Maak hierover afspraken met de buitenlandse site, leg deze vast en neem ze op in het monitor plan.

10 De toekomst

Dit document beschrijft de situatie in 2020. Ontwikkelingen in de toekomst kunnen nieuwe mogelijkheden bieden voor monitoring op afstand.

- Als de autoriteiten van inzicht veranderen en het op afstand inzien van het EPD door monitors toestaan, kan ook SDV / SDR op afstand gedaan worden.
- Als verrichters en ziekenhuizen vaker hun studiedocumenten opslaan in digitale systemen en deze veilig gedeeld kunnen worden met externen, hoeven er geen kopieën meer opgevraagd te worden.
- Er zijn ontwikkelingen wat betreft digitale informed consent forms. ICF controle zal veranderen als deze vorm een erkende en gangbare methode wordt.

Digitale ISF/TMF en digitale ICF zullen nieuwe mogelijkheden openen om checks in te bouwen in het systeem, zodat een aantal controles niet meer handmatig door een monitor gedaan hoeven te worden.

11 Referenties

Er is veel te vinden over dit onderwerp; hieronder de meest relevante bronnen:

- [EMA ICH GCP E6\(R2\): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6\(R2\) – step 5](#)
- [Version dated December 2016](#)
- [NFI Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek Dec 2020](#)
- [Reflection paper on risk based quality management in clinical trials
EMA/269011/2013](#)
- [FDA Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations —A Risk-Based Approach to Monitoring August 2013](#)
- [TransCelerate documents and interactive guide to Risk based Monitoring](#)
- [IGJ document Coronavirus \(COVID-19\): impact op het verrichten en uitvoeren van klinisch onderzoek dat onder de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen \(WMO\) valt Versie 5 \(13 augustus 2020\)](#)

Bijlage 1. Overzicht van monitoring activiteiten op afstand (remote/centraal) en on-site

Monitor onderdelen		Wat kan op afstand (via remote/centraal monitoring)	Wat moet on-site (afhankelijk van eisen studie)	Opmerkingen	Afstemmen met
1	Monitor frequentie	Beschrijf in monitor plan hoe vaak en op welke momenten remote monitoring plaats zal vinden.	Een zekere mate van on-site monitoring zal vrijwel altijd nodig zijn in combinatie met remote.		
2	Inclusiestroom	Review van inclusie data uit registratie / randomisatie database (of eCRF). Overall inclusie en per deelnemend centrum. Te vergelijken met verwachte inclusie.	Verifiëren of een lijst van geïnccludeerde patiënten (code sleutel) on-site bijgehouden wordt.	Als relevant voor de studie: ook informatie verzamelen over aantal gescreende patiënten en reden screen failure via eCRF of reg/rand systeem. Dit kun je dan opnemen in de rapportage.	CDM
3	Trial Master File	Als TMF documenten digitaal opgeslagen zijn en de monitor toegang heeft tot die digitale file, kan dat deel van de TMF op afstand gemonitord worden.	Documenten op papier en / of verifiëren aanwezigheid originele "natte handtekening" op document.	Volledige digitale filing is er eigenlijk nooit in investigator initiated trials. Bovendien is dit vaak op een server waar geen toegang voor mogelijk is voor externen. Kans is dus zeer klein dat dit remote kan voor de hele TMF.	Project management
4	Investigator Site File	Opvragen kopie van site specifieke documenten (die <u>geen persoonsgegevens</u> van patiënten kunnen bevatten). Dit is een bevestiging dat het document bestaat. ➤ Voor start studie, opvragen als onderdeel van site initiatie op afstand. ➤ Gedurende de studie wordt een nieuwe kopie opgevraagd van documenten die aan verandering onderhevig zijn. ➤ Bepaalde docs opvragen als er een amendement is (bv protocol signature page), of als er wijzigingen	Verifiëren van documenten die persoonsgegevens van patiënten bevatten. Controleren of de documenten correct opgeslagen zijn op de site. Verifiëren aanwezigheid originele "natte handtekening" op document.	Remote verificatie via kopieën zal meer werk geven (en dus zwaardere belasting voor de site. Wees hiervan bewust en bedenk wat reëel en het meest praktisch is. Als er door iemand anders al kopieën worden opgevraagd (bv project management voor openen site), moet de monitor nog wel verifiëren of die kopie inderdaad ontvangen is. Bv door de checklist hiervoor te controleren.	Project / site management

Monitor onderdelen	Wat kan op afstand (via remote/centraal monitoring)	Wat moet on-site (afhankelijk van eisen studie)	Opmerkingen	Afstemmen met
	zijn in studiepersoneel (bv delegation log) ➤ Training site personeel te verifiëren door controleren aanwezigheid training records / presentielijst initiatie. Note: Sommige documenten kunnen ook pas worden opgevraagd bij close out op afstand. Suggestie: Voeg bij het monitorplan een lijst toe met daarin per ISF document wanneer / hoe vaak dit opgevraagd wordt (en door wie)			
5	Informed Consent; aanwezigheid	Informed consent forms kunnen niet extern gedeeld worden ivm privacy gevoelige patiënten informatie. Check op aanwezigheid is op afstand niet mogelijk.	Verifiëren of origineel Informed Consent aanwezig is on-site, en correct opgeslagen.	Wellicht bieden toekomstige aanpassingen mogelijkheden on ICF op afstand te controleren (toegang EPD, digitaal consent)
6	Informed Consent; proces en uitvoering	Een check op afstand kan mogelijk gemaakt worden door de datum van Informed Consent op te nemen in het eCRF. Deze kan dan vergeleken worden met datum 1 ^e studie handeling – bv datum screening of datum inclusie.	Verifiëren aanwezigheid Informed Consent Verifiëren of Informed Consent correct ingevuld en ondertekend is (volgorde handtekeningen patiënt en arts) SDV van Informed Consent datum. Verifiëren of Informed Consent procedure in EPD gedocumenteerd is.	CDM
7	In/exclusie criteria; stratificatie	Controle op afstand mogelijk, voor criteria die afhangen van concrete metingen, zoals bv bilirubine waarde. Waarden van deze metingen opvragen in eCRF of in reg / rand database. Review van data, gemelde waarden vergelijken met de criteria.	Verifiëren correcte eCRF entry van metingen (SDV). Verifiëren overige criteria in EPD. Verifiëren of beoordeling eligibility in EPD gedocumenteerd is.	Vaak is deze vorm van controle op eligibility ook onderdeel van het data cleaning proces (CDM) Het primaire doel van het CDM proces is anders dan dat van het monitor proces. CDM draagt zorg voor het opleveren van een correcte en volledige set aan studiegegevens, zoekt hiertoe naar interne discrepanties in de data, stuurt queries en

Monitor onderdelen		Wat kan op afstand (via remote/centraal monitoring)	Wat moet on-site (afhankelijk van eisen studie)	Opmerkingen	Afstemmen met
				kan concluderen dat data niet of beperkt bruikbaar zijn voor analyse omdat de patiënt niet eligible blijkt te zijn. De monitor zorgt ervoor dat de studie correct uitgevoerd wordt, zoekt naar aanwijzingen dat er iets niet goed gaat, en zal zo snel mogelijk willen kunnen bijsturen richting de onderzoeker om te voorkomen dat dit vaker gebeurt. De acties die volgen als er een afwijking geconstateerd wordt, zijn anders bij CDM dan bij een monitor controle (data query versus correctieve actie). Een goede en heldere afstemming tussen monitor en CDM is belangrijk over wie wat doet en wanneer en om welke acties er volgen op een bevinding. Enerzijds om dubbel werk te voorkomen, anderzijds om ervoor te zorgen dat de timing, rapportage en opvolging het primaire doel van monitoring voldoende ondersteunt en je het dus met recht monitoring op afstand kan noemen.	
8	Source Data Review (SDR) en Source Data Verification (SDV)	Niet mogelijk op afstand. Met uitzondering van protocol compliance (zie hieronder)	Verifiëren of (studie-specifieke) documentatie in bron (EPD) volledig en duidelijk is. Verifiëren of eCRF entry overeenkomt met de brondocumenten.	SDV = transcription checking (EPD vs EDC ofwel eCRF) SDR = source data review (controleren van de source data in EPD en andere patiënten documentatie + apparatuur waar de gegevens vandaan komen (bijv. als meetapparatuur gestandaardiseerd is via protocol)	
9	Protocol compliance	Review van data in het eCRF of via een uitdraai van gegevens	SDR en SDV om betrouwbaarheid eCRF data te verifiëren.	Wat je kan controleren, is afhankelijk van de informatie die in het eCRF beschikbaar	CDM

Monitor onderdelen		Wat kan op afstand (via remote/centraal monitoring)	Wat moet on-site (afhankelijk van eisen studie)	Opmerkingen	Afstemmen met
		Er kan worden gecontroleerd of therapie correct toegepast is (juiste therapie, juiste dosis, op tijd, aanpassingen conform protocol) Er kan worden gecontroleerd of onderzoeken correct zijn uitgevoerd (onderzoek gedaan, juiste methode, op tijd) Er kan worden gecontroleerd of de juiste conclusies getrokken zijn (respons versus metingen) Er kan worden gecontroleerd of de juiste vervolgacties ingezet zijn (wel of niet doorgaan, wel of niet randomiseren, verlagen of verhogen van de dosering)	Verifiëren van compliance op punten die niet uit het eCRF te herleiden zijn.	is. Bij voorkeur moet dit dus al worden afgestemd met CDM in de ontwerpfasen van het eCRF. Er moet wel een goede afweging gemaakt worden tussen de noodzaak om iets op afstand te kunnen controleren, en de werklust om die data te verzamelen voor alle patiënten als die alleen nodig zijn voor remote controle op compliance. Doe dit dus alleen als de deze toevoeging gerelateerd is tot primary of belangrijke secondary parameters en een incorrecte procedure effect kan hebben op de analyse en het resultaat van de studie. Ook zal samenwerking met CDM meestal nodig zijn om voor de monitor bruikbare rapportages van de eCRF data te genereren (voorbeeld: actuele tijden vs schema in protocol). Daarnaast is terugkoppeling van monitor bevindingen aan CDM aan te raden, omdat hieruit ook queries tbv data cleaning kunnen voortkomen. Opmerkingen bij in/exclusie criteria, gelden ook voor protocol compliance.	
10	SAEs / SUSARs	Review van data in het eCRF / SAE database. Controleren of SAE tijdig gemeld is, door vergelijken startdatum SAE met datum SAE melding ontvangen door verrichter. Controleren of alle SAE meldingen te vergelijken met AE CRF en CRF item "is dit een SAE?".	Review van EPD op niet-gemelde SAE. SDV van SAE melding.	Beschreven "signal detection" is lastig in te richten. Het vereist programmeren van checks en nauwe afstemming met CDM. Waarschijnlijk beperkte toegevoegde waarde in de meeste studies. Opmerkingen bij in/exclusie criteria en protocol compliance, gelden ook voor SAE/SUSAR.	CDM

Monitor onderdelen		Wat kan op afstand (via remote/centraal monitoring)	Wat moet on-site (afhankelijk van eisen studie)	Opmerkingen	Afstemmen met
		Of door "signal detection" op basis van omschrijving + ernst (graad) AE. "Signal detection" is ook mogelijk door review data op andere CRF pagina's, bijvoorbeeld aanpassing behandeling om een reden die op een (S)AE wijst.			
11	Onderzoeks-product	Opvragen van een kopie van (gecodeerde) drug/product-accountability records. Gegevens vergelijken met shipping records (voorraad beheer) en eCRF data (gebruik per patiënt).	Verifiëren van omstandigheden opslag op de site. Verifiëren aanwezige voorraad en logistiek binnen het ziekenhuis. Verifiëren of documenten correct opgeslagen zijn on-site.	Opsturen van accountability records vraagt extra inspanning van de site/apotheek, en die doet dit misschien niet zonder vergoeding. Dit moet vooraf geverifieerd en gecommuniceerd worden in afstemming met project / site management. Wat betreft het controleren van instructies voor deelnemers, de eenvoudigste manier om dit te ondervangen is als project management deze instructies mbt gebruik onderzoeks-product centraal aanlevert als bijlage bij de PIF, als dit relevant is.	Project /site management; CDM
12	Onderzoeks-procedures (o.a. randomisatie, deblinding, datamanagement en privacy).	Zie Investigator Site File; opvragen bewijs dat site personeel betrokken bij de studie geïnformeerd is over studie-specifieke procedures (notulen, training records)	Door middel van Source Data Review controleren of procedures goed gevolgd worden. Check locatie van blinderingsinformatie; zijn er enveloppen geopend en klopt dit met de beschikbare (SAE) informatie.		
13	Onderzoeks databases (EDC, eSource)	Opvragen van kopie certificaten of andere documenten die aantonen dat de gebruikte database voldoet aan de gestelde eisen (gevalideerd is). Zie verder ook Trial Master File.		Valt doorgaans buiten de scope van de studie monitoring, omdat dit een verantwoordelijkheid van de verrichter is, in afstemming met de partij die het CDM uitvoert voor de verrichter.	

Monitor onderdelen		Wat kan op afstand (via remote/centraal monitoring)	Wat moet on-site (afhankelijk van eisen studie)	Opmerkingen	Afstemmen met
14	Apparatuur	Opvragen van kopie certificaten of andere documenten die aantonen dat gebruikte apparatuur voldoet aan de gestelde eisen, zoals uitvoeren van een periodieke kwaliteitscontrole. Zie verder ook Investigator Site File.	Verifiëren of apparatuur die gebruikt wordt dezelfde is als waarvoor documentatie ingestuurd is.		
15	Laboratorium / Apotheek	Opvragen van kopie certificaten of andere documenten die aantonen dat gebruikte faciliteit voldoet aan de gestelde eisen. Zie verder ook Investigator Site File.	Verifiëren of faciliteit die gebruikt wordt dezelfde is als waarvoor documentatie ingestuurd is. Check locatie en omstandigheden studie medicatie, lab samples (indien er speciale eisen s		
16	Ingezonden patiënten materiaal	Controle op afstand is mogelijk voor ingezonden materiaal dat in een centrale faciliteit verzameld wordt. Denk aan biologisch materiaal of beeldmateriaal. Als deelname optioneel is, in eCRF vastleggen of patiënt consent gegeven heeft voor verzameling materiaal. Overzicht van ontvangen materiaal vergelijken met verwacht materiaal op basis van eCRF informatie (consent, voortgang patiënt in protocol flow) Bij ontvangst van materiaal kan de centrale faciliteit zelf controleren of dit correct gelabeld is (vooral: gecodeerd), en bevindingen rapporteren aan de verrichter of de monitor.	Verifiëren van omstandigheden opslag on-site / in centrale faciliteit. Verifiëren aanwezige monsters on-site / in centrale faciliteit. Verifiëren of documenten correct opgeslagen zijn on-site / in centrale faciliteit. Verifiëren correct etikettering (ofwel labeling) materiaal (als niet door centrale faciliteit wordt gedaan)	Als de centrale faciliteit een rol speelt in monitoring, moet de verrichter hierover afspraken met hen maken voor start van de studie.	Project /site management; CDM