

# MONITORING PLAN

|                                                                            |                             |                                                                |                     |  |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|--|
| <b>Studie</b>                                                              | <b>Titel:</b>               | Stepped Care Ansatz zur Versorgung Internetbezogener Störungen |                     |  |
|                                                                            |                             | Projekt Nr. (Sponsor):                                         | SCAVIS              |  |
|                                                                            |                             | Studien-ID.                                                    | 01NVF19031          |  |
|                                                                            |                             | Version:                                                       | V01                 |  |
| <b>Person/Funktion</b><br><small>(ggf. studienspezifisch anpassen)</small> | <b>Name</b>                 | <b>Datum</b>                                                   | <b>Unterschrift</b> |  |
| <b>Autor und Leitung Monitoring</b>                                        | Nicole Dohrmann             |                                                                |                     |  |
| Geprüft und genehmigt<br><b>Sponsorvertreter/<br/>Studienleitung</b>       | Prof. Dr. Hans-Jürgen Rumpf |                                                                |                     |  |
| Geprüft und genehmigt<br><b>Leitung Datenmanagement</b>                    | Dr. Maren Vens              |                                                                |                     |  |
| Formale Überprüfung<br><b>ZKS Leitung</b><br>Dr. Denise Olbrich            | Dr. Denise Olbrich          |                                                                |                     |  |

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Inhaltsverzeichnis</i>                                                                 | 2  |
| <b>1 Allgemeines</b>                                                                      | 3  |
| 1.1 Eckdaten/Ansprechpartner                                                              | 3  |
| 1.2 Kommunikation/Ansprechpartner                                                         | 4  |
| 1.3 Relevante SOPs/Manuale/weitere Arbeitsanweisungen                                     | 5  |
| 1.3.1 SOP Abweichungen                                                                    | 5  |
| 1.3.2 Weitere geltende Arbeitsanweisungen/Guidelines                                      | 5  |
| <b>2 Studiendokumentation</b>                                                             | 5  |
| 2.1 Zentrale Studiendokumentation (Trial Master File (TMF))                               | 5  |
| 2.2 Investigator Site File (ISF)                                                          | 5  |
| 2.3 Einholen studienrelevanter Dokumente zur Ablage im TMF/ISF                            | 6  |
| <b>3 Monitoring-Besuche</b>                                                               | 7  |
| 3.1 Selektionsbesuch                                                                      | 7  |
| 3.2 Initiierungsbesuch                                                                    | 7  |
| 3.3 Regelbesuch                                                                           | 8  |
| 3.4 Abschlussbesuch                                                                       | 9  |
| 3.5 Erstellen / Review der Monitoring-Berichte/Nachbereitung des Monitorbesuchs           | 9  |
| 3.6 Risikoabschätzung/Monitorstrategie/Quelldatenreview (SDR) / Quelldatenkontrolle (SDV) | 10 |
| 3.6.1 SDV-Tabelle                                                                         | 11 |
| 3.7 Prüfplanabweichungen                                                                  | 11 |
| 3.7.1 Definition                                                                          | 11 |
| 3.7.2 Dokumentation am Prüfzentrum                                                        | 12 |
| 3.7.3 Dokumentation im Monitorbericht                                                     | 12 |
| 3.7.4 Aktennotizen (Note to File (NTF))                                                   | 12 |
| 3.8 Umgang mit Beschränkungen im Rahmen von COVID-19                                      | 12 |
| <b>4 Electronic Case Report Forms (eCRF)</b>                                              | 13 |
| 4.1 Allgemeines                                                                           | 13 |
| 4.2 Monitoring-Querys                                                                     | 13 |
| 4.3 Rückfragen/Querys des Datenmanagements (IMBS)                                         | 13 |
| <b>5 Abkürzungsverzeichnis</b>                                                            | 14 |

## 1 Allgemeines

Dieser Monitoring Plan ist für die Arbeit aller beteiligten Monitore im Rahmen der SCAVIS Studie bindend.

Die SCAVIS Studie ist eine zweiarmige, parallel verlaufende, einfach-verblindete (observer-blind), placebo-kontrollierte, randomisierte, Phase III Studie. Bei der vorliegenden klinischen Studie handelt es sich um eine sonstige Studie, die nach den Grundlagen der ICH GCP E6 (R2) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wird.

Die SCAVIS Studie ist eine nationale Studie mit vier Prüfzentren an den Standorten Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck, MVZ start: Psychotherapie & Coaching GmbH Standort Berlin, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und Universität Ulm.

Die Universität Ulm sind verantwortlich für die Fragebogen- und Tracking-Daten, die während des Screenings und Step 1 innerhalb der App erhoben werden. Diese Daten werden verschlüsselt auf einem gesicherten Server der Universität Ulm übertragen und aufbewahrt.

Der Sponsor ist das UKSH und die Studienleitung/Sponsorvertretung liegt bei Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Rumpf. Die Kontaktdaten sind aus dem Prüfplan zu entnehmen.

*Zur Erhaltung der Übersichtlichkeit wurde in diesem Monitoring Plan bei personenbezogenen Bezeichnungen ausschließlich die männlichen Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten, grundsätzlich für alle Geschlechter.*

### 1.1 Eckdaten/Ansprechpartner

| Eckdaten der klinischen Studie |                                                                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Fallzahl:                      | Jeweils 430 Personen werden der Interventions- und der Kontrollbedingung zugewiesen |
| Zentrenanzahl:                 | 3 (Lübeck/Berlin/Mainz)                                                             |
| Beobachtungsdauer:             | 6 Monate                                                                            |
| Sponsor:                       | UKSH                                                                                |
| Kommunikationssprache:         | Deutsch                                                                             |

Weitere Details und Kontaktdaten für die Studie, die zugehörigen Adressen und Telefonnummern sind dem jeweils aktuellen Studienprotokoll Kapitel 2 zu entnehmen.

| Ansprechpartner                                                  | Kontaktdaten                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studienleitung/Sponsorvertretung (SL)                            | Prof. Dr. Hans-Jürgen Rumpf<br>Tel.: +49 451 500-98751<br>E-Mail: <a href="mailto:hans-juergen.rumpf@uksh.de">hans-juergen.rumpf@uksh.de</a>                                                                                                                         |
| Wissenschaftliche Studienkoordination/<br>Projektmanagement (PM) | Dr. Anja Bischof<br>Tel.: +49 451 500 98753<br>E-Mail: <a href="mailto:anja.bischof@uksh.de">anja.bischof@uksh.de</a>                                                                                                                                                |
| Biometrie (BI)                                                   | Univ.-Prof. Dr. Inke König<br>Tel.: +49 451 500 50610<br>E-Mail: <a href="mailto:inke.koenig@uni-luebeck.de">inke.koenig@uni-luebeck.de</a><br>Dr. Maren Vens<br>Tel.: +49 451 500 50622<br>E-Mail: <a href="mailto:m.vens@uni-luebeck.de">m.vens@uni-luebeck.de</a> |

| Ansprechpartner | Kontaktdaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datenmanagement | <p>Dr. Maren Vens (Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS))<br/> Tel: +49 451 500 50622<br/> E-Mail: <a href="mailto:m.vens@uni-luebeck.de">m.vens@uni-luebeck.de</a></p> <p>Prof. Dr. Christian Montag (Universität Ulm)<br/> Christopher Kannen<br/> Tel.: +49 731 50 26550<br/> E-Mail: <a href="mailto:christian.Montag@uni-ulm.de">christian.Montag@uni-ulm.de</a></p> <p>PD Dr. Klaus Wölfling (Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie)<br/> Tel.: +49 6131 17 6147<br/> E-Mail: <a href="mailto:woelfling@uni-mainz.de">woelfling@uni-mainz.de</a></p> |

## 1.2 Kommunikation/Ansprechpartner

Die Kommunikation erfolgt telefonisch, per Videokonferenz und per E-Mail. Von Telefonaten werden Telefonnotizen oder E-Mail-Zusammenfassungen erstellt.

Falls nicht anders in nachfolgender Tabelle vorgegeben, sollen in E-Mails alle Betreffzeilen mit „SCAVIS“ beginnen. Falls Prüfzentren betroffen sind, wird der Name des Standortes mit in die Betreffzeile aufgenommen.

Bei Erhalt externer E-Mails ohne die zuvor genannten Angaben sollte bei der Antwort die Betreffzeile entsprechend ergänzt werden.

### Kommunikationsplan:

| Thema                                         | Ansprechpartner             | Nachrichtlich/Betreff | Zeitplan                                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| SCAVIS wissenschaftliche Fragestellungen      | Studienleitung              | Nachrichtlich: SL, PM | Antwort SL/PM innerhalb von 5 Arbeitstagen |
| Organisation, Einreichung bei Ethikkommission | Studienleitung (für Lübeck) | Nachrichtlich SL, PM  | n.z.                                       |
| Studienablauf Prüfplan-abweichungen           | Studienleitung              | Nachrichtlich SL, PM  | Zeitnah, je nach Inhalt                    |

### Weitere Kommunikation:

- Das Monitoring wird ab der Initiierung in alle Kommunikation mit Prüfzentren eingebunden bzw. erhält alle E-Mails nachrichtlich.
- Alle für das Monitoring relevanten studienspezifischen Informationen werden dem Monitor weitergeleitet.
- Während der Durchführung der klinischen Studie finden regelmäßige Jour fixe-Treffen zwischen Monitoring und Studienleitung statt. Bei Bedarf werden weitere an der Studie beteiligte Funktionen hinzugezogen.
- Ggf. die Protokollerstellung (Besprechungsprotokoll) obliegt dem PM. SL/PM ist für die zentrale Ablage der Protokolle verantwortlich.
- Darüber hinaus nimmt das Monitoring an den regelmäßig stattfindenden internen Studienbesprechungen „Sonstige Studien“ ZKS Lübeck/IMBS Lübeck teil.

### 1.3 Relevante SOPs/Manuale/weitere Arbeitsanweisungen

Das Monitoring wird gemäß den SOPs des ZKS Lübecks durchgeführt. Folgende SOPs kommen in ihrer jeweiligen gültigen Version zur Anwendung:

| <b>Dokument Nr.</b> | <b>Dokument Titel</b>                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| MO02                | Initiierungsbesuch                                                      |
| MO03                | Monitoring-Besuch während einer klinischen Studie                       |
| MO04                | Abschlussbesuch                                                         |
| MO05                | Monitoringplanung                                                       |
| SP04                | Investigator Site File (ISF)                                            |
| WI-SP-04            | Erstellung von Anlagen zum ISF                                          |
| WI-MO03             | Liste der Prüfplanabweichungen (Anhang zum Monitorbericht Regelbesuche) |
| GE05                | Umgang mit Pandemien im ZKS Lübeck                                      |

#### 1.3.1 SOP Abweichungen

Folgende SOP Abweichung ist für die SCAVIS-Studie geplant:

- SOP MO02 (Initiierungsbesuch): Der Initiierungsbesuch fand für die Prüfsentren (Lübeck, Berlin und Mainz) per Videokonferenz statt.

#### 1.3.2 Weitere geltende Arbeitsanweisungen/Guidelines

n.z.

## 2 Studiendokumentation

### 2.1 Zentrale Studiendokumentation (Trial Master File (TMF))

Die gesamte zentrale Studiendokumentation im TMF (Trial Master File) wird bei der Studienleitung geführt. Das Monitoring leitet alle essentiellen Studiendokumente aus den Prüfsentren und vom Monitoring, die im TMF abgelegt werden müssen, direkt an die Studienleitung weiter.

### 2.2 Investigator Site File (ISF)

Die Erstellung des ISF erfolgt gemäß der SOP SP04 „Investigator Site File (ISF)“ durch das Monitoring des ZKS Lübeck in Rücksprache mit der Studienleitung.

Der ISF wird vom Monitoring an die Prüfsentren Lübeck, Berlin und Mainz (postalisch) übergeben.

- ISF Versand/Blankoformulare
  - Erstellung des Inhaltsverzeichnisses des ISF gemäß SOP SP04 und Erstellung der Formulare für den ISF gemäß WI-SP-04 erfolgt in Absprache zwischen Monitoring und Studienleitung.
  - Vor dem Versand wird der ISF mit den zentrumspezifischen Dokumenten, wie z.B. CV, ggf. GCP Zertifikaten, EK Voten und weiteren studienspezifische Dokumenten ergänzt (Absprache Monitoring/Studienleitung).
  - Das Monitoring stellt der SL/PM die Formulare als Kopiervorlagen im PDF-Format zur Verfügung.
  - Die Prüfsentren werden vom Monitoring angewiesen, nur die im ISF vorhandenen gültigen Dokumente und Vorlagen zu benutzen.
- Aktualisierung der ISF-Dokumente im Studienverlauf
  - Die Studienleitung informiert das Monitoring über neue ISF Dokumente bzw. sendet diese dem Monitoring zu.

- Die Weiterleitung an die Prüfzentren erfolgt in enger Absprache zwischen dem Monitoring und der Studienleitung.
- Checkliste für die Überprüfung des ISF
  - Das Monitoring führt eine ISF Checkliste und ist für deren Pflege und Aktualisierung verantwortlich.
- ISF Pflege am Prüfzentrum
  - Die Pflege des ISF während Studienverlaufs erfolgt vor Ort durch die Prüfzentren.
  - Der Monitor prüft bei den regulären Monitorbesuchen anhand der zuvor genannten ISF-Checkliste im Prüfzentrum, ob der ISF aktuell geführt wird und gibt ggf. Hilfestellung.

### 2.3 Einholen studienrelevanter Dokumente zur Ablage im TMF/ISF

Alle vom Prüfzentrum im Original ausgefüllten Dokumente verbleiben im Original im ISF.

Die folgenden Dokumente werden von jedem Prüfzentrum in Kopie/PDF Format für die Weiterleitung zur Ablage im TMF eingesammelt:

- Unterschriebene Erklärung des Prüfers (von Hauptprüfer (HP)/Stellvertreter (SHP))
- Unterschriebenen Datenschutzerklärungen (aller Studienteammitglieder)

Dokumente/Formulare, die im Studienverlauf aktualisiert werden müssen:

- a. Staff- und Delegation Log,
- b. Monitoring Log,
- c. Training Log

Diese Dokumente werden bei jedem Monitorbesuch als Arbeitskopie und für die Weiterleitung zur Ablage im TMF eingesammelt oder vom Prüfzentrum angefordert. Veraltete Arbeitskopien können vernichtet werden, dies liegt in der Verantwortung der Studienleitung.

Am Studienende werden die finalisierten Dokumente in Kopie im TMF abgelegt. Die Originale verbleiben im ISF.

Telefonkontakte zwischen den Prüfzentren und dem Monitor sind zu dokumentieren. Relevante Aktennotizen und Telefon-/Gesprächsnotizen (z.B. Entscheidungen, Prüfplanabweichungen) werden an die Studienleitung weitergeleitet.

Alle studienrelevanten Dokumente, die im TMF abgelegt werden müssen, werden spätestens zum Studienabschluss vom Monitoring bei den Prüfzentren angefordert und zur Ablage im TMF an die Studienleitung weitergeleitet.

Alle vom Monitor in den Prüfzentren eingeholten Dokumente werden im jeweiligen Monitoring-Bericht aufgeführt und zur Ablage im TMF abgelegt. Alle eingesammelten Dokumente werden während des Studienverlaufs elektronisch auf dem zentralen Laufwerk des ZKS Lübeck abgelegt. Da das ZKS nicht archivierungspflichtig für den TMF ist, werden diese Dokumente, nach Beendigung des Monitorings und nach Sicherstellung der Weiterleitung an die Studienleitung zur Ablage im TMF, gelöscht.

Das Monitoring übergibt die relevante Prüfzentrumskorrespondenz und relevante Korrespondenz mit dem Datenmanagement oder Biostatistik spätestens am Studienende der Studienleitung zur Ablage im TMF.

### 3 Monitoring-Besuche

#### 3.1 Selektionsbesuch

Selektionsbesuche werden nicht durchgeführt. Die Auswahl der Prüfzentren obliegt der Studienleitung.

#### 3.2 Initiierungsbesuch

Die Initiierung erfolgt gemäß SOP MO02 und der für die Studie angepassten Initiierungsbericht-Vorlage. Die Ablage und Versionierung der Berichtsvorlage für den Initiierungsbericht erfolgt separat von diesem Monitoring Plan. Es ist vom Monitoring darauf zu achten, die jeweils aktuelle studienspezifische Berichtsvorlage zu nutzen.

- Initiierung-/Schulungsunterlagen:
  - Die Erstellung sowie der Vortrag der Initiierungspräsentation für den administrativen Teil erfolgen durch das Monitoring des ZKS Lübeck. Die Präsentation umfasst die Themen: GCP-Aspekte, Einwilligungsprozess, Dokumentation in klinischen Studien, Quelldaten, Studiendokumente, Staff- und Delegation Log, Training Log, Archivierung, Registrierung/Randomisierung, wichtige Dokumente aus dem Prüfarztordner, Pflege des Prüfarztordners.
  - Eine Einführung in die Studie bzgl. Studienprotokoll und Studienablauf erfolgen durch die Studienleitung
  - Alle Schulungen werden im Training Log dokumentiert.
    - Die Originale verbleiben im Prüfarztordner, Kopien werden im TMF bei der Studienleitung abgelegt.
- Art der Durchführung der Initiierung:
  - Die Initiierung der Prüfzentren erfolgt coronabedingt per Videokonferenz (z.B. WebEx) im Rahmen eines Initiierungstermins
  - Die Terminabsprache für die Initiierung erfolgt über eine Terminabfrage bei SL, PM und die Prüfzentren.
  - Das Monitoring erstellt eine Agenda und versendet diese zusammen mit den Einladungen an alle Studienteammitglieder in den Prüfzentren Lübeck, Berlin und Mainz.
- Voraussetzung für Initiierung:
  - Vorliegen der positiven Zustimmung der federführenden und lokalen Ethikkommission
  - Unterschriebener Vertrag/Responsibility Split ZKS Lübeck/Studienleitung
- Voraussetzung für Rekrutierung/Einschluss Studienteilnehmer
  - Erfolgte Initiierung
- Die folgenden Dokumente werden zeitnah nach der Initiierung finalisiert und in Kopie an Monitor und Studienleitung zur zentralen Ablagen gesendet. Die Originale verbleiben im Prüfarztordner:
  - Unterschriebene Erklärung des Prüfers
  - Unterschriebenen Datenschutzerklärungen der Studienteammitglieder
  - Ausgefülltes Delegation Log
  - Ausgefülltes Training Log
  - Ggf. erforderliches dokumentiertes Studientraining

Neue Studienteammitglieder, die nach der Initiierung in die Studien eingebunden werden, müssen von einem bereits geschulten Studienteammitglied oder HP/SHP geschult werden, bevor sie studienspezifische Aufgaben in der Studie wahrnehmen, und in das Staff- und Delegation Log aufgenommen werden. Das Training muss im Training Log dokumentiert werden.

### 3.3 Regelbesuch

Die Durchführung der Regelbesuche erfolgt gemäß SOP MO03 des ZKS Lübeck in der jeweils gültigen Version.

#### Frequenz der Regelbesuche/Remote Monitoring/Telefonkontakte

| Monitoring               | Zeitpunkt                                                     | Kriterien                                                                                                                                      | Kommentar                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Regelbesuch           | Zwischen T1* und T3*                                          | Einschluss der ersten Studienteilnehmer pro Prüfzentrum                                                                                        | Überprüfung Prüfarztordner (ISF), Sicherstellung der Einhaltung der Prozesse und Datenerhebungen in T1, T2* und T3 (Prozessreview)                                                                       |
| weitere Regelbesuche     | Nach T3                                                       | In Absprache zwischen Studienleitung, Monitoring und Prüfzentren unter Berücksichtigung der Anzahl der bereits rekrutierten Studienteilnehmer. | Sicherstellung der Einhaltung der Prozesse und Datenerhebung in der Follow-up Phase, Bei unvorhersehbaren Problemen kann der Monitorbesuch auf früher stattfinden in Rücksprache mit der Studienleitung. |
| Weitere Telefonkontakte  | Bei Bedarf                                                    | Bei Bedarf, z.B. bei ausbleibender Rekrutierung                                                                                                | Klärung von Fragen, Motivation, Unterstützung                                                                                                                                                            |
| Zusätzliche Regelbesuche | Nur nach Vereinbarung, vgl. Kommentar Nicht zutreffend (n.z.) |                                                                                                                                                | Zusätzliche Regelbesuche sind nur in Absprache zwischen der Leitung des ZKS und der Studienleitung zu vereinbaren.                                                                                       |

\*Erhebungszeitpunkte:

T0: Screening

T1: Fragebögen innerhalb der Interventions-App (verteilt auf 4 Wochen)

T2: Erhebung der Kriterien nach DSM-5 und ICD-11 (Interventionsgruppe)

T3: Erhebung der Kriterien nach DSM-5 und ICD-11 (Interventionsgruppe)

T4: 6-Monats-Follow-up (Interventions – und Kontrollgruppe)

#### Prüfung des ISF (ergänzende Aktionen zu SOP MO03):

- Bei jedem Regelbesuch werden mindestens die Vollständigkeit des Staff- /Delegation Log und Training Log geprüft.
- Im Falle eines Amendments im Studienverlauf wird zusätzlich die Ablage des Amendments, der Erklärung des Prüfers, der Zustimmung der Ethik-Kommission und der Dokumentation des Trainings der Prüfzentrumsmitglieder zum Amendment überprüft.
- Prüfung der Ablage neuer/aktualisierter Dokumente seit dem vorhergehenden Monitorbesuch.
- Eine vollständige Prüfung des ISF erfolgt nur bei Bedarf bei Regelbesuchen.
- Zur Zeitersparnis während des Regelbesuchs sollte sich das Monitoring vor dem Monitorbesuch Kopien des Staff- und Delegation- und Training Logs vom Prüfzentrum zusenden lassen.
- Weitere essentielle Dokumente können auch vom Monitor ungeprüft in Kopie eingesammelt und bei der Nachbereitung des Besuchs geprüft werden.

Besuchsdokumentation

- Jeder Besuch des Monitors im Prüfzentrum wird im Monitoring Log (ISF) eingetragen und von einer autorisierten Person am Prüfzentrum durch Unterschrift bestätigt. Eine Kopie wird für den TMF eingesammelt.
- Es werden ein Follow-up Letter, eine Follow-up Liste, ein Monitoring-Bericht sowie die Berichtsanlage „Liste der Prüfplanabweichungen“ erstellt (vgl. Abschnitt 3.5).
- Eingesammelte Dokumente werden an die Studienleitung zur Ablage im TMF weitergeleitet.

Abschlussgespräch

- Zum Abschlussgespräch sollte möglichst der Hauptansprechpartner des Prüfzentrums und nach Möglichkeit auch der Hauptprüfer/Stellvertreter anwesend sein. Im Gespräch werden die festgestellten Mängel sowie sonstige offene Punkte zusammengefasst und Maßnahmen zu deren Lösung besprochen sowie Fragen/Probleme des Prüfzentrums diskutiert.

Personalwechsel am Zentrum

- Wenn das Monitoring Kenntnis über einen Personalwechsel am Prüfzentrum erhält, gibt es die entsprechenden Informationen an die Studienleitung und das PM weiter oder, falls die Information der Studienleitung zuerst bekannt wird, gibt die Studienleitung die Information an das Monitoring weiter.
- Der Monitor trägt Sorge dafür, dass das Staff- und Delegation Log aktualisiert wird und das Studientraining unter Verantwortung des HP stattgefunden hat und fordert die unter 2.3 genannten Dokumente ein.

**3.4 Abschlussbesuch**

Es gilt die SOP (MO04), die unter **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Relevante SOPs/Manuale/Arbeitsanweisungen aufgeführt ist. Das Schließen der Prüfzentren am Studienende (d.h. nach Last Patient out (LPO)) erfolgt durch eine Close-out Visite vor Ort oder durch „Fern-Close-Out“ per Videokonferenz (z.B. WebEx). Dies wird im Studienverlauf noch festgelegt, ebenso die Aktivitäten des Monitorings im Rahmen des Studienabschlusses. Ggf. kann die Close-out Visite auch in Kombination mit einem Regelbesuch stattfinden.

**3.5 Erstellen / Review der Monitoring-Berichte/Nachbereitung des Monitorbesuchs**

Zu jedem Monitoring-Besuch (Initiierung, Regel- und Abschlussbesuch) wird von dem jeweiligen Monitor ein schriftlicher Bericht erstellt. Nach jedem Monitoring-Besuch erstellt der Monitor einen Follow-up Letter und eine Follow-up Liste, in dem die noch ausstehenden Punkte des Monitoring-Besuchs und die beim Monitorbesuch festgestellten Prüfplanverletzungen aufgeführt sind (vgl. Punkt 3.7).

| Funktion       | Aufgabe                                                                                                                                                   | Zeitintervall                                                                         |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Monitor        | Erstellung Monitorbericht inkl. Follow-up Liste, ggf. Liste der Prüfplanabweichungen*                                                                     | zeitnah nach dem letzten Tag des Monitorbesuchs                                       |
|                | Erstellung Follow-up Letter, Versand zusammen mit FU Liste per E-Mail an den Hauptprüfer, Stellvertreter und alle beim Monitorbesuch anwesenden Personen. |                                                                                       |
|                | Weiterleitung offener Punkte und Fragen, die sich während des Monitorbesuchs für die Studienleitung ergeben haben.                                        | 10 Arbeitstage nach letztem Tag des Monitorbesuchs oder sofort, je nach Fragestellung |
| Studienleitung | Review des Monitorberichts inkl. Follow-up Liste und -Letter sowie Liste der Prüfplanabweichungen.                                                        | Zeitnah                                                                               |

|                |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monitor        | Rückmeldung/Rücksprache mit der Studienleitung zum Review.<br>Finalisierung; Ausdruck des gesamten Berichts inklusive Anhänge (FU Letter, FU-Liste und Liste der Prüfplanabweichungen*); unterschreiben des Monitorberichts. | Zeitnah nach Erhalt des Reviews                                                                                                                                                                                         |
|                | Versand des unterschriebenen Monitorberichtes inklusive Anlagen an die Studienleitung.                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                         |
| Studienleitung | Unterschreiben des Monitorberichts, Bewertung und unterschreiben der Liste der Prüfplanabweichungen* und Versand einer PDF Kopie an den Monitor.<br>Ablage des Originals im Trial Master File                                | Zeitnah zur Finalisierung                                                                                                                                                                                               |
| Monitor        | Nachverfolgung des Rückerhalts des vom Studienleiter unterschriebenen Monitorberichts und der Liste der Prüfplanabweichungen* im Original vom Studienleiter.<br>Bei Initiierungsbericht: Freigabe des Prüfzentrums.          | Innerhalb 3 Wochen nach Versand an SL/PM                                                                                                                                                                                |
|                | Bei Initiierung: Versand des Initiierungsberichtes an das Prüfzentrum                                                                                                                                                        | Zeitnah zum Rückerhalt der Unterschrift des Studienleiters                                                                                                                                                              |
| Monitor        | Nachverfolgung der offenen Punkte durch das Prüfzentrum bis zur kompletten Erledigung                                                                                                                                        | Zu den in der Follow-up Liste angegebenen Zeitpunkten<br>Der Follow-up Prozess sollte innerhalb von 6 Monaten abgeschlossen sein. Ausnahme sind die Punkte, die nur bei einem vor-Ort-Besuch nachgeprüft werden können. |
| Studienleitung | Nachverfolgung/Lösung offener Punkte/Fragen, die die Studienleitung betreffen                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                         |

\*Ausnahme: Monitoring-Bericht Initiierung

#### **Zu beachten:**

- Abweichungen von den zeitlichen Vorgaben bei der Berichtserstellung sind im Monitorbericht zu erklären.
- Bei ausbleibender Rückmeldung des Prüfzentrums bezüglich Erledigung der offenen Punkte und nach zweimaliger Ermahnung durch den Monitor erfolgt die Eskalation an die Studienleitung.

### **3.6 Risikoabschätzung/Monitorstrategie/Quelldatenreview (SDR) / Quelldatenkontrolle (SDV)**

Im Rahmen der SCAVIS Studie wird ein risikobasiertes Monitoring durchgeführt. Das Monitoring erfolgt in Abhängigkeit von der Arbeitsweise der Prüfzentren (Prüfplaneinhaltung, Einhaltung regulatorischer Vorgaben, Studienerfahrung und Rekrutierung im Studienverlauf).

#### Prüfung der Einwilligungserklärungen:

Die Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgt innerhalb der App (smart@net). Eine Zustimmung erfolgt gemäß Datenschutzverordnung (DSGVO) über ein Opt-In-Verfahren (ausdrückliches Zustimmungsverfahren). Eine Überprüfung der Einwilligungserklärungen ist bei dem oben beschriebenen Verfahren nicht möglich, da das Monitoring aus Datenschutzgründen keinen Zugang zu den digitalen Daten erhält.

#### Zuordnung Identifikationsliste Studienteilnehmer/Randomisierung:

Allen Studienteilnehmern wird zu Beginn der Eingangsbefragung innerhalb der App eine Identifikationsnummer (ID) zugewiesen. Die ID ist eine zufällig generierte alphanumerische

Abfolge. Die ID wird genutzt, um eine Studienteilnehmeridentifikationsliste zu erstellen, welche für die Kontaktaufnahme im Verlauf des Stepped Care Ansatzes (insbesondere Step 2 und Step 3) relevant ist. Diese Liste steht dem Monitor zur Überprüfung nicht zur Verfügung. Die Studienteilnehmer werden innerhalb der App zunächst nach Geschlecht und Alter stratifiziert und dann randomisiert der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeordnet.

### 3.6.1 SDV-Tabelle

Beim Monitoring in jedem Prüzzentrum zu prüfen:

| Prüfungspunkt                                                        | Abfragepunkte/zu prüfenden Datenpunkte                                           | Kommentar                                           |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Vorstellung der telemedizinischen Videoplattform der Online-Therapie | <ul style="list-style-type: none"> <li>Erläuterung der Funktionsweise</li> </ul> | zufällig ausgewählte Studienteilnehmer (Stichprobe) |
| Vorstellung ACCESS Datenbank für die telefonische Kurzintervention   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Erläuterung der Funktionsweise</li> </ul> | zufällig ausgewählte Studienteilnehmer (Stichprobe) |

### Erkenntnisse zur Umsetzbarkeit der Vorgaben des Studienprotokolls zum Monitoring nach Durchführung des 1. Regelbesuchs

Die im Studienprotokoll unter Kapitel 15. 1, Monitoring und Source Data Verification, aufgeführten Punkte sind im Rahmen des Monitorings nur eingeschränkt umsetzbar:

- In dieser Studie werden die Einträge direkt in den eCRF (ACCESS Datenbank, telemedizinischen Videoplattform) eingegeben.
- Bei der Online-Therapie werden die Fragebögen digital von den Studienteilnehmern ausgefüllt. Der Monitor erhält keinen Zugang zur telemedizinischen Videoplattform. Ein monitorspezifischer Zugang zur Plattform ist nicht möglich.
- Um die Qualität der Studie zu sichern, sind im Studienprotokoll einige Punkte aufgeführt, die im Rahmen von regelmäßigen Besuchen zu überprüfen sind. Vom Monitor können nur die Punkte monitoriert werden, die nicht über eine App oder eine telemedizinische Videoplattform erhoben werden. Der Monitor keinen Zugang zu diesen digitalen Daten.
- Die wesentlichen Selektionskriterien sowie das primäre Zielkriterium der Studie, lassen sich nicht zu 100% überprüfen. Die Begründung ist, dass ein wesentlicher Teil der Daten über die App und die Fragebögen erhoben werden.

In diesen Punkten wird daher teilweise von den Vorgaben des derzeit gültigen Studienprotokolls Version 4.0 vom 31.08.2022 abgewichen.

## 3.7 Prüfplanabweichungen

### 3.7.1 Definition

Prüfplanabweichungen sind alle Abweichungen von den im Studienprotokoll aufgeführten Prozessen und Erhebungszeitpunkten.

Die Prüfplanabweichungen werden der Studienleitung über die Prüfplanabweichungsliste als Anhang zu den Monitorberichten für Regelbesuche zur Kenntnis gebracht. Die Studienleitung bewertet die Prüfplanabweichungen als „kritisch“ oder „unkritisch“.

Kritische Abweichungen sind alle Abweichungen, welche die Studiendatenauswertung, die Datenintegrität und die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden. Beispiele für Prüfplanabweichungen sind:

- Einschluss in die Studie ohne gültige Einwilligungserklärung
- Randomisierungsvorgabe nicht eingehalten

- Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien

### 3.7.2 Dokumentation am Prüfzentrum

Die Studienzentren sind angehalten, alle Prüfplanabweichungen in den Studienakten oder -dokumenten zu dokumentieren und zu begründen. Ebenso sind die Studienzentren dazu angehalten, korrektive und präventive Maßnahmen zu ergreifen und diese zu dokumentieren.

Die beim Monitorbesuch festgestellten Prüfplanabweichungen werden mit dem Prüfzentrum besprochen und der Monitor unterstützt das Prüfzentrum bei der Erarbeitung von entsprechenden präventiven und korrektiven Maßnahmen. Bei kritischen Abweichungen wird ggf. eine Ursachenanalyse durchgeführt und dokumentiert. Am Studienende erhält das Prüfzentrum eine Liste mit den Prüfplanabweichungen zur Ablage im ISF Kapitel 11.1.

### 3.7.3 Dokumentation im Monitorbericht

Alle festgestellten Prüfplanabweichungen werden vom Monitor in der Liste der Prüfplanabweichungen (Anhang zum Monitorbericht siehe SOP MO03) dokumentiert. Dies sind z.B. fehlende Quelldaten, GCP/regulatorische Abweichungen, fehlerhafte ISF Dokumente, etc.

Der Monitor dokumentiert die unkritischen Abweichungen mit den korrektiven und präventiven Maßnahmen im Monitorbericht unter Punkt 3 als kurze Zusammenfassung.

Kritische Abweichungen (inklusive präventive und korrektive Maßnahmen) und ggf. Ursache werden im Monitorbericht ausführlich Studienteilnehmer-bezogen dargestellt.

### 3.7.4 Aktennotizen (Note to File (NTF))

Aktennotizen sollten nur in Ausnahmefällen als separates Dokument erstellt werden, wenn der Sachverhalt auf keine andere Weise (z.B. Erläuterung auf dem entsprechenden Dokument) beschrieben werden kann. Sie können sich auf den Studienteilnehmer beziehen, zentrumsspezifisch oder genereller Art sein.

Die Aktennotiz soll eine kurze Beschreibung des Problems sowie die Angabe von Gründen / Lösungen / Maßnahmen / der momentanen bzw. der zukünftigen Verfahrensweise beinhalten und muss vom Hauptprüfer datiert und unterschrieben werden. Eine Vorlage ist im ISF Kapitel 11.2 zu finden.

Die Aktennotiz sollte immer eine Angabe beinhalten, ob und ggf. in welcher Weise, die beschriebenen Probleme die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden.

Die Aktennotizen werden im Prüfartzordner im Original sowie in Kopie an die Studienleitung zur Ablage im TMF weitergeleitet.

## 3.8 Umgang mit Beschränkungen im Rahmen von COVID-19

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Monitoring Manuals V01 (Juli 2023) kann davon ausgegangen werden, dass die Regelbesuche regulär stattfinden können. Aufgrund der Corona Pandemie und dem damit verbundenen Dienstreisverbot war dies vorher nicht möglich.

Im Falle eines Krisenfalls mit einer erneuten Notwendigkeit von behördlichen Beschränkungen, die die Reisetätigkeit einschränken oder Vor-Ort-Besuche aufgrund lokaler Vorgaben unmöglich machen, findet die ZKS-interne SOP zum Umgang mit Pandemien (SOP GE-05) innerhalb des ZKS Lübecks Anwendung.

Das Monitoring wird die Studienleitung über das Eintreten eines solchen Krisenfalls informieren und das weitere Vorgehen gemeinsam mit der Studienleitung abstimmen.

Trotz der Einschränkungen hat die Sicherheit und das Wohlergehen der Studienteilnehmer als auch die Datenintegrität höchste Priorität. Soweit möglich sollen die bereits terminierten Visiten als Remote-Visiten durchgeführt werden. Alle weiterhin zu planenden Visiten werden bis zur Aufhebung der Beschränkungen als Remote-Visiten durchgeführt. Die Visitenfrequenz soll idealerweise unabhängig vom Krisenfall auf Grundlage der Monitoringplanung beibehalten werden, wenn dies die lokalen Gegebenheiten und Ressourcen an den Prüfzentren zulassen. Falls ein

Rekrutierungsstopp ausgesprochen werden sollte, vergewissern sich die Monitore über den eCRF, dass dieser eingehalten wird.

Die Qualitätskontrolle kann auf wesentliche Kerndaten und -prozesse beschränkt werden.

Kontinuierliche Nutzen-Risiko-Bewertung durch Verifizierung von:

- Einhaltung von Ein- / Ausschlusskriterien
- Erhebung wesentlicher Zielparameter

Beim Remote Monitoring ist darauf achten, dass aus keine Quelldatenkontrolle vorgenommen werden kann und darf.

## **4 Electronic Case Report Forms (eCRF)**

### **4.1 Allgemeines**

Die Dokumentation der Studiendaten erfolgt wie folgt:

Erhebung während Step 1 (App-Intervention): Diverse Fragebögen (z.B. I-CAT, IUES, CIUS) werden über vier Wochen verteilt erhoben, teilweise mehrfach. Das Tracking erfolgt über das Smartphone.

Erhebung während Step 2 (telefonische Kurzintervention):

Am Ende der vier Wochen werden in Step 2 zwei telefonische Kurzinterventionen durchgeführt. Hier werden erneut die CIUS und der diagnostische Fragebogen (I-CAT) erhoben. Auf den Ergebnissen basierend werden die Studienteilnehmer der Online-Therapie zugewiesen oder nicht.

Erhebung während Step 3 (Online-Therapie):

Es wird eine telemedizinische Videoplattform etabliert. Innerhalb dieser telemedizinischen Videoplattform wird ein eCRF hinterlegt sein. In diesem werden die Studiendaten zum Modul Online-Therapie zu den im Studienprotokoll definierten Messzeitpunkten datenschutzkonform erhoben und gespeichert. D.h. die Studienteammitglieder erheben die Daten digital und tragen sie während der Visite mit den Studienteilnehmern direkt ins eCRF ein.

Die Eingaben der Daten werden von Angehörigen des Studienteams im Prüfzentrum vorgenommen, die vom Hauptprüfer entsprechend auf dem Staff- und Delegation Log autorisiert wurden. Die autorisierten Studienteammitglieder sind dafür verantwortlich, dass alle eCRF-Seiten korrekt und vollständig ausgefüllt werden.

### **4.2 Monitoring-Querys**

Im Rahmen der Studie können keine Monitoring-Querys gestellt werden, da die Daten über die smart@net-App und zentrumsspezifischen Datenbanken erhoben werden.

### **4.3 Rückfragen/Querys des Datenmanagements (IMBS)**

Im Rahmen der SCAVIS Studie sind keine Rückfragen/Querys seitens des IMBS vorgesehen.

## 5 Abkürzungsverzeichnis

|            |                                                                    |
|------------|--------------------------------------------------------------------|
| BI .....   | <i>Biometrie</i>                                                   |
| EK .....   | <i>Ethikkommission</i>                                             |
| GCP .....  | <i>Good Clinical Practice</i>                                      |
| HP .....   | <i>Hauptprüfer</i>                                                 |
| IMBS ..... | <i>Institut für medizinische Biometrie und Statistik</i>           |
| ISF .....  | <i>Investigator Site File</i>                                      |
| MO .....   | <i>Monitoring</i>                                                  |
| n.z. ....  | <i>nicht zutreffend</i>                                            |
| NTF .....  | <i>Note to File (Aktennotiz)</i>                                   |
| PDF .....  | <i>Portable Data File</i>                                          |
| PM .....   | <i>Projektmanagement</i>                                           |
| SDR .....  | <i>Source Data Review (Quelldatenreview)</i>                       |
| SDV .....  | <i>Source Data Verfication (Quelldatenabgleich)</i>                |
| SHP .....  | <i>stellvertretender Hauptprüfer</i>                               |
| SL .....   | <i>Studienleitung</i>                                              |
| SOP .....  | <i>Standard Operating Prozeduere (Standardarbeitsanweisung)</i>    |
| SP .....   | <i>Studienprotokoll (Abkürzung SOP Verzeichnis ZKS Lübeck)</i>     |
| TMF .....  | <i>Trial Master File</i>                                           |
| UKSH ..... | <i>Universitätsklinikum Schleswig Holstein</i>                     |
| WI .....   | <i>Working Instruction (Arbeitsanweisung), Working Instruction</i> |
| z.B. ....  | <i>zum Beispiel</i>                                                |
| ZKS .....  | <i>Zentrum Klinische Studien Lübeck</i>                            |