

# Die Zukunft der klinischen Forschung: Risikobasiertes Qualitätsmanagement – Wie Prüfstellen davon betroffen sind

Seit 1996 gilt ICH E6 (R1) als der Goldstandard für die Gute Klinische Praxis bei der Studiendurchführung. Das bevorstehende Update der Guideline (Draft Revision 2 (R2) [1] bringt Veränderungen mit sich, die u. a. unter dem Begriff „Risikobasiertes Monitoring“ in der Fachöffentlichkeit [2] diskutiert werden. Mit dem in Krafttreten des Updates wird es für Sponsoren ernst, die Behörden gegenüber ihre Compliance mit ICH GCP (E6) (R2) sicherstellen wollen. Durch die Weiterentwicklung der Praxis sehen sich auch Prüfstellen mit neuen Anforderungen konfrontiert.



Fotolia – © fotofabrika

## Das Update: neue Anforderungen an Sponsoren und Prüfer

### Neu aufgenommen: Investigator oversight (4.2.5, 4.2.6)

Ein Prüfer ist nach ICH-GCP berechtigt, Aufgaben an andere qualifizierte Personen zu delegieren. Eine Aufgabe

muss der Prüfer jedoch selbst wahrnehmen- die Aufsicht (oversight) über die Studiendurchführung. Obwohl die FDA bereits 2009 eine Guideline zu den Verantwortlichkeiten der Prüfer veröffentlicht hat, [2] ist „Mangel an Investigator Oversight“ immer noch eines der häufigsten Inspektionsfindings [3]. Diese Anforderung an Prüfer wird nun in das Update der Guideline ICH E6 (R2) neu aufgenommen (Hervorhebungen durch die Autorin). „The in-

*vestigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates study tasks conducted at the trial site (4.2.5)*“ und „If the investigator/institution retains the services of any party to perform study tasks they should ensure this party is qualified to perform those study tasks and should *implement procedures* to ensure the integrity of the study tasks performed and any data generated (4.2.6).

Was als „angemessen“ anzusehen ist, kann von Studie zu Studie und Prüfstellte zu Prüfstellte unterschiedlich aussehen. Zugleich wird nicht verlangt, dass die „procedures“ schriftlich vorliegen müssen. Doch der Spielraum bedeutet nicht, dass alles so bleiben kann wie gewohnt. Durch das Update werden Sponsoren (u.U. bereits bei der Auswahl der Prüfstellten) noch intensiver darauf dringen, dass Prüfer darlegen, wie sie dieser Aufgabe im Studienverlauf gerecht werden wollen. Dazu gehört auch der Umgang mit den Ergebnissen des Monitorings – Noncompliance und Queries. Die entsprechenden Aktivitäten und ihre Ergebnisse müssen dokumentiert werden – das verlangt von einigen Prüfstellten mehr Zeit im Studienverlauf als bisher einzuplanen.

**Neuer Ansatz: Fokus auf Risiken**

Das Kapitel über die Verantwortung des Sponsors in Bezug auf Quality Management hat noch größere Auswirkungen auf die Studiendurchführung. Von Sponsoren wird gefordert, Risiken zu identifizieren, zu bewerten und einen geeigneten Handlungsplan aufzustellen. Risiken und Monitoringstrategien sollen sich entsprechen („the methods used to assure and control the quality of the trial should be proportionate to the risks inherent in the trial and the importance of the information collected“). Die neuen Pflichten, d.h. das Risk Assessment und die entsprechende Handlungsplanung sind unabhängig davon, ob der Sponsor Risk Based-Monitoring (RBM) umsetzt.

**Der Paradigmenwechsel: Risk Based Monitoring (RBM) 1.39, 5.18.3, 5.18.6 (e) und 5.18.7**

Der Fokus auf Risiken soll zukünftig auch das Monitoring steuern. Sowohl die FDA (Food and Drug Administration) als auch die EMA (European Medicines Agency) haben bereits 2013 Guidelines [5,6] zu risikobasierten Tech-

niken beim Monitoring der Studienverlaufs veröffentlicht. Ein risikobasiertes Herangehen an das Monitoring von klinischen Prüfungen (5.18.3) soll dazu beitragen, dass Sponsoren ihrer Pflicht, die Compliance im Studienverlauf zu gewährleisten, besser nachkommen können.

**Was ist anders beim „risikobasierten Monitoring“?**

Das traditionelle Monitoring ist gut darin, „Fehler“ zu identifizieren, nachdem sie sich ereignet haben. Es besteht vor allem in häufigen Besuchen der Monitore vor Ort, die durch ihre Hinweise auf Fehler in der Studiendurchführung eine bessere Studienqualität in der Zukunft gewährleisten sollen. Ihre zentrale Aufgabe war es bislang, die Source Daten Verification (SDV) durchzuführen – je mehr CRF-Daten/Patienten/Besuche mit den Patientenakten abgeglichen wurden, desto besser. Inzwischen kritisieren Behörden diesen Ansatz, der jeden Eintrag im CRF sowie alle Prüfstellten mit der gleichen Aufmerksamkeit behandelt, wurde von den Behörden als wenig effizient kritisiert. So wie Monitoring bisher verstanden und praktiziert wurde, kann es Fehler (vor allem Noncompliance) nicht verhindern und ist daher nicht geeignet, Studienqualität zu schaffen.

Risikobasiertes Monitoring zielt darauf ab, die Monitoringressourcen auf kritische Daten und Prozesse aber auch Prüfstellten zu konzentrieren. Es gibt Sponsoren die inzwischen [2] Pilotprojekte durchgeführt haben und über ihre Erfahrungen mit neuen Technologien und Herangehensweisen berichten. Sie haben gelernt, für jede Studie Risiken im Vorfeld zu identifizieren, Indikatoren festzulegen, die zwingend eine Monitoringmaßnahme auslösen. Dabei verwenden sie eine Kombination von Monitoring-Strategien, die bereits im Vorfeld festgelegt werden: zentralisiertes Monitoring, off-site Monitoring und on-site Monitoring.

**Beispiel:**

Nicht jeder Studienpatient durchläuft die Prüfung wie das Protokoll es vorschreibt. Eine typische Abweichung vom Prüfplan ist eine Zeitfensterverletzung: ein Patient kommt nicht pünktlich zur Visite kommen weil er am geplanten Tag verhindert ist. Findet die Visite dann außerhalb des im

**Infokasten**

Source Daten Verification ist der vom Monitor im Prüfzentrum ausgeführte Prozess, der die Übereinstimmung der Daten in den Quelldokumenten (Patientenakte, Laborausdrucke etc.) mit den Daten im CRF prüft und bestätigt. Die berichteten Daten werden mit den Originaleinträgen verglichen. Diese Prozedur soll die Validität der berichteten Daten bestätigen bzw. durch entsprechende Korrekturen sicherstellen.

**Infokasten**

Zentralisiertes Monitoring wird definiert als „remote Evaluation von aktuellen und kumulierten Daten aus Prüfzentren“. Die Daten werden mit Hilfe von vordefinierten Key Risk Indicators (KRI) analysiert. Dabei werden Muster und Trends festgestellt, wie missing data (Daten, die bei der Erhebung vergessen wurden), Werte mit zu hoher bzw. zu niedriger Varianz, Anzahl von Datenqueries, Anzahl von zu spät durchgeführten Patientensiten, Anzeichen von Noncompliance etc. etc.



Fotolia – © Pauli N.

Prüfplan definierten Zeitfensters statt, gilt die Abweichung als Protokollverletzung. Wenn die Zeitfensterverletzung in der Risikoanalyse im Vorfeld als kritisch erkannt wurde (hoher Impact) und ein Nichteinhalten des Zeitfensters das Erreichen der Studienziele gefährdet, muss der Monitor handeln. Zunächst wird gemeinsam mit dem Studienpersonal nach den Ursachen geforscht. Ist die Termintreue des Patienten als Risiko erkannt, wird der Sponsor schon bei Studienbeginn künftig besondere Massnahmen verlangen, die entsprechende Compliance sicherzustellen. Dieser „Druck“ verlangt auch vom Studienpersonal neue Wege zu gehen- sie erst einmal zu finden.

### Was kann die Umstellung auf „risikobasiertes Monitoring“ für eine Prüfstelle bedeuten?

Sponsoren versichern, dass sich ihre neue Vorgehensweise nicht auf die Prüfstellen auswirken – und wenn, dann positiv, weil der Monitor nicht mehr so viel Zeit vor Ort verbringen muss. Aber stimmt das auch? Unter bestimmten Umständen ist die Weiterentwicklung des Studienqualitätsmanagements zunächst kaum wahrnehmbar, vor allem von solchen Prüfstellen, die gelernt haben, planmäßig zu rekrutieren, Daten fristgerecht ins Datenmanagement zu transferieren und Queries fristgerecht zu beantworten. Sie haben sich daran gewöhnt, dass Monitore nicht mehr regelmäßig (z.B. alle vier Wochen) vor Ort kommen, sondern ihren Besuch nach dem Arbeitsaufwand (d.h. den Patientenvisiten) einrichten („sog. Adaptives Monitoring). Im Zeitalter der e-CRFs hat sich das früher übliche Einsam-

#### Infokasten

Der Vergleich mit den Daten aus anderen Zentren kann zeigen, ob in einem Zentrum mehr Zeitfensterverletzungen auftreten als in den anderen an der Studie beteiligten Zentren. Wird ein vordefinierter Schwellenwert überschritten, wird eine im Monitoringplan vordefinierte Monitoringmassnahme ausgelöst.

meln von Patientendaten durch den Monitor erübrigt. Über die gesparte Monitoringzeit ist das Studienpersonal froh, denn anstelle des CRA können nun Patienten betreut werden. Möglicherweise fällt dem Studienkoordinator nur auf, dass anerkennt dass die Follow-Up Schreiben, in denen bislang alle Fehler und Mängel aufgelistet wurden, kürzer und konzentrierter – informationshaltiger- ausfallen. Der Monitor war an solchen Prüfstelle u.U. nie mehr als die externe Kontrolle, der Blick von außen, der den blinden Fleck aufgehellt hat. Solche Prüfstellen sind ständig inspection-ready – auch ohne ihren Monitor.

Prüfer, die den Monitor dagegen als zusätzliche Hilfskraft in ihrer Einrichtung erlebt und geschätzt haben, werden die regelmäßigen Besuche dagegen vermissen. Die Korrespondenz stapelt sich in der Ablage, und vom Monitor, der sie bislang immer sorgfältig in die richtige Rubrik des ISF abgelegt hat gibt es keine Spur. Die Telefonkontakte füllen die Lücke nicht, die diese Veränderung in die Kapazitätsplanung reißt. Zudem kommen viel öfter als gewohnt Queries aus dem Datenmanagement im Prüfzentrum an. Für diese Prüfer verlangt die Entwicklung, die Kapazität des Studienpersonals neu zu planen und die Prozesse, an denen der Monitor als ausführende Kraft beteiligt war, neu zu konzipieren.

Alle Prüfzentren, deren Studien mit dem neuen RBM-Ansatz monitoriert werden, werden sich zukünftig aber möglicherweise über die gezielten Fragen der Monitore wundern.

Durch den zeitnahen Vergleich von Daten aus mehreren Prüfzentren können Ausreisser erkannt werden. Monitore sind verpflichtet, den Prüfern auf den Zahn zu fühlen und Fragen zu stellen wie z.B. „Verglichen mit anderen Zentren gibt es hier signifikant mehr nicht berichtete SAEs. Wie erklären Sie sich das? Was werden Sie tun um diesen Mangel abzustellen und alle SAEs zu identifizieren?“

Der Monitor kommt nicht mehr vor Ort an die Prüfstelle, um wie bisher die Datenqualität zu prüfen und Fehler zu identifizieren: das erledigt ja bereits das zentralisierte Monitoring im Hintergrund. Er nimmt Kontakt auf, um Vorgänge zu hinterfragen und der Prüfstelle zu helfen, geeignete Abstellmassnahmen zu definieren. Seine Aufgabe ist es mehr denn je, auf geeignete Abstellmassnahmen zu dringen, denn Qualität kann nur an der Prüfstelle geschaffen werden.

### RBQM für Prüfstellen: gute und schlechte Nachricht zugleich

Wer kennt nicht die Monitore, die die Kinderkrankheiten eines Studienpatienten, aus der Patientenakte in die „Medical History“ in den CRF nachtragen ließen? Diese Zeit des „Erbsenzählens“ geht zu Ende, denn isolierte Fehler und Mängel haben an Bedeutung verloren. Durch den RBQM-Ansatz sollen systematische Fehler und Qualitäts-

mängel an den relevanten Stellen, die die Rechte und die Sicherheit von Patienten sowie die Datenintegrität beeinträchtigen, schnell erkannt und behoben werden. Zentralisiertes Monitoring liefert zeitnah wertvolle Informationen über Ist-Soll Abweichungen der Studienqualität an den kritischen Stellen. Dieser neue Service, der die gewohnte Dienstleistung eines traditionellen Monitoring ersetzt, kann die Zufriedenheit des Studienpersonals steigern- weil die Fokussierung und der daraus erwachsende Nutzen als effektiver und effizienter erkannt wird.

Jeder Gewinn hat seinen Preis. Durch die regelmäßige und zeitnahe zentrale Fehleridentifikation wird eine Prüfstelle zukünftig wohl mit deutlich mehr Anrufen, Emails („off-site Monitoring“) sowie Telefon- und Videokonferenzen rechnen können. Mit der zunehmenden Erwartung der Sponsoren hinsichtlich der Reaktionsbereitschaft der Prüfstelle steigt zudem der Druck auf Prüfer, auf Fehler- und Mängelberichte mit geeigneten Abstellmaßnahmen zu reagieren.

Diese Umstellung von on-site auf off-site Kontakte geschieht unabhängig von den persönlichen Präferenzen der Monitore und der Prüfer sowie ihres Teams. Der Gestaltungsspielraum der Monitore reduziert sich durch die Planung im Vorfeld zugunsten einer höheren Konsistenz ihrer Reaktionen. Schon im Vorfeld der Studie werden Auslöser („Trigger“) für on-site bzw. off-site Kontakte festgelegt („data-driven“ Monitoring). Nicht alle Monitore sind von der Umstellung begeistert, denn auch sie müssen umlernen und sich ein neues Skillset für effiziente Gespräche am Telefon, Ursachenanalysen und Follow-ups aneignen.

**Mit RBQM fit für die Zukunft**

Neue regulatorische Anforderungen an Sponsoren erfordern auch von Prüfzentren, Strukturen anzupassen und Prozesse daran neu zu orientieren. Die klassische Studienqualitätskontrolle vor Ort, die mit regelmäßigen Besuchen von Monitoren und der vollständigen Überprüfung der Patientendaten einherging, wird von einer Kombination von Monitoring-Strategien abgelöst. Das Update fordert ein Ende der Fehlertoleranz – zumindest bei den Prozessen und Daten, die für das Erreichen der Studienziele erfolgskritisch sind. Vor allem die Zunahme von zentralisiertem

Monitoring ermöglicht allen Beteiligten, Ressourcen zielgerichteter auszurichten und die Studienqualität an den erfolgskritischen Stellen zu steigern. Eine zentrale Rolle für den Erfolg spielen dabei neue und effiziente Kommunikationsstrukturen zwischen zentralen und on-site Monitoren wie auch dem Studienpersonal. Wie solche Informations- und Kommunikationsstrukturen aussehen können, müssen wir in den nächsten Studien gemeinsam herausfinden.

**LITERATUR**

1. Draft Guidance ICH GCP E6 (R2) erhältlich unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf>.
2. Symposium „Risikobasiertes Monitoring (RBM) : Grundlagen, Implementierung, Prozess und Bewertung“. 6 April 2016 in Tübingen (Veranstalter CenTrial).
3. Guidance for Industry: Investigator Responsibilities - FDA <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM187772.pdf>.
4. Wilsher C: ICH E6 rewritten to reflect recent GCP inspection findings. <http://www.therqa.com/publications/onlinearticles/ich-e6-rewritten-reflect-recent-gcp-inspection-findings/> (abgerufen am 22.6.2016).
5. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring. Erhältlich unter: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugsgen/documents/document/ucm269919.pdf>.
6. European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. EMA/INS/GCP/394194/2011. Erhältlich unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf).

**DIPLOM-PSYCHOLOGIN PETRA E. KAMMERER**

Informationen: [www.klifo-praxis.de](http://www.klifo-praxis.de)  
E-Mail: [kammerer@klifo-praxis.de](mailto:kammerer@klifo-praxis.de)



**PETRA E. KAMMERER**



**ÜBER 60 KOSTENFREIE CME-BEITRÄGE AUF [CME.MGO-FACHVERLAGE.DE](http://CME.MGO-FACHVERLAGE.DE)**

Sie finden unter anderem CME-Beiträge zu folgenden Fachgebieten

- Chirurgie
- Gynäkologie
- Innere Medizin
- Pädiatrie
- Allgemeinmedizin
- Onkologie
- Orthopädische Medizintechnik
- Klinische Forschung

[www.cme.mgo-fachverlage.de](http://www.cme.mgo-fachverlage.de)