

Risk-Based, Remote und zentralisiertes Monitoring

Was neue Monitoringstrategien für Prüfstellen bedeuten

Dipl.-Psych. Petra Kammerer

Kompetenz in der klinischen Forschungspraxis, Berlin

Für die Entwicklung neuer Arzneimittel sind medizinische Einrichtungen und ihr Zugang zu Patienten unverzichtbar. Ohne die enge Zusammenarbeit von Sponsoren mit Ärzten und Prüfstellen können klinische Studien nicht durchgeführt werden. Die Wertschöpfungskette, die die Studiendaten generiert, verläuft jedoch in unterschiedlich strukturierten Organisationen – das macht die Kooperation so anspruchsvoll. Denn nicht jeder Kooperationspartner versteht unter „Studienqualität“ dasselbe und setzt entsprechende Prioritäten.

1. Einleitung

Mit dem Wirksamwerden neuer Bestimmungen [1, 2] ändern sich die Anforderungen, besonders an das Qualitätsmanagement. Effektivere Monitoringstrategien betreffen auf den ersten Blick v.a. die Sponsoren klinischer Prüfungen. Sie wirken sich indirekt aber auch auf die Kooperationspartner, die Prüfstellen, aus. Jede Monitoringstrategie beeinflusst Arbeitsinhalte und -belastung der Prüfstellen und erfordert spezielle Kompetenzen von den Verantwortlichen, insbesondere den Studienkoordinatoren.

Um die Voraussetzung für eine gelingende Kooperation und damit die Zunahme der Protokoll-Compliance zu schaffen, ist eine offene Kommunikation über die Weiterentwicklung der Zusammenarbeit und ein gemeinsamer Lern- und Aushandlungsprozess über die notwendigen Anpassungen erforderlich.

In diesem Artikel werden die verwendeten Begrifflichkeiten und ihre Leitgedanken erklärt. Es wird untersucht, wie sich die Entwicklung neuer Verfahren im Monitoring auf die Arbeitsbelastung und Kompeten-

zen an den Prüfstellen auswirken und diskutiert, wie die Kooperation zwischen Sponsoren/CROs und Prüfstellen neu verhandelt werden kann. So wird sichergestellt, dass die Zusammenarbeit auch unter den neuen Bedingungen gelingen kann und die erforderlichen Compliance Skills von den Studienteams aufgebaut werden.

2. Traditionell die sichere Seite: „Je mehr Monitoring, desto besser“

Bereits in der seit 1995 gültigen ICH-GCP Guideline wird dem Monitoring ein eigenes Kapitel [3] gewidmet. Das verdeutlicht den hohen Stellenwert, der den Aufgaben und Verantwortlichkeiten von Monitoren bei der Studiendurchführung eingeräumt wird.

Die vertraute Definition von Monitoring wird auch in der von der EMA implementierten Leitlinie [2] beibehalten: *„The act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice*

(GCP), and the applicable regulatory requirement(s).“

Diese Definition gibt nicht vor, welche Form, wie viel oder wie wenig Monitoring die Studienqualität sicherstellt. Sie gibt auch keine Hinweise wie und in welcher Frequenz Besuche vor Ort an den Prüfstellen stattfinden sollen.

3. Sponsoren verfügen über Gestaltungsspielraum

Den Sponsoren wird ausdrücklich ein Spielraum bei der Gestaltung des Monitorings eingeräumt: Die spezifischen Details des Monitorings sind von den Besonderheiten der je-

AUTOR



Dipl.-Psych. Petra Kammerer

ist Diplom-Psychologin, ausgebildete Supervisorin und Trainerin. Sie stieg 1986 als Studienassistentin in die klinische Phase-I-Forschung ein und arbeitete als Clinical Research Associate in einer Vielzahl von Indikationsbereichen freiberuflich für Sponsoren und CROs. Als Referentin und Trainerin unterstützt sie Studienteams und Prüfgruppen mit Good-Practice-Workshops, Dialogtrainings und Teamwerkstätten, um ihre Kompetenz in der Klflo-Praxis gemeinsam weiterzuentwickeln.



ecv

Klinische Arzneimittelprüfung

Angewandte GCP für Prüfer und Studienteams mit Multiple Choice Fragen, Checklisten und SOPs

C. Hinze, Ch. H. Gleiter, P. Meng

ISBN 978-3-87193-331-8

- 74,00 €
- 2., überarbeitete Auflage 2012
- 14,8 x 21 cm, Broschur, 334 Seiten

Das Kompendium bietet vor allem Prüfern und Studienteams wertvolle Hilfe bei der Durchführung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln. Der Leitfaden ist dazu geeignet, Neueinsteigern und Kursteilnehmern die wesentlichen Lerninhalte vertiefend zu vermitteln.

Auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien werden die Regeln, der Ablauf und das Arbeiten in klinischen Prüfungen nach GCP (Good Clinical Practice) dargestellt. Besondere Berücksichtigung findet dabei die aktuelle „16. AMG-Novelle“. Das Buch ist mit vielen Checklisten, instruktiven SOPs (Standard Operation Procedures) so angelegt, dass Ihnen die unmittelbare Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben ermöglicht wird. Mit Multiple Choice Fragen können Sie als Leser Ihren Kenntnis- und Wissensstand im Bereich „Klinische Arzneimittelprüfung“ selbst kontrollieren.

Zusätzlich zum Buch stehen Ihnen auf der Website des Verlages in einem passwortgeschützten Bereich einige einschlägige Dokumente zum kostenlosen Download zur Verfügung.

Zielgruppen

- Pharmaunternehmen
- CROs
- Universitätskliniken
- Großkrankenhäuser
- Zulassungsbehörden

Bestellung

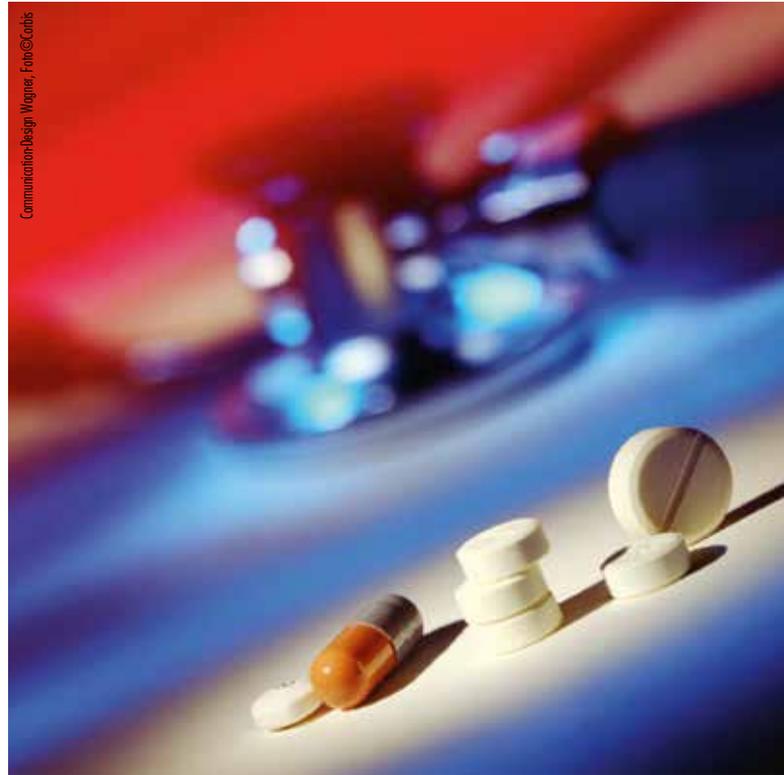
Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974
eMail svk@svk.de · Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse

www.ecv.de

ECV · Editio Cantor Verlag

... focus on clinical development

SSS
INTERNATIONAL CLINICAL RESEARCH



SSS provides comprehensive and **cost-effective**, high quality clinical services throughout Europe. We have helped develop and commercialize products for our clients in the pharmaceutical, biotech, and medical device industries since 1993.

Our services are founded on dedication to **highest quality**, innovation, global networking, and reliable business management – to the benefit of patients, clients, and employees.

SSS International **Clinical Research** services include:

- Full-service clinical trials and non-interventional studies in Europe
- Central and local **project management**
- Feasibility surveys and site selection
- Regulatory document preparation and submission
- On-site and remote **monitoring** (risk based)
- **Quality** assurance, GCP training
- Medical writing

Business continuity through service excellence and dedication for 20 years.



Germany

SSS International Clinical Research GmbH • Landsberger Str. 23/25
82110 Germering • Phone +49 (89) 800650-0 • Fax - 555

United Kingdom

SSS Regulatory Services Ltd.

Romania

SSS Clinical Research S.R.L.

Poland

SSS Clinical Research Polska Sp. z o.o.

www.cro-sss.eu • info@cro-sss.eu

weiligen Studie abhängig (Sektion 5.18.3, [2]) „*The sponsor should ensure that trials are adequately monitored. The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring. The determination of the extent and nature of monitoring should be based on considerations such as the objective, purpose, design, complexity, blinding, size and endpoints of the trial.*“

Sponsoren, die bislang auf On-site-Monitoring, d.h. auf die Besuche eines Monitors vor Ort, setzten und nach dem Motto „je mehr, desto besser“ planten, konnten sich auf der sicheren Seite der gesetzlichen und ethischen Bestimmungen fühlen.

„*In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however, in exceptional circumstances, the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigators' training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified.*“

4. FDA und EMA: Monitoring muss effektiver werden!

Dass die Vorgehensweisen nicht optimal geeignet sind, um die Studienziele effektiv und effizient zu erreichen, war bekannt [4]. Doch erst seit die US-amerikanische Behörde Food and Drug Administration (FDA) [5] und die European Medicines Agency (EMA) [6] effektivere Verfahren einforderten, haben Sponsoren mit der Entwicklung neuer Monitoringstrategien reagiert.

Die Bestimmungen [2], die seit Juni 2017 auf alle neu eingereichten Studien angewendet werden, verpflichten die Sponsoren, eine systematische, risikobasierte Monitoringstrategie für eine spezifische klinische Prüfung zu entwickeln. Sie müssen festlegen, welche Studiendaten Priorität haben – das ist neu

gegenüber der ursprünglichen ICH-GCP-Fassung [3].

Das zu erreichende Ziel wird explizit neu formuliert – die Effektivität und Effizienz des Monitorings soll steigen und dadurch letztendlich die Studienqualität verbessert werden („*The flexibility in the extent and nature of monitoring described in this section is intended to permit varied approaches that improve the effectiveness and efficiency of monitoring.*“).

Dazu kann nun – das ist ebenfalls neu – ausdrücklich eine Kombination von On-site- und zentralisiertem Monitoring bzw. auch ausschließlich zentralisiertes Monitoring eingesetzt werden („*The sponsor may choose on-site monitoring, a combination of on-site and centralized monitoring, or, where justified, centralized monitoring.*“).

Die neuen Bestimmungen sehen auch vor, dass die Rationale für den gewählten Monitoringmix dokumentiert werden muss („*The sponsor should document the rationale for the chosen monitoring strategy (e.g., in the monitoring plan).*“) und damit einer Überprüfung und Weiterentwicklung zugänglich ist.

5. Die neuen, scheinbar kleinen Änderungen wirken sich aus

Hinter den Begrifflichkeiten „Risk-Based Monitoring“, „Remote Monitoring“ und „Zentralisiertes Monitoring“ verbergen sich neue Leitgedanken über Studienqualität und neue Technologien.

■ 5.1 On-site-Monitoring

Der Besuch eines Monitors an der Prüfstelle, das sog. On-site-Monitoring, ist den Prüfstellen vertraut. Der Vorteil für die Prüfstellen: Während sich der Monitor beim Besuch vor Ort durch die Patientenakten arbeitet, können die Ansprechpartner an den Prüfstellen, insbesondere die Study Nurses, anderen Aufgaben nachgehen. In einem Abschlussgespräch informiert der Monitor sie

dann über seine Ergebnisse. In einem Follow-up-Schreiben fasst er die identifizierten Fehler und Abweichungen noch einmal zusammen.

Leitgedanke: „Studienqualität“ wird v.a. mit der Übereinstimmung der Studiendaten mit den Daten in den Akten verbunden. Daher ist der Schwerpunkt des Monitorings vor Ort die Source Data Verification (SDV). Der Monitor überprüft idealerweise alle Daten (100 % SDV) und identifiziert Inkonsistenzen und fehlende Daten.

Der Nachteil: Diese in der Vergangenheit vorgenommene vollständige Überprüfung nimmt viel Zeit in Anspruch und verteilt wertvolle Monitoring-Ressourcen (Zeit, Aufmerksamkeit) gleichermaßen auf alle Daten. Das „Return of Investment“ ist dabei jedoch fraglich, denn nicht alle erhobenen Studiendaten sind für die Aussage einer Studie gleichermaßen relevant.

■ 5.2 Risk-Based Monitoring

Inzwischen gilt die SDV nicht mehr als alleiniger Maßstab der Studienqualität [6]. Die Konzentration auf SDV kann dazu führen, dass die Auseinandersetzung mit der Protokoll-Compliance der Prüfstelle aus dem Blick geraten kann. Das ist für die Studienqualität ein Nachteil: Die Validität klinischer Studien ist von der 1:1-Umsetzung des Studienprotokolls an der Prüfstelle ebenso abhängig wie von der Identifikation von Fehlern und Inkonsistenzen in den Patientendaten.

Risk-Based Monitoring ist ein Element des Risk-Based-Quality-Managements, wie es die neuen Bestimmungen [1, 2] von den Sponsoren fordern. Kritische Daten und Prozesse, die ein höheres Risiko – d.h. Gefährdung des Erreichens der Studienziele – aufweisen, sollen im Fokus stehen. Die kritischen Daten werden in einer Risikoanalyse vom Sponsor definiert, bevor die Studie beginnt. In dem dazugehörigen Risikomanagementplan wird festgelegt, wie der Sponsor Risiken verhindern (Preventive Action) oder damit umgehen will

(Corrective Action), sollten sie auftreten.

Leitgedanke: Studienqualität soll an den Daten und Prozessen entstehen und gefördert werden, wo sie für die Beantwortung der grundlegenden Fragestellung gebraucht wird! Anstelle von 100 % werden Daten „nur“ stichprobenartig kontrolliert, denn es wird darauf gebaut, dass eine Prüfstelle protokollgerechte Prozesse entwickelt und ein internes Qualitätsmanagement etabliert hat. Monitoring wird damit wieder zu dem externen Rückmeldesystem, als das es ursprünglich [3] konzipiert war.

Steht „Risk-Based Monitoring“ im Prüfplan, sagt das nichts darüber aus, ob und wie häufig der Monitor zum Monitoring an die Prüfstelle kommt (On-site-Monitoring vs. Remote Monitoring).

■ 5.3 Zentralisiertes Monitoring

Patientendaten via electronic Case Report Form (eCRF) zu sammeln, ohne sie auszuwerten, bringt keinen Vorteil gegenüber dem klassischen Monitoring. Das Potenzial des zentralisierten Monitorings, das die Studiendurchführung revolutionieren kann, liegt in einer systematischen zeitnahen Datenanalyse der e-CRF-Daten. GCP- und Protokoll-Compliance einer Prüfstelle können vom Datenmanagement inzwischen auf einer täglichen oder wöchentlichen Basis monitoriert werden. Ausreißer, vergleichsweise niedrige und hohe Variabilität können zeitnah identifiziert und an die Prüfstelle rückgemeldet werden.

Leitgedanke: Die zeitnahe Auswertung der Patientendaten liefert unabhängig von einem Monitor und seiner Tagesform und Erfahrung Informationen über die Qualität der Daten und damit über die Leistung bzw. Performance einer Prüfstelle. Trends und Abweichungen können in Zukunft schneller erkannt und der Prüfstelle zurückgemeldet werden. Die Folge: Der klinische Monitor hat durch die Analysen häufiger Klä-

rungsbedarf – und braucht dafür nicht wie früher ins Zentrum zu kommen. Ein Telefonanruf bzw. eine E-Mail genügt. Dieses Vorgehen hat einen Namen: Remote Monitoring.

■ 5.4 Remote Monitoring

Der Monitor kontaktiert seine Ansprechpartner an der Prüfstelle, wenn in den Daten vorher definierte Ereignisse entdeckt werden, die Alarm auslösen. „Alarm“ kann von eine Vielzahl von Ereignissen in den Daten ausgelöst werden: eine größere oder kleinere Anzahl von unerwünschten Ereignissen als in anderen Prüfstellen bzw. die Anzahl und Art der Queries, die Zahl der Drop-outs während des Screenings und nach der Randomisierung und insbesondere die Anzahl und Art der Protokollabweichungen.

Steht die entsprechende Technologie und Infrastruktur zur Verfügung kann auch das Investigator Site File remote monitoriert werden. Sogar die SDV kann im Sponsor- bzw. sogar im Homeoffice eines Monitors erledigt werden, wenn die Prüfstelle die entsprechenden Source-Dokumente (z.B. Laborausdrucke, Anamnese) hochladen kann.

Da der Monitor für diese Form des Monitoring nicht mehr vor Ort sein muss, wird diese Monitoringstrategie auch „Remote Monitoring“ genannt.

6. Entwicklungsaufgaben für die Prüfstellen

Ist die Abnahme von On-site-Besuchen und die Zunahme von Remote Monitoring aus der Sicht der Prüfstellen ein Vor- oder ein Nachteil? Das hängt davon ab, wie Monitore bislang von den Prüfstellen genutzt wurden – als Service oder als Alarmsystem. Erfahrene Prüfer [8] glauben nicht, dass weniger On-site-Monitoring die Kooperation beeinträchtigt. Sie sind mit den Protokollprozessen vertraut und die Monitore sind für eine Kommunikation bei Bedarf ja

nach wie vor erreichbar. Weniger erfahrene Prüfer nehmen wahr, dass der Serviceanteil des Monitorings abnimmt. Sie stellen fest, dass das Ausdrucken von Dokumenten, die Übersicht über die Studienmaterialien und das Bestellwesen, aber auch die Arbeit mit den Helpdesks Arbeitskapazität (v.a. der Study Nurse) beansprucht, die sie nun einplanen müssen.

Eine weitere Entwicklung steht in der Tür: Die Anforderungen an die Datenqualität und die Protokoll-Compliance der Prüfstelle wachsen durch das Addendum zu ICH-GCP [1] weiter. Monitore sind verpflichtet, bei schwerwiegenden Protokollabweichungen und systematischen Fehlern die Ursachen zu ermitteln (eine sog. Root Cause Analysis durchzuführen) und entsprechende „Abstellmaßnahmen“ (Corrective Actions) zu vereinbaren.

Das bedeutet für alle Prüfstellen: Kommunikation über kontinuierliche Verbesserung tritt an die Stelle bloßer Information über Abweichungen und Fehler. Diese Entwicklung kann eine Belastungsprobe auch für bisher harmonische Kooperationsverhältnisse darstellen.

Prüfstellen, die in Zukunft Studienprojekte annehmen, müssen sich also 2 Aufgaben stellen und Lösungen entwickeln,

- wie sie zentralisiertes und Remote Monitoring in ihre Abläufe implementieren und
- wie sie ihre Performance in Bezug auf die erfolgskritischen Studierendaten kontinuierlich verbessern und Compliance Skills aufbauen können.

7. Neue Strukturen und Prozesse

Nur wenn die Verantwortlichen an der Prüfstelle sich über die Auswirkungen der jeweiligen Monitoringstrategie im Klaren sind, können sie entsprechende Vorkehrungen treffen und ihre Prozesse und Strukturen anpassen.

■ 7.1 Mehrere Ansprechpartner

ICH-GCP [3] sah den Monitor als Dreh- und Angelpunkt der Kommunikation zwischen Sponsor und Prüfstelle („*acting as the main line of communication*“). Dieses Alleinstellungsmerkmal kann sich mit einer zunehmenden Bedeutung des zentralisierten Monitorings auflösen. Abhängig von der Sponsor-Organisation und der entsprechenden Rollenverteilung kann zukünftig eine Vielzahl unterschiedlicher Funktionen – Datenmanager, zentrale Monitore, Projektmanager und auch On-site-Monitore – mit der Prüfstelle bei einem Alarm in Kontakt sein. Zu Beginn eines Studienprojekts ist es daher wichtig zu klären, wie die Prüfstelle den Überblick behält, wer was mit wem besprochen und entschieden hat und welche Prioritäten dabei zu beachten sind.

■ 7.2 Kontaktzeiten beim Monitoring

Durch die ICH-GCP-Richtlinie wurde 1995 Monitoring zur Pflicht und v. a. durch Besuche vor Ort umgesetzt. Obwohl der Monitor u. U. lange Zeit mit der Überprüfung der Akten an der Prüfstelle verbrachte, nahm diese Arbeit wenig Zeit mit dem Prüfer und der Study Nurse in Anspruch. Die Kontaktzeiten beschränkten sich v. a. auf das Hallo am Beginn und das Gespräch über die Ergebnisse am Abschluss des Monitorbeseuchs.

Remote Monitoring erfordert eine Ausweitung der Kontaktzeiten: Der Ansprechpartner an der Prüfstelle, i. d. R. die Study Nurse, bereitet das Remote Monitoring vor, indem sie Patientenakten und benötigte Unterlagen zusammenstellt. Beim Remote Monitoring Call, dem Telefongespräch, schaut nicht der Monitor, sondern die Study Nurse selbst in die Akten, um die Fragen des Monitors zu beantworten.

■ 7.3 Flexibilität

Statt planbarer regelmäßiger Besuche nehmen die Ad-hoc-Kontakte

mit dem Monitor zu. Zentralisiertes Monitoring führt dazu, dass durch das zeitnahe Hochladen und anschließende Auswerten der Patientendaten häufiger Alarm ausgelöst wird. Die Besuche des Monitors finden nicht mehr in regelmäßigen Abständen statt, sondern werden nach Bedarf, d. h. bei Performanceproblemen der Prüfstelle eingesetzt.

■ 7.4 Arbeitsvolumen

Remote Monitoring erlaubt Sponsoren und CROs Aktivitäten durchzuführen, die klassischerweise vor Ort durchgeführt wurden. Das erfordert die Zuarbeit der Prüfstelle, u. a. das Verfügbarmachen von Dokumenten via Fax, E-Mail bzw. das Scannen und Hochladen von Dokumenten. Zeit kostet es dabei auch, den Datenschutz zu gewährleisten und vertrauliche Informationen zu schwärzen.

■ 7.5 Neue Kompetenz: Compliance Skills

Monitoring kann Studienqualität nur prüfen und Fehler identifizieren. Studienqualität kann allein die Prüfstelle erzeugen, dort, wo die Patientendaten generiert werden. Eine höhere Protokoll-Compliance erfordert Planung von Anfang an. Wissen um Fehlerprävention muss in das Studien-setup und die Initiierung einfließen, wenn das Ziel, protokollgerechte Prozesse vom ersten Patienten an zu erzeugen (der „Right-first-Time-Ansatz“), erreicht werden soll.

Die Prüfstelle muss Prozesse entwickeln, die sicherstellen, dass auf Fehler und Qualitätsdefizite systematisch reagiert wird. Dazu braucht es Wissen um vermeidbare Fehler, die dahinterliegenden Prozesse und die entsprechenden Optimierungsmöglichkeiten [9].

■ 7.6 Neue Rolle: Compliance Manager

Auf die Prüfstelle kommen im Zuge der Anpassung der Sponsoren an die Anforderungen des ICH-GCP-Addendums ebenfalls Veränderungen zu. Sie müssen die jeweilige Monito-

ringstrategie in ihre Abläufe integrieren und dafür Ressourcen bereitstellen.

Aber auch der zukünftige Fokus auf eine wahrnehmbare Steigerung der Studienqualität fordert eine Reaktion und ggf. Umstrukturierung der Prüfstellen: Wer soll Ansprechpartner für die Monitoringinformationen sein? Wer kann interne Abläufe und Schnittstellen analysieren und Fehlerursachen prüfen? Wer kann festlegen, mit welchen Maßnahmen auf ein Qualitätsdefizit reagiert werden kann? Das sind die Aufgaben eines Compliance Managers. Kann diese Aufgaben der Prüfer wahrnehmen, der die Übersicht über die Studiendurchführung sicherstellen muss? Oder ist eine andere Rolle nicht besser geeignet? Bislang hat die Study Nurse oder die Studienkoordinatorin dafür die entsprechenden Kompetenzen ausgebildet. Auf diese Rolle trifft auch die Vielzahl der Ansprechpartner, die Auswirkungen des zentralisierten Monitorings und die Flexibilisierung und Ausweitung der Kontaktzeiten. Ihre Zeit am Schreibtisch und am Telefon nimmt zu, die Zeit für Patienten ab, oder anders gesagt: die Rolle der Study Nurse entwickelt sich bereits zum Compliance Manager an der Prüfstelle.

8. Anfang einer gemeinsamen Entwicklung

Am Anfang einer gemeinsamen Entwicklung steht die offene Kommunikation über die gegenseitigen Erwartungen. Wenn (Monitoring-)Prozesse optimiert und zugleich die Anforderungen an die Compliance der Prüfstelle wachsen – und der Prüfstellen-Partner mitwachsen soll – ist es hilfreich frühzeitig für Orientierung zu sorgen.

■ 8.1 Regeln neu verhandeln

Dazu gehört, einen (oder ggf. mehrere) Ansprechpartner an der Prüfstelle insbesondere für das Remote Monitoring festzulegen, die entsprechen-



Management und Monitoring klinischer Prüfungen

R. Eberhardt, Ch. Herrlinger, M. Nagel, A. Völp

ISBN 978-3-87193-428-5

- 78,11 €
- 6. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014
- 14,8 x 21 cm, Broschur, 516 Seiten

Handbuch für die Studienpraxis: Praxiswissen und Können für alle Mitarbeiter in Klinischen Prüfungen bei Sponsor / CRO sowie bei Prüfzentren und KKS. Einsteiger in die klinische Prüfung, Studienerfahrene und Leser aus dem Umfeld erhalten einen strukturierten Überblick über alle aktuellen Aspekte. Die 6. überarbeitete und aktualisierte Auflage dieses Praxishandbuchs ist Leitfaden und Nachschlagewerk zugleich für Regularien für Deutschland / EU,

Planung und Vorbereitung, Prüfplan, Biometrie / Datenmanagement, Genehmigungsverfahren, praktische Durchführung durch Prüfärzte / Studienteams / Study Nurses sowie durch Sponsor / CRO / Monitore / CRA und Projektmanager, monozentrische, multizentrische sowie multinationale Klinische Prüfungen. Das Buch behandelt viele aktuelle Problemfelder, Fragestellungen und Stolpersteine in der praktischen Umsetzung der aktuellen Regularien in

Zielgruppen

- Pharmazeutische und biotechnologische Industrie
- Medizinproduktehersteller
- Zulieferindustrie
- Auftragsforschungsinstitute
- CRO
- Prüfärzte, Studienteams, Study Nurses, Monitore, Auditoren
- CRA
- Behörden

den Zentren und beim Monitoring und zeigt praktikable Lösungsmöglichkeiten auf. Dabei bieten die Autoren aufgrund ihrer vielseitigen Studienerfahrungen seit Gültigkeit von ICH-GCP, der 12. bis 16. AMG-Novelle inkl. GCP-Verordnung, EU-Regularien sowie des 4. MPG zahlreiche Tipps aus der Praxis für die Praxis an. Den studien erfahrenen Leser unterstützt dieses Handbuch in der effizienten Planung, Vorbereitung und Durchführung klinischer Prüfungen.

ecv

ECV · Editio Cantor Verlag

Bestellung Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974 · eMail svk@svk.de · Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse www.ecv.de

den Rahmenbedingungen an der Prüfstelle (z.B. Headset, Einzelbüro) und v.a. mögliche und maximale Kontaktzeiten zu vereinbaren.

■ 8.2 Qualitätsziele gemeinsam definieren

Im Studienverlauf wird die kontinuierliche Verbesserung der prüfstelleninternen Prozesse mit der Implementierung des ICH-GCP-Addendums eine größere Rolle als bisher spielen. Unstimmigkeiten können vermieden werden, wenn Qualität und Compliance – gemessen an Zielen und Kriterien – definiert sind. Wenn diese Definitionen bei den Vertragsverhandlungen bekannt sind, weiß auch der Prüfer, worauf es ankommt.

■ 8.3 Qualitätsentwicklungsprozess an der Prüfstelle entwickeln

In der Regel haben Parteien ganz unterschiedliche Vorstellungen davon, was Qualität ist, ob ein Defizit vorliegt und ob und ggf. welche Maßnahmen zu ergreifen sind. Wenn Qualitätsdefizite in der Studierendurchführung auftreten, sollte der Prüfstelle klar sein, welche Folgen dies hat und was genau zu tun ist. Ein vorher definierter Ablauf schafft Klarheit und sorgt für Sicherheit und Verlässlichkeit, damit Probleme schneller und einvernehmlich gelöst werden können.

■ 8.4 Compliance von Anfang an: Operational Adboards

Advisory Boards (Adboards) sind bewährte Instrumente, um gemeinsam mit klinischen Meinungsführern Studienprotokolle zu entwickeln (Steering Committee) oder Studiendaten zu interpretieren (Data Monitoring Committee). In diesen Veranstaltungen erhält der Sponsor praktische Hinweise und Unterstützung von den teilnehmenden klinischen Experten.

Um eine bessere Protokoll-Compliance der Prüfstellen von Studien-

beginn an zu gewährleisten, können „Operational Adboards“ hilfreich sein. In diesem Veranstaltungsformat können Studienlogistikexperten von Prüfstellen (die Studienkoordinatoren) und Sponsoren (die Monitore) die Compliance-Risiken eines Studienprotokolls prüfen und sich mit Best-Practice-Prozessen auseinandersetzen. Auch wenn Best Practices anderer Prüfstellen nicht 1:1 übernommen werden können, weil Personalressourcen, Sachausstattung und v.a. die Routineprozesse der Prüfstellen sich unterscheiden, ist es dennoch für alle hilfreich, sie zu kennen. Die Erfahrung und das Vorgehen anderer Studienteams können Impulse für eine höhere Compliance setzen und das „Trial- und-Error“-Verfahren jeder Prüfstelle abkürzen.

Review-Treffen im Studienverlauf können sowohl Monitore als auch Prüfstellen bei der Ursachenanalyse systematischer Abweichungen und auch bei der Identifikation wirksamer Verbesserungsmaßnahmen unterstützen.

9. Fazit

Die technologische Entwicklung beinhaltet das Potenzial, die Art wie klinische Studien und das Monitoring bisher durchgeführt werden, zu transformieren. Auch die Kooperation von Sponsor, CRO und Prüfstellen muss sich mitentwickeln. Jede Monitoringstrategie eines Sponsors wirkt sich auf die Arbeitssituation an der Prüfstelle aus und muss integriert werden. Frühzeitige Kommunikation über den geplanten Monitoringprozess und die Anforderungen erleichtert Prüfstellen die erforderliche Anpassung und das Erreichen der Compliance-Ziele an den Prüfstellen. Ein strukturierter Erfahrungsaustausch unterstützt die Study Nurses und Studienkoordinatoren, die beteiligten Ärzte und auch die Monitore beim Aufbau

und der Weiterentwicklung der notwendigen Compliance Skills.

■ LITERATUR

- [1] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6 (R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2) Current Step 4 version dated 9 November 2016. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf
- [2] European Medicines Agency: Guideline for good Clinical Practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/1995.
- [3] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1). https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
- [4] Ken Getz. Low Hanging Fruit in the Fight Against Inefficiency. Applied Clinical Trials Online. März 2011.
- [5] US Food and Drug Administration: FDA Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring. August 2013. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>
- [6] European Medicines Agency: Reflection Paper on risk based quality management in clinical trials. EMA, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf
- [7] Nicole Sheetz, Brett Wilson, et al. Evaluating Source Data Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2014 Nov;48(6):671–680.
- [8] Jaana Hynynen, Eija Metsälä. Investigators' Experiences in Cooperation with CROs in Clinical Trials in Finland. Applied Clinical Trials. Dez 2015.
- [9] Petra Kammerer. Klinische Prüfungen. Höhere Compliance durch effektive Qualitätssicherung. Medizinprodukte Journal. 2015;22(1):28–37.

Alle Links wurden zuletzt am 22. Juni 2017 abgerufen.

Korrespondenz:

Dipl.-Psych. Petra Kammerer
Kompetenz in der klinischen
Forschungspraxis
Hubertusstr. 7
12163 Berlin (Germany)
e-mail: kammerer@klifo-praxis.de