

Risk-Based Monitoring: Wie aus weniger Monitoring mehr Qualität werden kann

Risikobasiertes Monitoring ist ein Element eines ganzheitlich verstandenen Qualitätsmanagements, das eine kontinuierliche Datenanalyse mit zielgerichtetem Monitoring an den Prüfstellen verbindet. Das Konzept kann seine Effektivität nur entfalten, wenn alle – vom Projekt- und Datenmanagement bis zu Biometrie, Monitoring und Quality Assurance – mitziehen und neue Prozesse entwickeln. Das beginnt mit einem gemeinsamen Verständnis der vertrauten aber wenig effizienten Routinen und der zukünftig handlungsleitenden Prinzipien. Trainings helfen bei der Transformation und geben den Beteiligten Sicherheit mit dem Ansatz, ihrer neuen Rolle und ihren Aufgaben.



Fotolia

In den letzten Jahren hat nicht nur die Komplexität klinischer Prüfungen zugenommen, auch die gesetzlichen Anforderungen an Sponsoren, die Studienqualität sicherzustellen, sind gestiegen. Folgerichtig werden u.a. unter der Bezeichnung „Risk-Based Monitoring“ effektivere Vorgehensweisen bei der Qualitätssicherung klinischer Prüfungen diskutiert. Der Beitrag erläutert, was die Ineffektivität des klassischen Ansatzes ausmacht, bei dem das regelmäßige Monitoring an den Prüfstellen vor Ort die

zentrale Rolle spielt. Er zeigt, welchen Spielraum Sponsoren nutzen können, die Qualitätssicherung von klinischen Prüfungen neu zu gestalten. Die Entwicklung effektiver Praktiken geht über das Monitoring an den Prüfstellen weit hinaus und verlangt ein gemeinsames Verständnis der Prinzipien, die Weiterentwicklung und Zusammenarbeit aller beteiligten Rollen, insbesondere des Projektmanagements, des Datenmanagement und der Biometrie sowie der CRAs.

Der klassische Ansatz

Zweck und Verantwortlichkeiten des Monitorings werden durch die Richtlinien zur Good Clinical Practice (ICH-GCP) spezifiziert, der notwendige Umfang jedoch nicht. Festzulegen, wie und in welchem Ausmaß eine klinische Prüfung monitoriert werden soll (ICH Kapitel 5.18.3) ist die Aufgabe des Sponsors. Das übergeordnete Ziel ist es, den Schutz der Patienten und ihrer Rechte sicherzustellen und die Glaubwürdigkeit der Daten und Ergebnisse zu gewährleisten. Der Begriff „Monitoring“ wird von vielen Sponsoren unterschiedlich benutzt und kann sich auf die Anzahl und die Aktivitäten eines Monitors beim Besuch vor Ort beziehen (on-site Monitoring), aber auch Aktivitäten eines Monitors am Telefon (Remote Monitoring) und auf das Datenmonitoring beziehen.

Lange Zeit wurde diese Aufgabe gerade von großen Sponsoren aus der forschenden Arzneimittelindustrie als Verpflichtung zu regelmäßigen Verlaufskontrollen vor Ort an allen Prüfstellen verstanden. Der CRA war als „Detektiv“ vor Ort und arbeitete nach einer standardisierten Checkliste vielfältige Aufgaben ab, die neben der Überprüfung der Drug Accountability auch die Pflege des Investigator Site Files umfassten. Die meiste Zeit vor Ort wurde beim klassischen Monitoring allerdings auf die Source Data Verification (SDV) verwendet. In der Regel wurden alle Daten aller Patienten aller Visiten auf Konformität geprüft (100 % SDV).

Source Data Verification (SDV)

SDV wird der Abgleich von originalen Patientendaten und Einträgen im Erhebungsbogen, dem Case Report Form (CRF).

Dabei untersucht der CRA Fragestellungen wie

- Enthalten die Erhebungsbögen die akkuraten Daten aus den Originalunterlagen (Akteneinträge, Labor, EKG, Arztbriefe etc.)?
- Stimmen die berichteten Daten mit den zur Verfügung stehenden Originaldaten vollständig überein?

Beim Besuch vor Ort wurden fehlende Einträge identifiziert und ggf. korrigiert.

Das „Good-Enough“ Prinzip

Inzwischen sind jedoch Zweifel an der Bedeutung einer selbst 100 % Konformität von CRF-Daten und Originaldaten gewachsen. Dafür gibt es mehrere Gründe:

- SDV ist ein Werkzeug, das ein CRA nutzt, um Konformität zu prüfen und Fehler zu identifizieren. Es gibt keine Daten die zeigen, dass 100 % SDV zu besseren Ergebnissen, d. h. zu prüfplankonformer Datenerhebung und damit zu mehr Qualität führt [1]. Stattdessen ist die Einsicht gewachsen, dass SDV eine sehr hohe Sorgfalt ver-

langt und die Ergebnisse daher von der Tagesform des CRA abhängig sind.

- Doch die dabei aufgewendete Mühe lohnt sich gar nicht: SDV misst die Sorgfalt der Prüfstelle beim Übertragen. Dabei werden auch Daten wie z. B. Labordaten (mit einer hohen Tagesvariabilität und Streuung) validiert, die wenig Relevanz zum Studienergebnis (d. h. den primären Zielvariablen) haben. Damit fällt die Qualität bezüglich der Präzision dieser Daten hochwertiger aus als es nötig wäre – auch eine zu hohe Qualität entspricht nicht den Studienerfordernissen.
- Ganz im Gegenteil: Die Aufmerksamkeit auf den unwichtigen Details (vom Prüfpersonal „Erbsenzählen“ genannt) kann von den wesentlichen Aspekten ablenken. Für die Auswertung der Studiendaten sind nicht alle Daten gleichermaßen wichtig. Die Qualität der Studierendurchführung hängt vom Ausmaß der Compliance bzw. der Noncompliance von den im Prüfplan festgelegten Vorgehensweisen ab. In besonderem Maß wesentlich sind dabei die Prozesse, die die primären Zielvariablen betreffen.
- Und der wichtigste Kritikpunkt an der bisherigen Bewertung von SDV: Werden Fehler und Defizite in der Studierendurchführung bei der SDV entdeckt, ist es zu spät. Eine mit diesem Tool entdeckte Noncompliance kann nur noch dokumentiert, aber nicht mehr repariert werden. Das reaktive Entdecken von Fehlern kann die Qualität der Studierendurchführung nicht wiederherstellen. So kann es passieren, dass Behörden die vertraute „gute Qualität“ (100 % SDV, regelmäßiges Monitoring vor Ort) nicht (mehr) als solche anerkennen.

FDA und EMA: Entwickelt effektivere Praktiken

Zweck und Verantwortlichkeiten des Monitorings werden durch die Richtlinien zur Good Clinical Practice (GCP) spezifiziert, der Umfang jedoch nicht. Eine Verpflichtung zu 100% SDV ist in den Regularien nicht zu finden. Monitoring muss auch nicht ausschließlich an der Prüfstelle stattfinden. Vorgeschrieben ist lediglich, dass die Monitoring-Prinzipien und die angewendeten Verfahren im Prüfplan dargestellt werden.

In nicht-kommerziellen Investigator-Initiated Studies (IITs) ist es gängige Praxis, den Umfang des off- und on-site Monitorings an die zur Verfügung stehenden finanziellen Ressourcen anzupassen. Das ADAMON (Adaptiertes Monitoring) Projekt, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird [2], untersucht drei unterschiedlich intensive Monitoring-Strategien für nicht-kommerzielle klinischen Studien. Die Monitoring-Strategie beruht auf einer Risiko-Analyse der klinischen Prüfung und einer entsprechenden Klassifikation der klinischen Prüfung (hohes, mittleres, niedriges Risiko) im Vorfeld.

Die Entwicklung effektiverer Praktiken verlangen auch EMA (European Medicines Agency) [3] und FDA

(U.S. Food and Drug Administration) [4]. Sie stimmen darin überein, dass die durch die bisherige Praxis erreichte Ergebnisqualität nicht ausreicht. Die FDA verwarnte Sponsoren und CROs wegen „inadäquatem Monitoring“ (2009, 2010) und bemängelte dabei die Qualität der Prüfung vor Ort (Noncompliance nicht identifiziert), die Auswahl ungeeigneter Prüfer und Defizite der Sponsoren bei der Reaktion auf festgestellte Mängel (d. h. bei der Festlegung der corrective actions).

Neue Vorgehensweisen sollen entwickelt werden: „No single approach to monitoring is appropriate or necessary for every clinical trial. FDA recommends that each sponsor design a monitoring plan that is tailored to the specific human subject protection and data integrity risks of the trial. Ordinarily, such a risk-based plan would include a mix of centralized and on-site monitoring practices.“

Erste Ansätze für effektivere Vorgehensweisen werden diskutiert [5]. Auch die DGPharmed Regionalgruppe, die sich am 29.6.2015 in Hamburg traf, diskutierte mit ihrem Referenten Beat Widler über die Umsetzung der Ideen in die Praxis. Dabei wurde klar, dass eine risikobasierte Strategie in vieler Hinsicht ein ganz neues Herangehen an die Studiendurchführung verlangt. Der Sponsor muss seinen subjektiven Qualitätsanspruch definieren und die Qualitätssicherungsmaßnahmen auf das Erreichen und Einhalten der Qualitätsziele ausrichten.

Auch mit der grundsätzlichen Offenheit für neue Ansätze stellen sich bei der Umsetzung viele Fragen, die in den folgenden Absätzen erörtert werden.

Bedeutet „Risk-Based-Monitoring“ nicht einfach „weniger Besuche“?

Gerade die CRAs, die die IITs bearbeiten, finden den Ansatz gar nicht so neu und meinen, diese Arbeitsweise aus ihrer Praxis zu kennen. Denn in IITs entscheiden die begrenzten Ressourcen, wie viel on-site Monitoring möglich ist: Besuche vor Ort werden in der Regel in zeitlich weiten Abständen durchgeführt. Die Checklisten für Verlaufsbesuche sind daher umfangreich (u. a. Review Essential Documents, Drug Accountability, SDV). CRAs vor Ort entscheiden dann in eigener Regie (im Projektmanagement Bottom-up Strategie genannt), wo sie bei einem Besuch den Schwerpunkt legen und welche Aspekte sie weniger intensiv kontrollieren. Dieser Zeitdruck ist typisch für begrenzte Ressourcen und bringt das Gefühl mit sich, nicht alles, was „eigentlich“ notwendig wäre, geschafft zu haben.

Ein Risk-based Ansatz ist das aber gerade nicht, denn eigentlich sind dem CRA immer noch „alle Daten/Patienten/Visiten/Aufgaben gleich wichtig“. Er schafft es nur nicht alle Aufgaben der Checkliste abzuarbeiten.

Die Schwächen der Bottom-up Strategie lassen sich mit einer Risikoanalyse im Vorfeld und einer kontinuierlichen Datenanalyse im Studienverlauf vermeiden. Die Ergebnisse ermöglichen idealerweise, die Monitoringaktivitäten für jede Prüfstelle auszurichten und die verfügbaren Zeitressourcen der CRA vor Ort zielorientiert einzusetzen. Damit die Fehleridentifikation (durch die Datenanalyse) die Wahrscheinlichkeit steigert, die primären Qualitätsziele zu erreichen, gehört zu diesem Vorgehen unbedingt auch eine Maßnahmenplanung. Das verlangt, das Vorgehen des CRA beim Auftreten von Defiziten und potentielle corrective actions [6] festzulegen.

Statt 100% SDV machen wir „nur noch“ Stichproben! Soll das die neue Qualität sein?!

Stellenanzeigen zeigen, wie sich die Ansprüche an CRAs verändern. Während in der klassischen Zeit „Aufmerksamkeit für Details“ und „Reisebereitschaft“ von potentiellen Kandidaten gefordert wurden, sind es nun Kompetenzen wie „Analysefähigkeit“ und „Kreativität“. Klassisch ausgewählte CRAs wurden auf Werte wie „alle Daten sind gleich wichtig“ bzw. „what is not documented is not done“ trainiert und vor allem in SDV-Techniken ausgebildet. Nun müssen sie umlernen, dass SDV „nur“ ein Tool und kein Ergebnis ist. Das Tool SDV muss nicht auf alle CRFs angewendet werden, denn auch aus Stichproben können Schlussfolgerungen generiert werden: Funktionieren die kritischen Prozesse wie z. B. der SAE-Prozess? Die Reduktion der SDV macht Zeit vor Ort frei, die der Monitor für – im Sinne der primären Qualitätsziele – wichtigere Aufgaben nutzen kann. Deswegen kann die Reduktion von SDV ein sinnvoller Schritt auf dem Weg zu einer effektiveren Praxis sein.

Inwieweit betrifft der Risk-Based Ansatz das Datenmanagement?

Für das zielgerichtete Monitoring vor Ort braucht es Informationen vom Datenmanagement im Vorfeld des Kontakts. Je weniger der CRA vor Ort ist, desto wichtiger werden die Datenanalyse und sinnvolle Kennzahlen, die das on-site Monitoring steuern. Die Aufwertung des Datenmanagements zum „zentralisierten Monitoring“ bzw. off-site Monitoring, die die Fehleridentifikation übernimmt, macht vor allem die technologische Entwicklung möglich: Mit elektronischen CRFs ist es möglich Daten über alle Prüfstellen hinweg zu vergleichen. Elektronische Dokumentationsbögen bieten den Vorteil, Daten in Echtzeit anzusehen und durch automatische Checks auf Vollständigkeit und Plausibilität prüfen zu können. So hat der Sponsor eine Übersicht über die Vollständigkeit der eingegeben Daten, und kann auch Datentrends wie das Unter- bzw. Überberichten von unerwünschten Ereignissen feststellen. Auch eine auffällig geringe oder hohe Varianz von Messwerten (z. B. beim Blutdruck) kann im Datenmanagement leicht entdeckt werden.

Werden die Analyseergebnisse entsprechend aufbereitet [7] sind sie geeignet, weitergehende zielgerichtete Monitoring Aktivitäten auszulösen.

Wie entwickelt sich das klassische Monitoring?

Beim klassischen „Monitoring“ spielten die Besuche an der Prüfstelle die Hauptrolle. Beim Risk-Based Ansatz wird das Spektrum an Monitoring-Aktivitäten umfangreicher und der Fokus verlagert sich von der Fehleridentifikation zur wirksamen Fehlerbehebung (der Definition von corrective und preventive actions). Vor allem das „Remote Monitoring“ wird größere Bedeutung gewinnen, denn Qualitätsprobleme können auch am Telefon und via Mail besprochen werden.

Was unterscheidet klassisches Monitoring von neueren Ansätzen?

Klassisches Monitoring:

- 100% SDV alle Daten/alle Patienten/alle Visiten
- eine standardisierte To-Do-Liste für alle Prüfstellen
- typische corrective action: Information des Prüfers (Follow-up Schreiben) über alle gefundenen Defizite, ggf. Retraining

Effektivere Ansätze beinhalten

- proaktive Identifikation von Fehlerquellen (Prüfplan, Prüfstelle)
- Initiierung mit dem Right-first-Time Ansatz: Definition und Implementierung von Preventive Actions in die Prozesse der Studiendurchführung an der Prüfstelle
- kontinuierliches Performance-Monitoring (off-site Monitoring) löst zielgerichtetes on-site Monitoring aus
- on-site Monitoring ist prüfstellenspezifisch und konzentriert sich auf Fehlerbehebung (anstelle von Fehleridentifikation)

Welche Veränderungen ergeben sich für CRAs?

Das Monitoring der Zukunft ermöglicht es, dass CRAs sich z. B. für das off-site Monitoring oder für das on-site Monitoring spezialisieren können. Dabei werden vor allem die on-site tätigen CRAs neue Kompetenzen entwickeln. Bei einem Risk-Based Konzept sind die Aufgaben vor Ort von der Performance einer Prüfstelle abhängig und werden vor jedem Besuch (u.a. vom zentralen Monitoring) neu festgelegt. 100 % SDV bei allen Patienten wird eher die Ausnahme bei sehr zentralen Daten (wie z. B. dem Informed Consent) sein, das „Erbsenzählen“ gehört der Vergangenheit an. Eine Aktionsplanung für den CRA stellt sicher, dass CRA und Prüfstelle auf kritische Fehler und Defizite konsistent reagieren.

Viele CRAs können die Vorteile in dieser Entwicklung sehen: Der CRA fährt mit dem Wissen über die Leistungsfähigkeit der Prüfstelle und ihre Schwachstellen an die Prüfstelle und kann sich vorbereiten. Es geht nicht mehr

darum, ein „Gefühl“ bzw. einen persönlichen Eindruck vor Ort zu entwickeln, Fehler und Schwachstellen werden durch automatisierte Kontrollen frühzeitig entdeckt. Die Leistungsfähigkeit bzw. die Fortschritte der Prüfstelle sind an harten Daten ablesbar, darüber muss nicht mit dem Prüfer verhandelt (bzw. gestritten) werden.

Was sagen die Skeptiker dazu?

Die skeptischen Stimmen beziehen sich insbesondere auf die Reaktion der Prüfstellen. Wie reagieren die Prüfstellen auf weniger SDV? Die Sorge ist, dass Prüfstellen, wenn sie nicht streng kontrolliert werden, vielleicht nachlässig werden. Richtig ist, dass dieser Ansatz auch Konsequenzen für die Site Selection nach sich zieht. Es ist absehbar, dass auch Prüfstellen in Zukunft ein Qualitätsmanagement und SOPs brauchen, um Studienqualität gewährleisten zu können. Auch die Initiierung wird sich durch einen risikobasierten Ansatz verändern [6]. Mit dem Right-First-Time-Anspruch genügt es nicht mehr, der Prüfstelle lediglich das Protokoll mit den Anforderungen zu präsentieren, denn durch das Fakten-Wissen allein werden die notwendigen Lernprozesse nicht ausgelöst. Stattdessen müssen Prozesse konzipiert werden, die geeignet sind, Fehler zu vermeiden (Wissen-Wie). Das ist die proactive Seite des Konzepts, so kommt das Mehr an Studienqualität zustande.

Dann sparen wir mit RBQM nicht viel?

Risikobasiertes Qualitätsmanagement (RBQM) bedeutet, Zeit und Energie in Planung und Fehlervermeidung zu investieren. Das spart langfristig Kosten – nämlich die Kosten, die durch mangelnde Studienqualität entstehen. Kurzfristig verlagern sich die Kosten – der Aufbau eines zentralisierten Monitorings und das Training der on-site Monitore in den neuen Kompetenzen nehmen Ressourcen in Anspruch. Ein gemeinsames Verständnis muss hergestellt werden, warum das neue Konzept effektiver wirkt als die gewohnten Vorgehensweisen. Hindernisse, die die Implementierung in Frage stellen, müssen identifiziert werden. Und damit ist es nicht getan – RBQM beginnt schon mit der Erstellung des Prüfplans, denn bei der Planung einer Studie lassen sich die späteren Fehler am einfachsten vorbeugen [8].

Konflikte beim Wandel sind zu erwarten

Der Wechsel vom klassischen Ansatz zu einem risikobasierten Qualitätsmanagement betrifft in besonderer Weise das on-site Monitoring, das sich mit neuen Zielen und Werkzeugen vertraut machen muss.

Auf den zweiten Blick wird jedoch klar, dass alle Funktionen und Rollen, die mit der Studiendurchführung betraut sind, sich umstellen und die Zusammenarbeit in der Praxis verbessern müssen.

Potentielle Konfliktquellen

Die Aufgabe des Projektmanagements (PM) ist es, darauf zu achten, dass die Qualität der Leistung den Erwartungen des Kunden entspricht. Dazu dienen Projektmeetings und Statusreports. Diese Aufgabe kann zu Konflikten mit der Qualitätssicherung führen, z. B. bei der Auseinandersetzung darüber, ob der Status eines Meilensteins nun „rot“ oder „gelb“ ist:

QM: Wichtige Ergebnisse liegen nicht vor, der Status ist „rot“.

PM: Wir haben Aktivitäten definiert, der Status ist „gelb“.

Auch Prüfstellen, die Erfahrung mit e-CRFs haben, spüren die Veränderung, wenn die neue Studie mit RBQM durchgeführt wird. Bei der Studiendurchführung wird mehr verlangt. Die Prüfstelle muss lernen, eine Studie selbstständig durchzuführen. Der CRA ist nicht mehr in festen und verlässlichen Zeitabständen vor Ort. Seine Unterstützung fehlt nicht nur bei der Pflege des Investigator Site Files. Queries können nicht mehr liegengelassen werden, denn es gibt ein Querymanagement, das erinnert und die zeitnahe Erledigung anmahnt. Rückmeldung über die erreichte Qualität – in Form von Queries und Nachrichten des CRAs – treffen kontinuierlich ein. Das Personal muss damit zurechtkommen, dass verschiedene Ansprechpartner beim Sponsor bzw. der CRO einen unterschiedlichen Wissensstand aufweisen. Der CRA braucht weniger Zeit für die Akten. Wenn er kommt, hat er meist nicht nur Kekse, sondern Qualitätsprobleme im Gepäck, sowie Zahlen über die Performance des Zentrums und die Erwartung, Vereinbarungen über corrective actions zu treffen.

Auf die Qualität kann sich das Weniger an on-site Monitoring dennoch positiv auswirken. Die Gespräche betreffen das „Eingemachte“. Die gefühlte Eigenverantwortung des Prüfers kann dadurch zunehmen. An der Implementie-

rung von Fehler- bzw. Qualitätsmanagement führt nun für die Prüfstellen kein Weg mehr vorbei, damit auf Qualitätsdefizite adäquat reagiert werden kann.

LITERATUR

1. Ken Getz. Low hanging Fruit in the Fight Against Inefficiency. Applied Clinical Trials Online. März 2011.
2. Adaptiertes Monitoring (ADAMON): Beschreibung des Konzepts (PDF) <http://www.adamon.de/ADAMON/Downloads.aspx> (abgerufen am 23.7.2015).
3. European Medicines Agency: Reflection Paper on risk based quality management in clinical trials. (www.ema.europa.eu/docs). EMA, 2011.
4. US Food and Drug Administration: FDA Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations-A Risk-Based Approach to Monitoring. (www.fda.gov/downloads). August 2013.
5. Transcelerate BioPharmInc. Position Paper: Risk based Monitoring Methodology. Mai 2013. <http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2013/10/TransCelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013.pdf> (abgerufen am 23.7.2015).
6. Petra Kammerer: Klinische Prüfungen - Höhere Compliance durch effektive Qualitätssicherung. Medizinprodukte Journal 2015, Heft 1, 28–37.
7. Andreas Grund, Joerg Mielebacher. Quality Risk Management in Clinical Trials: A Chance for More Effective Product Development. Journal for Clinical Studies. Volume 3, Issue 5, 2011.
8. Moe Alsumidaie, Beat Widler, Johanna Schenk, Peter Schiemann, Artem Andrianov, Maria Proupiu-Perez. RBM Guidance document: Ten Burning Questions about Risk-Based Study Management. Applied Clinical Trials, Jan 2015.

DIPL.-PSYCH. PETRA KAMMERER

Kompetenz in der klinischen Forschungspraxis
Hubertusstr. 7
12163 Berlin
Tel.: +49 (0)30/462 4994
kammerer@klifo-praxis.de
www.klifo-praxis.de

DIPL.-PSYCH. PETRA KAMMERER