

Risk based Quality Management (RbQM) in Klinischen Studien

Hans-Heinrich Otter

Leitung Klinisches Monitoring
Zentrum Klinische Studien UK Freiburg (ZKS)

Risiken in Klinischen Studien - Vorgaben

Quelle: FDA-/EMA-Papers



18 November 2013
EMA/269011/2013
Compliance and Inspection

Reflection paper on risk based quality management in clinical trials

Draft Agreed by the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) for release for consultation	31 May 2011
Draft Adopted by the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group for consultation	14 June 2011
Start of public consultation	5 August 2011
End of consultation (deadline for comments)	15 February 2012
Agreed by the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) for publication	13 September 2013
Adopted by GCP Inspectors Working Group	12 September 2013

Keywords	Quality Management, Risk Management, Quality Tolerance Limit, Risk Control, Clinical Trial
----------	--

Guidance for Industry

Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
Office of Good Clinical Practice (OGCP)
Office of Regulatory Affairs (ORA)
August 2013
Procedural

OMB Control No. 0910-0733
Expiration Date: 06/30/2019 (Note: Expiration date updated 07/15/2016)
See additional PRA statement in section VII of this guidance.

Qualitätsmanagement durch den Sponsor

Quelle: DIN EN ISO 14155:2021-05 (Studien mit Medizinprodukten)

DIN EN ISO 14155:2021-05
EN ISO 14155:2020 (D)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	6
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]	8
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]	10
Vorwort	6
1 Anwendungsbereich	6.1
2 Normative Verweisungen	6.2
3 Begriffe	6.2.1
4 Zusammenfassung der Prinzipien der Good Clinical Practice (GCP)	6.2.2
5 Ethische Erwägungen	6.2.3
5.1 Allgemeines	6.3
5.2 Unangemessene Beeinflussungen oder Beeinträchtigungen	6.4
5.3 Schadenersatz und ergänzende gesetzliche Bestimmungen	6.5
5.4 Registrierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank	6.6
5.5 Verantwortlichkeiten	6.7
5.6 Kommunikation mit der Ethik-Kommission	
5.6.1 Allgemeines	
5.6.2 Erstvorlage an die Ethik-Kommission	
5.6.3 Von der Ethik-Kommission einzuholende Informationen	
5.6.4 Fortlaufende Kommunikation mit der Ethik-Kommission	
5.6.5 Fortlaufende Kommunikation mit der Ethik-Kommission	

- Ziff. 6.2: Verstärkung des Risikomanagements im gesamten Prozess einer klinischen Prüfung
- Ziff. 6.7: Einbeziehung des risikobasierten Monitorings

Qualitätsmanagement durch den Sponsor

Quelle: ICH-GCP E6, R(2), inkl. Neuerungen

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

ICH HARMONISED GUIDELINE

**INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE**

E6(R2)

Current *Step 4* version
dated 9 November 2016

Qualitätsmanagement durch den Sponsor

ICH-GCP E6, R(2)

Risikobasierter Ansatz (Ziff. 5.0.1- 5.0.7) enthält u. a.:

- **Identifizierung von Risiken**
 - kritische Prozesse und Daten (auf System- und Studienebene)
- **Bewertung** identifizierter Risiken anhand Wahrscheinlichkeit, Auswirkung auf Patientenschutz + Zuverlässigkeit der Daten (Tabelle)
- **Risikokontrolle** (Entscheidung über Reduktion und Akzeptanz)
 - Toleranzgrenzen definieren. Bei Abweichungen: Ursachen ermitteln, CAPA, Minderungsmaßnahmen im Prüfplan, Monitorplan
- **Kommunikation** von Risiken, an alle Beteiligten (Dokumentation der QM-Aktivitäten)
- **Risikobericht**
 - Überprüfung der Maßnahmen zur Risikokontrolle, ggfs. Anpassung des Risiko-Managements

Teilnehmer I

Vor Studienstart

- **Frühzeitige Beteiligung der einzelnen Leistungserbringer** wünschenswert und sinnvoll
 - Pre-Study-Phase, Prüfplanentwicklung noch nicht abgeschlossen (in draft-Version).
 - Noch früher: Beratung i. R. der Sponsorabsicherung, Kostenkalkulation
 - Problem: Voraussetzungen / Unterlagen für Risikoanalyse in dieser Phase meist noch nicht gegeben aber wünschenswert

Ziel: Quality by Design: klar, prägnant und konsistent

- **Teilnehmer interdisziplinär**: PM, MO, DM, BI, PV, Sponsor (LKP)

Teilnehmer II

Vor Studienstart

Klare Definition der **Verantwortlichkeiten**

- **Studienleitung:** Phase, Komplexität, Population, Zielsetzung etc.
- **Datenmanagement:** Plausibilität der Daten, Dokumentationsstatus, Art und Anzahl Queries, Abbrecher / Drop outs, studienspezifische Listen
- **Monitoring:** Einschätzung des Zentrums anhand der MO-Besuche vor Ort anhand Quelldatenüberprüfung / -abgleich, Prüfung von Daten und von Prozessen, Personal.
- **Pharmakovigilanz:** SAE-/AE-Reporting (Anzahl, Fristen)
- **Biometrie:** Datenausreißer, Auffälligkeiten

Deshalb besser:

Risk based Quality Management
(statt Risk Based Monitoring)

RbQM-Prozedere: Übersicht Instrumente I

Vor Studienstart (theoretische Analyse)

- **RbQM-Matrix** (RACT-Tabelle)
 - Ermittlung und Bewertung studienspezifischer Risiken
 - Festlegung von Maßnahmen zur Minimierung der Risiken
 - Können Risiken akzeptiert werden?
- **Manuale**
 - Monitoring-Manual
 - Pharmakovigilanz-Manual
 - Data Management Manual etc.
 - Ergebnisse der RbQM-Matrix/Risikoanalyse werden hier eingearbeitet
- **Fristen**
- **Eskalationsstrategie**

RbQM-Prozedere: Übersicht Instrumente II

Im Studienverlauf (de facto-Analyse, Überprüfung der Theorie)

- **Compliance and Deviation Tracker**
 - Sammlung zentrumsspezifischer Findings und Risiken
 - Formulierung zentrumsspezifischer ToDos (CAPA-Massnahmen)
 - Bewertungsgrundlage für die Ermittlung neuer studienspez. Risiken
- **Projektteam-Meetings**

Weitere Instrumente der kontinuierlichen „Überwachung“ der Zentren

- **Onsite Visiten** (klin. Monitor)
- **In Ausnahmefällen remote SDV-Visiten:** Zusendung von Quelldaten / Zugang zu Klinikserver / Live-Übertragung (Bildschirm)
- **Offsite Visiten** (klin. Monitor)
- **Zentrales (remote) Monitoring;** Listings der Datenbank (DM)
- etc. (z. B.: Beurteilung der Qualität eingehender SAE-Meldungen durch PV; PM; Sponsor)

Ermittlung und Bewertung von Risiken I

Vor Studienstart

Nutzung der RbQM-Matrix (RACT-Tabelle)

- Template mit etwa 200 pot. Risiken, untergliedert in verschiedene Kategorien, an Studie anpassen
- Identifikation und Bewertung übergeordneter studienspezifischer Risiken, die im Prinzip auf sämtliche Prüfstellen zutreffen können
- Formulierung von Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken
- Implementierung der ermittelten Risiken und Maßnahmen in die jeweiligen **Manuale**
- Fortschreibung im Studienverlauf sofern neue übergeordnete (studienspezifische Risiken) ermittelt werden (= neue Risiken, die in mehreren Prüfstellen auftreten)

Ermittlung und Bewertung von Risiken II

Vor Studienstart

Nutzung der RbQM-Matrix (RACT-Tabelle): Kategorien

Kategorie
Subkategorie/Prozess/Ablauf
Generelle Überlegungen am Studienstart, Planungsphase
Investigational Product (IMP)
Durchführung: Randomisierung/Registrierung/Patienteneinschluss
Durchführung: Site compliance
Durchführung: Data Collection & CRF Source
Durchführung: Data Quality
Durchführung: Safety
Endpoints & Analysis Auswertung/Endpunkte
Datenschutz
Covid-19 bedingte Risiken

Ermittlung und Bewertung von Risiken III

Vor Studienstart

Nutzung der RbQM-Matrix (RACT-Tabelle): Bewertung/Maßnahmen

Kategorie Subkategorie / Prozess/Ablauf	Risiko/ Risiko- Indikator	Punkte zu bedenken/ zu diskutieren Studienspezifisch	Impact/ Schwere-grad 1 = niedrig 2 = mittel 3 = hoch	Probability/ Wahr- scheinlich-keit 1 = niedrig 2 = mittel 3 = hoch	Detectabi-lity 1 = hoch 2 = mittel 3 = niedrig	Risk Score 3 = niedrig bis 9 = hoch	Rationale für Risikoeinschätzung	Maßnahmen zur Risikoreduzierung: Risk Control	Verantwört- lichkeit DM, MO, PK, PASS, SL, SN, BI, PV
Durchführung: Randomisierung/Reg istrierung/Patientene inschluss									
Aufklärungs- /Einwilligungsprozess am Prüfzentrum	Fehlerhafte Einwilligungserklär ungen	wenig erfahrene Prüfgruppe daher besteht Möglichkeit für Fehler bei Datierung und Unterschrift, Zeitpunkt, Verwendung falscher Version der Einwilligungserklärung	3	2	1	6	Probability: Erfahrung, Dokumentation in Monitorberichten Prüfzentrum neu und unerfahrene Studienärzte/Mitarbeiter Impact: Auswertbarkeit der Daten, Gesetzesverstoss	Check der Einwilligung bei jedem Patienten, Kontrolle der eingegebenen PIC- Version im eCRF Kontrolle durch studienerefahrenen PI & Stellvertreter Ausführliche Schulung bei Initiierungbesuch	MO DM Prüfzentrum MO

Aspekt für Manuale


Aspekt für Initiierung

Ermittlung und Bewertung von Risiken IV

Vor Studienstart

Alternativ: Nutzung eines Blatt Papiers...

Risiko??

1.
2.
3.
4. 

Situation kurz vor / nach Studienstart

- **Risikoanalyse** vollzogen
- **Manuale** wurden erstellt inkl. Implementierung der Maßnahmen aus der Risikoanalyse
- **Datenbank** liegt vor inkl. Fokus auf Prüfung risikobehafteter Aspekte mittels Hinterlegung durch automatisierte Failed Checks

- **Prüfstellen** wurden initiiert
- Erste **Monitorbesuche** (onsite) wurden absolviert
- Erste **Daten** wurden in das eCRF eingegeben
- Erste **SAE-Meldungen** sind eingegangen

Fazit: Erste Findings wurden durch MO, DM, PV etc.
ermittelt und **übertragen**
in den...

Compliance and Deviation Tracker I

Im Studienverlauf

- Enthält zentrumsspezifische Findings, insbesondere aber Protocol Deviations (PDs), die im Laufe der Studie ermittelt wurden
- Wird eingepflegt von sämtlichen Beteiligten (MO, DM, PV, PM, BI etc.)
 - Monitoring:
 - ToDos aus dem Follow up-Letter nach einem erfolgten Mo.-Besuch
 - DM:
 - Maßgebliche Findings/PDs aus der Datenbank anhand der automatisch generierten Listings und Queries
 - PDs, die seitens der Zentren im eCRF dokumentiert wurden
 - PV:
 - Info über implausible oder zu spät gemeldete SAEs
 - etc.
- Ermöglicht **Bewertung der einzelnen Prüfstellen** hinsichtlich Prüfplankonformität und ggfs. Ermittlung neuer übergeordneter Risiken

Compliance and Deviation Tracker II

Im Studienverlauf



Prüfzentrum xy

Nr.	Meldung durch PZ - Prüfzentrum MV - Monitorvisit PM - Projektmanager PASS - Projektassistenz PV - Pharmaco- Vigilance DM - Datenmanager Sonstige	Beschreibung und (Risiko)Einschätzung: Abweichung, Ursache	Klassifizierung kritisch (critical) schwerwiegend (serious) geringfügig/sonstige (minor/other)	Korrektive Maßnahme	Präventive Maßnahme	Umsetzung Maßnahme - durch wen - bis [Datum]	Maßnahme erledigt ja nein nz (bei prävent. Massnahme)	Protokoll- abweichung ja/nein
1	DM	The discharge mRS rating was performed by a qualified (i.e. certified for mRS - rating) study nurse. This deviates from the protocol which states that mRS rating is performed by an independent physician. This person was unavailable for rating prior to hospital discharge of the patient.	geringfügig	Besprechung mit Statistikerin, ob Wert in die Auswertung eingehen kann.	mRS rating at discharge will be planned more anticipatorily to avoid unavailability of the proper rater.	Prüfer xx.yy.mmmm	ja	ja
2	MV	Divergenzen zwischen Drug Account Logs und elektr. Pat.-Akte		Bitte sämtliche Angaben in e-Akte prüfen und mit Dokumentation im Drug Account Log und im eCRF in Übereinstimmung bringen.		Prüfer Study Nurse xx.yy.mmmm	ja	nein
3	PV	Die meisten SAE-Meldungen wurden zu spät gemeldet	schwerwiegend		Bitte erneutes SAE-Training der ärztl. Mitglieder durchführen	Prüfer xx.yy.mmmm	nein	ja

Projektteam-Meetings I

Im Studienverlauf

Teilnehmer: PM (Initiator), DM, MO, PV (BI, LKP)

Turnus:

- Regelmäßig
 - Studienbeginn: 4-wöchentlich
 - Später: 8-12-wöchentlich

Themen:

- Neuerungen in der Studie
- Kontinuierliche Betrachtung/Bewertung der zentrumsspezifischen Findings / Risiken anhand des PD-Trackers
- Einhaltung der Fristen?
 - Für die Eingabe in die Datenbank (z. B. 4 Wochen nach Pat.-Visite)
 - Für die Erledigung von ToDos (z. B. 4 Wochen nach Erhalt des FU-Letters)

Projektteam-Meetings II

Im Studienverlauf

Themen:

- Festlegung /Diskussion zentrumsspezifischer Maßnahmen (ToDos) im Tracker
 - Adressat und Absender festlegen
 - Eskalation an PM/Sponsor erfolgt / notwendig?
 - z. B.: Dasselbe gravierende Finding wird > 3x in einer Prüfstelle festgestellt:
=> PM/Sponsor werden aktiv informiert und entscheiden über weitere Massnahmen

- Welche Zentren haben Probleme und brauchen mehr Unterstützung?
 - z. B. erneutes Training, häufigere Onsite-Besuche

Am Ende des Meetings prüfen:

- Neue studienspezifische Risiken aufgetreten?
 - Bsp.: Ein **neues** Risiko tritt **in mehreren Zentren** auf
=> **Überarbeitung der RbQM-Matrix** und der **Manuale** notwendig

Zentrales Monitoring durch DM

Im Studienverlauf

Regelmäßige Fernauswertung der erfassten Daten zur Ermittlung von Datentrends und systematischen Abweichungen durch **Erstellung von Listings** anhand der definierten Risikoindikatoren

➤ Diese Daten bilden auch die **Grundlage für Monitor-Visiten (On-/Offsite)**

Beispiele:

- Fehlende / implausible Daten
- Fehlende Untersuchungen (z. B. prim. Endpunkt, Schwangerschaftstests)
- „gerissene“ Fristen
- Prüfplanabweichungen
- Ausreißer
- AE-, SAE-Meldungen in Relation zum Durchschnitt
- Progrediente
- Drop outs (insbesondere Todesfälle)
- Querymanagement

Adaptierte Strategie

Im Studienverlauf

- **Kontinuierliche Überprüfung der Risiken** (*zentrumsbezogen*)
→ regelmäßige Meetings / Austausch / Zentrumsbeurteilungen
- Je nach Bewertung / Datenlage:
Anpassung der Strategie und der eingesetzten Mittel bezüglich:
 - **Art, Häufigkeit, Ausmaß / Inhalt** der Aktivitäten:
 - Monitor-Besuche (Onsite, Offsite)
 - Sonstige Aktionen durch DM, PV etc.
 - Eskalation (PM, LKP)

Adaptierte Strategie

Im Studienverlauf

Gibt es zentrumsspezifische Probleme?

Wenn nein: Weiterhin regelmäßige Betreuung (zentral, on-Site, off-Site)

- Bei gut arbeitenden Zentren:
Evtl. Ersatz eines on-Site-Besuchs durch einen off-Site-Besuch

Wenn ja (z. B. keine oder verspätete Meldung von SAEs):

- Besprechung per Email / bei Onsite-Besuchen, Ursachen ermitteln
- Spezifische CAPA-Maßnahmen (Corrective And Preventive Actions) formulieren (Training des Teams durch Prüfer/Monitor) und Nachverfolgung der Erledigung
- stärkere Berücksichtigung der Aspekte durch:
 - Monitore (zeitnaher nächster Besuch)
 - Kontrolle der SAE-Meldungen durch PV-Abteilung
 - Kontrolle der Dokumentation durch DM (zentrales Monitoring)

Adaptierte Strategie

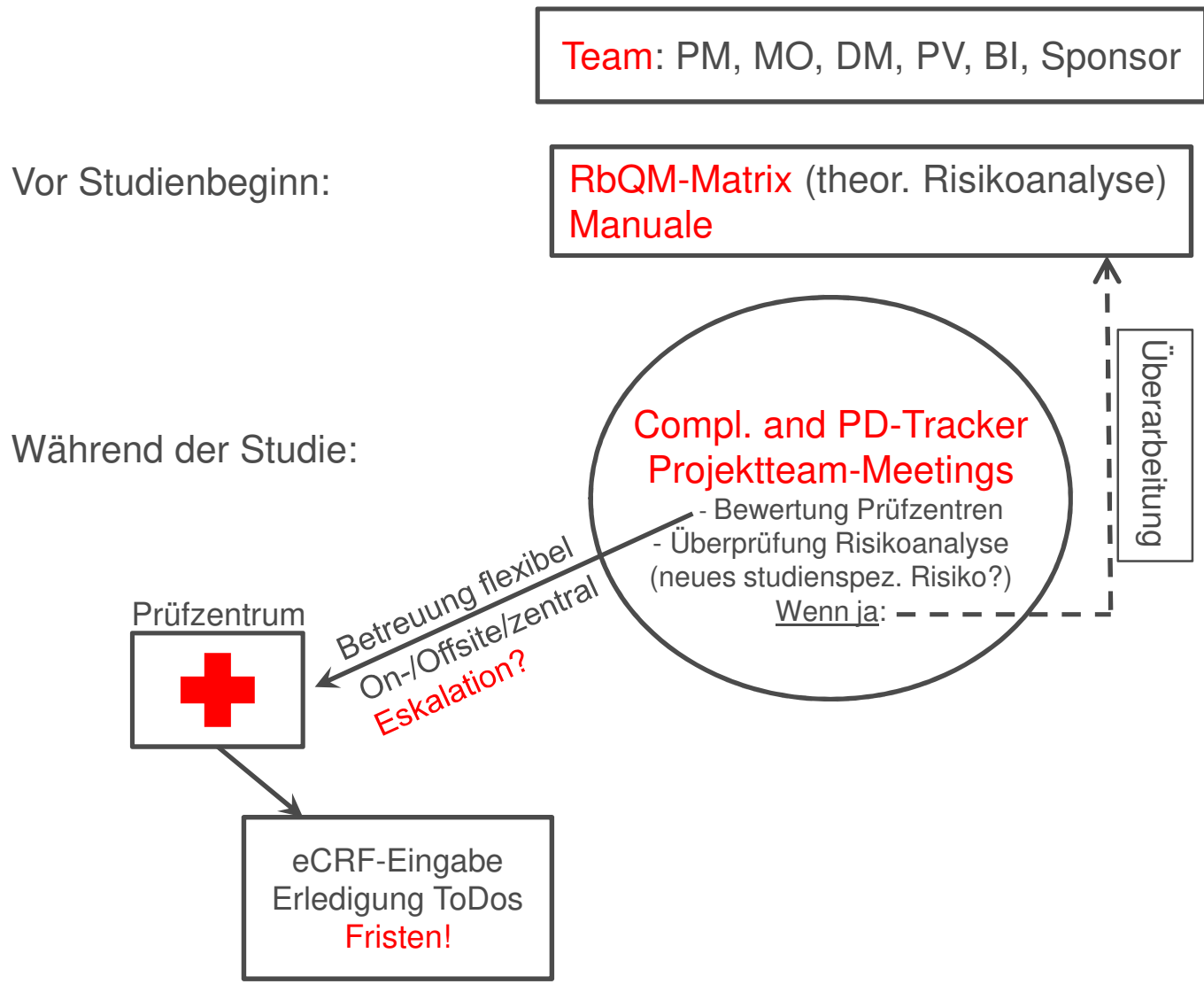
Fazit:

- Abkehr von starren Konzepten (alle Prüfzentren werden gleich behandelt)
- Kontinuierliche Beobachtung / Bewertung der einzelnen Prüfzentren
- Prüfzentren werden individuell betreut, je nach Bedarf bzw. Auftreten von Problemen / Risiken
- Grundlage: Alle Beteiligten (MO, PM, DM, PV, BI etc.) tragen ihre jeweiligen Informationen zusammen und tauschen diese miteinander aus

Ziele:

- **Wirksamerer und effizienterer Einsatz der vorhandenen Mittel / Ressourcen durch Focussierung auf weniger gut arbeitende Zentren.**

Übersicht RbQM-Prozedere



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!