



Risk based Monitoring

brauchen wir das?



ICH-GCP Kurs GBG Jahrestreffen 01.03.2017

Carmen Schmidt-Rau

Udo Pfeil

GBG Forschungs GmbH



Früher hat das noch der Monitor gemacht...

...heute muss viel mehr vom Prüfzentrum übernommen werden!

Vor?-Urteile über Remote Monitoring

- **Arbeitsverlagerung von Sponsor auf Prüfzentrum**
- **Monitor steht nicht als Ansprechpartner zur Verfügung**
- **Weniger Quelldatenvergleich = weniger Datenqualität**
- **Remote Monitoring dient ausschließlich der Kosteneinsparung**

Gab und gibt es sowohl bei Prüfzentren, als auch bei CRAs



Hintergrund

- **ICH-GCP schreibt seit 1996 Maßnahmen zum Monitoring Klinischer Prüfungen vor**
- **Festgelegt sind Zweck und Verantwortlichkeiten, nicht der Umfang (5.18.3)**
 - Sicherheit, Rechte, Integrität für Patienten
 - Validität, Integrität der Daten
- **In IITs aus Kostengründen schon immer eine Art risikoadaptiertes Monitoring**
 - Umfang des Quelldatenvergleichs richtet sich nach Komplexität der Studie, Kenntnisstand zum IMP und Safetyprofil der Behandlung
 - ADAMON Initiative vergleicht Effekt 100% SDV – reduziertes SDV (BMBF gefördert)



Hintergrund

- **Seit einigen Jahren hat sich auch bei Behörden und Industrie eine andere Sichtweise durchgesetzt**
 - Nicht alle Datenpunkte sind gleich wichtig
 - 100% SDV zeigt nur, ob Daten 100%ig übertragen werden, nicht, ob es Mängel in der Durchführung gibt - Erbsenzählerei
 - Fehler werden nachträglich entdeckt – zu spät für Korrekturen
 - SDV allein wird nicht mehr als ausreichend angesehen
 - Weg vom Datenmonitoring, hin zum Prozessmonitoring
 - Bis 2013 keine Vorgaben, was unter RBM genau zu verstehen ist



Hintergrund – neue Vorgaben für den Einsatz risikoadaptierter Monitoringtechniken

- **FDA Guidance „Risk-Based Approach to Monitoring“ 2013**
 - Legt den Schwerpunkt auf die verschiedenen Monitoringtechniken
- **EMA Reflection Paper „Risk Based Quality Management“ 2013**
 - Erweitert das Risk Management auf alle Bereiche der Studiendurchführung
- **EMA Clinical Trial Regulation 536/2014 (in Kraft, aber noch nicht umgesetzt)**
 - verleiht den Vorgaben Gesetzescharakter
- **ICH-GCP E6 (R2) (GCP Amendment) 06/2017**
 - Räumt dem Risk Management in mehreren Kapiteln zentrale Bedeutung ein

- **Aus diesen Vorlagen ergeben sich:**
 - Erstmals konkrete Vorgaben/Vorschläge für den Einsatz von RBM
 - Tools
 - Beteiligte
 - Weitergehendes Gesamtkonzept bis hin zum Trial Design



Risk based Monitoring unterscheidet zwischen On-Site und zentralisiertem Monitoring

On-Site

- **„Klassisches“ Monitoring an Prüfzentrum**
 - SDV
 - Drug Account
 - Überprüfung der Einrichtungen
- **Wird durch CRA durchgeführt**
- **Ist besonders zu Beginn der Klinischen Prüfung wichtig, bis Abläufe geklärt sind**

Zentralisiertes Monitoring

- **„Remote“ (entfernt) durchgeführt**
 - Plausibilitätsprüfungen von CRF-Einträgen
 - Trainings zu Änderungen, regelmäßige Kommunikation
 - **Zentrumsübergreifende Überwachung der Daten mit Hilfe von Kennzahlen**
 - (frühzeitiges) Erkennen von Abweichungen
- **Wird durch CRA, Projektmanagement, Datamanagement, Statistiker und Medical Monitor durchgeführt**



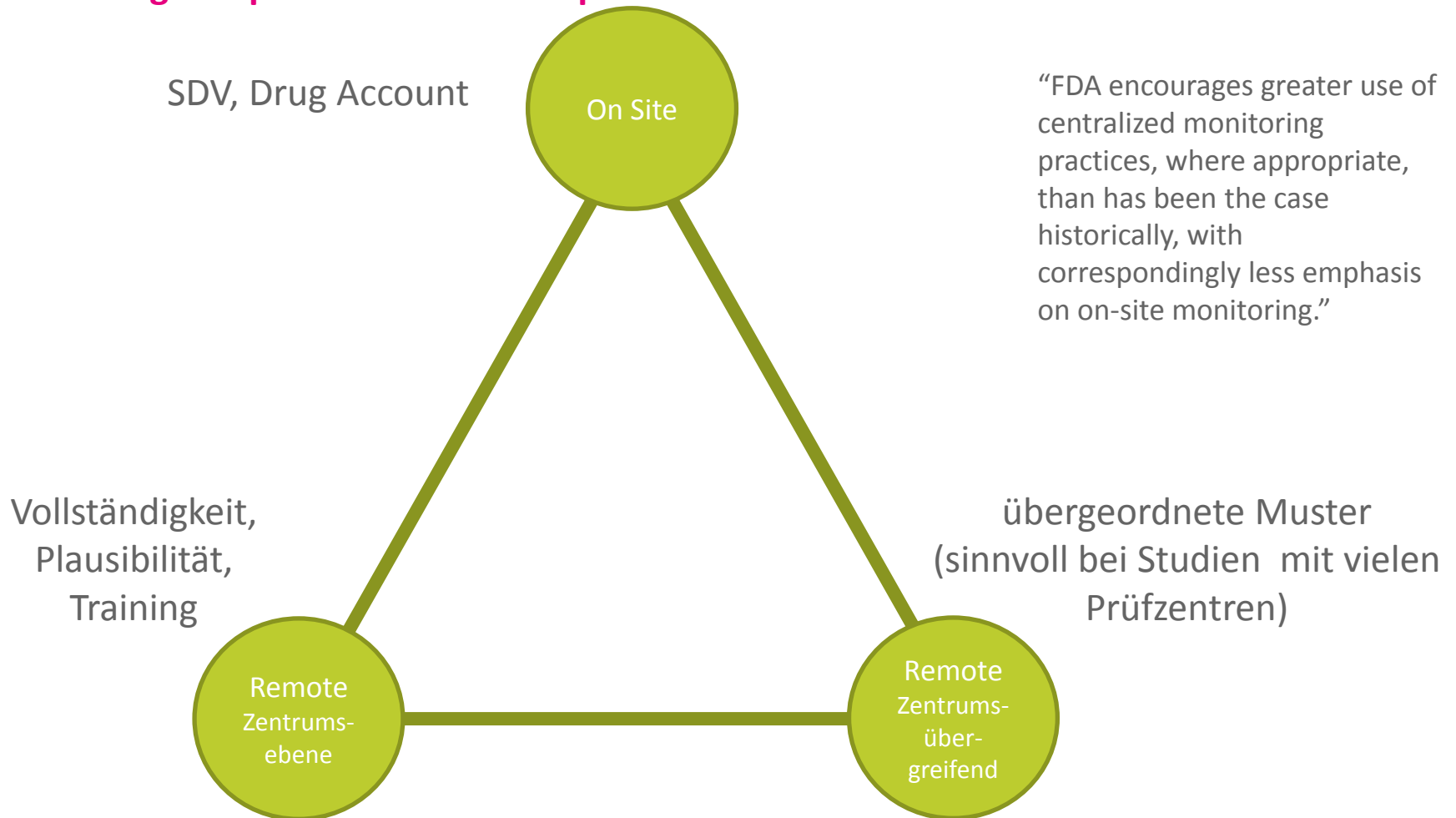
Forderungen aus ICH-GCP E6 R2 an das Monitoring

“The sponsor should develop a systematic, prioritized, **risk-based** approach to monitoring clinical trials. 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. The sponsor may choose on-site monitoring, a combination of on-site and centralized monitoring, or, where justified, centralized monitoring.** The sponsor should document the rationale for the chosen monitoring strategy (e.g., in the monitoring plan).”

- Sponsor kann Techniken frei wählen, muss aber immer eine Begründung für die Auswahl liefern



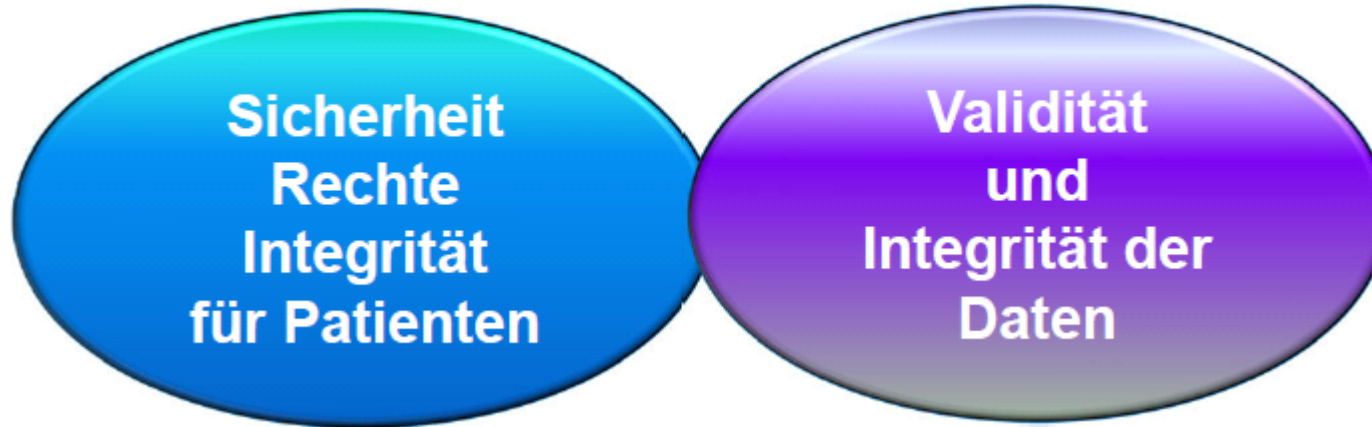
Alle 3 Bestandteile des RBM sollten in einer Klinischen Prüfung angewandt werden, Gewichtung entsprechend des Risikoprofils der Studie





Bestimmung von Risiken

Risiken in Klinischen Prüfungen treten bei beiden GCP-Schwerpunkten auf



- Sicherheitsrisiken für Patienten entstehen durch IMP und durch Studienmaßnahmen
- Risiken für Studienergebnisse entstehen durch Studiendesign und Studien(-qualitäts-)management
- Aufgabe des Sponsors Risiken zu identifizieren, zu bewerten und zu überwachen

Welche Risiken müssen vermieden/minimiert werden?

Drei Faktoren spielen eine Rolle:

- Eintrittswahrscheinlichkeit
- Auswirkungen
- Erkennbarkeit

Bei der Planung von Studien müssen potentielle Risiken unter diesen Gesichtspunkten bewertet werden

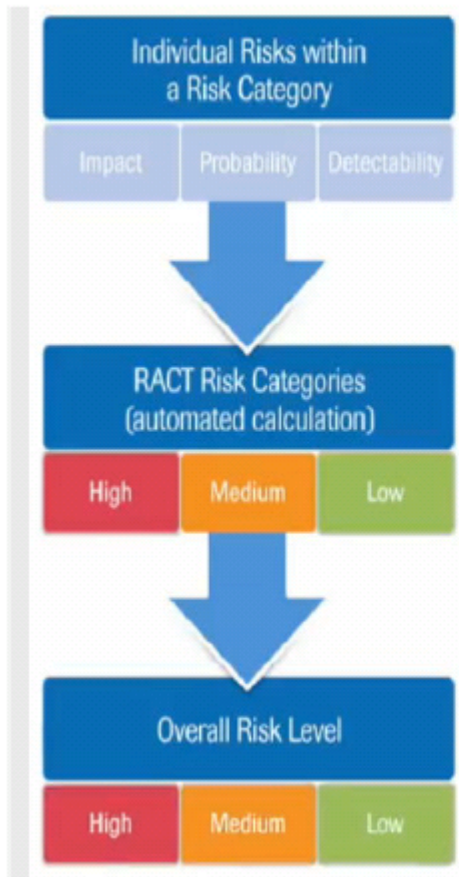
Keine Maßnahmen, wenn leicht zu erkennen, selten auftretend und mit geringen Auswirkungen

Besonderes Monitoring notwendig, wenn

- Ereignis zwar relativ selten, aber mit großen Auswirkungen verbunden
- Auswirkungen bei individuellem Eintritt nicht bedrohlich, aber sehr häufig und evtl. nicht sofort zu erkennen

Durch präventive Maßnahmen unbedingt vermeiden: Ereignis tritt häufig ein, ist nicht sofort erkennbar und hat gravierende Folgen

Kategorisierung von Risiken z.B. mit dem „Risk Assessment Categorization Tool“



	A	B	F	G	H	I	J	K	
1		RACT version			Overall Risk Level:		95	Low	
2	Category Number	Category	Impact 3 point scale (blue line = category)	Probability 3 point scale (blue line = category summary)	Detectability 3 point scale (blue line = category summary)	Total Category Risk Score	Category Weighting 0.1 - 1.0 (summary rating only)	Program/protocol risk	
3	1	Safety	Low (1)	High (3)	Difficult to detect (3)	2			
11	2	Study Phase	High (3)	High (3)	Difficult to detect (3)	27	1.00		
15	3	Complexity	Medium (2)	Medium (2)	Easy to detect (1)	4	1.00		
25	4	Subject Population	Medium (2)	Medium (2)	Easy to detect (1)	4	1.00		
33	5	Technology	High (3)	Medium (2)	Difficult to detect (3)	18	1.00		
36	6	Data Collection, CRF source	Medium (2)	Medium (2)	Difficult to detect (3)	12	1.00		
44	7	Endpoints	Medium (2)	High (3)	Medium to difficult to detect (2)	12	1.00		
48	8	Organizational Experience	Medium (2)	Medium (2)	Easy to detect (1)	4	1.00		
51	9	Investigational Product/Study Medication	Medium (2)	Medium (2)	Easy to detect (1)	4	1.00		
61	10	IP Logistics / Supply Chain	Low (1)	Medium (2)	Easy to detect (1)	2	1.00		
63	11	Blinding	Medium (2)	Low (1)	Easy to detect (1)	2	1.00		
76	12	Operational Complexity	Medium (2)	Medium (2)	Easy to detect (1)	4	1.00		
80	13	Geography	Medium (2)	Low (1)	Easy to detect (1)	2	1.00		
	14	Adaptive company	Low (1)	Medium (2)	Easy to detect (1)	2	1.00		
	Version History / Purpose / Process overview / Instructions for use						RACT	Participants	



Anteil des Vor Ort Monitorings

richtet sich nach dem „Overall Risk Level“

SDR = Source Data Review

SDV = Source Data Verification

Festlegung kann z.B. vorab so getroffen werden:

Monitoring Aktivität	Gesamt-Risiko-Beurteilung und Grad von SDV und SDR		
	Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Geringes Risiko
SDR Kritische Daten & Prozesse beim 1. randomisierten Patienten	100%	100%	100%
SDR Kritische Daten & Prozesse bei weiteren randomisierten Patienten	1 von 3 Patienten (33%)	1 von 5 Patienten (20%)	1 von 10 Patienten (10%)
SDV Kritischer Daten beim 1. randomisierten Patienten	100%	100%	100%
SDV Kritischer Daten bei weiteren randomisierten Patienten	25% der Daten jedes Patienten	15% der Daten jedes Patienten	5% der Daten jedes Patienten

Onkologische Studien meistens im mittleren bis hohen Risikobereich



Bestimmung von Risiken

Die richtige Monitoring-Technik ergibt sich der korrekten Abschätzung der Risiken



"I think we need to take another look at your risk-management strategy."



Nicht zu viel...

...und nicht zu wenig Absicherung



EDC erweitert die Möglichkeiten des Zentralen Monitorings

- Einträge sind sofort beim Sponsor verfügbar
- Plausibilitätsprüfungen können von jedem Ort aus vorgenommen werden
- erkennbar falsche Einträge können durch Edit Checks direkt vermieden werden

Bei der GBG eingesetzt:

- Zentrale Auswertung von Histologieberichten zur einheitlichen Bewertung des Therapieansprechens
- Zentraler Review von Protokollverletzungen
- Plausibilitätsprüfung der Baselineeintragungen vor Randomisierung durch Studienteam
- Vollständigkeits-/Plausibilitätsprüfung von CRF-Einträgen durch Verifying/Data-Management
- Zeitnahe Medizinische Bewertung aller gemeldeten SAE und AESI durch Medizin
- Issue Reports zur Identifizierung häufiger Fehler an einzelnen Prüfzentren und in der Gesamtstudie
- Regelmäßige Risiko-Nutzen-Bewertung im IDMC



RBM wird in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen

10.4 **Empfehlungen / Kommentare** (Kommentar: Die Feststellungen können zu Vorschlägen führen, wie die Qualität verbessert oder das Fehlerpotenzial in Zukunft verringert werden kann)

10.4.4 Es wird dringend empfohlen, einen Risiko basierten Monitoringansatz mit der Rückkopplung zur Arzneimittelsicherheit und weiteren für ein spezielles Projekt sinnvollen Triggern zu untermauern. Die könnten z.B. logistische Fragestellungen im Umgang mit Laborproben oder speziellen Untersuchungen sein.

Auftrag für weitere Maßnahmen in dieser Richtung



Was für die Zukunft geplant ist

In Vorbereitung: Auswertungen zu bestimmten Kennzahlen, die besonders überwacht werden sollen und das Monitoring lenken

- Verteilung von bestimmten AEs, SAEs in den einzelnen Prüfzentren
- Zahl der Therapieabbrüche in den einzelnen Prüfzentren
- Besondere Therapiefragestellungen – z.B. Anzahl Dosisescalationen im taylored Arm bei GAIN2

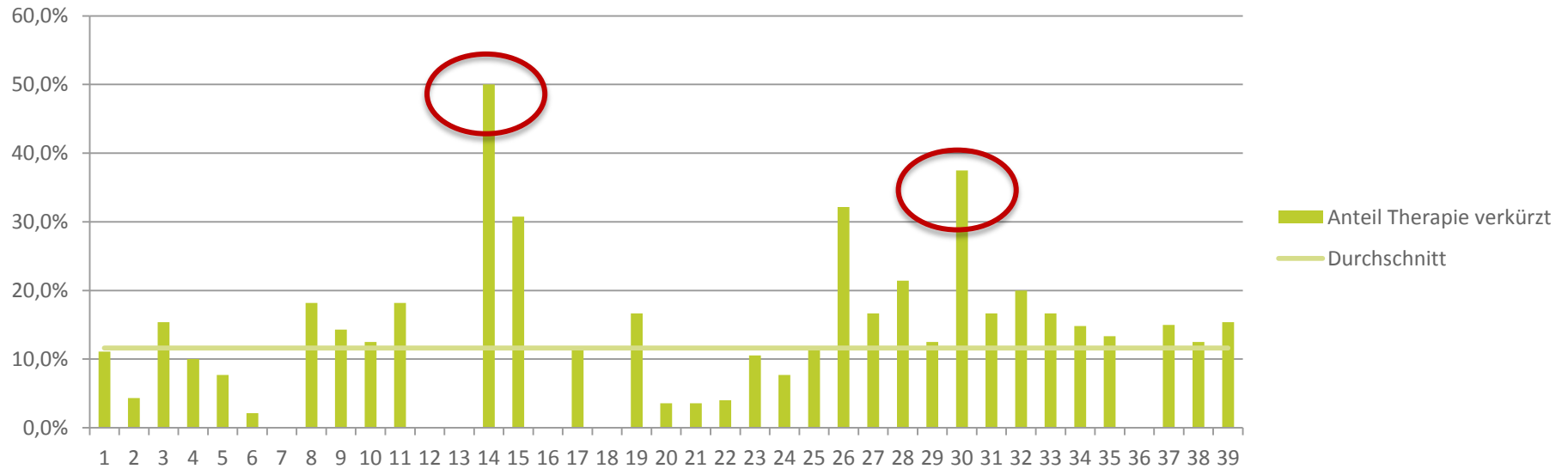
Zu beachten: Abweichungen vom Durchschnitt sind kein Beweis für Fehler

Aber: Anlass zur Überprüfung

Frequenz der Monitoringvisiten vor Ort ergibt sich aus Rekrutierung UND dem Auftreten von Abweichungen vom Erwartungswert

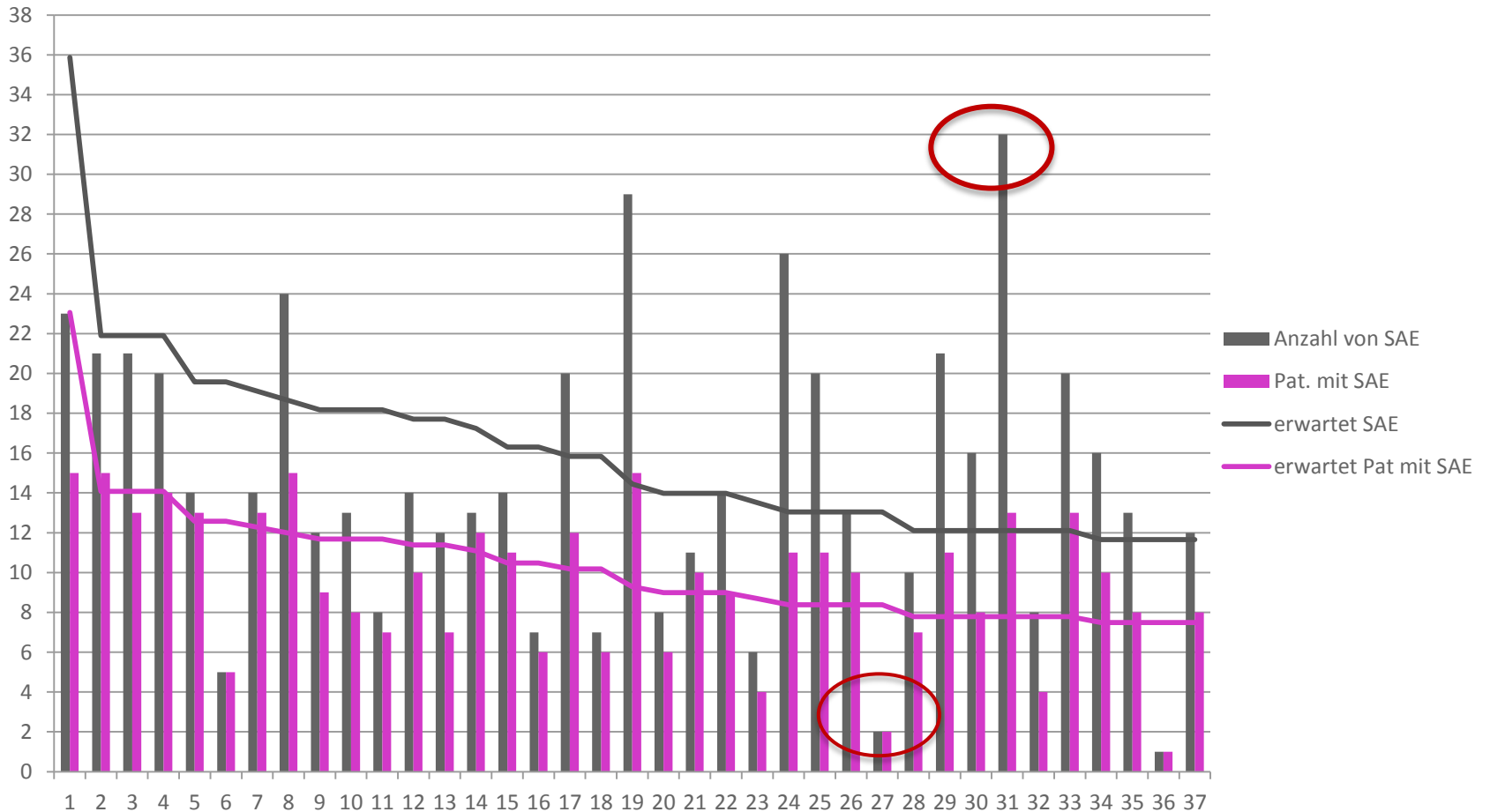


**Verteilung von verkürzten Therapien GAIN2 Prüfzentren mit mind. 25 Pat.
(Durchschnitt ca. 12%)**





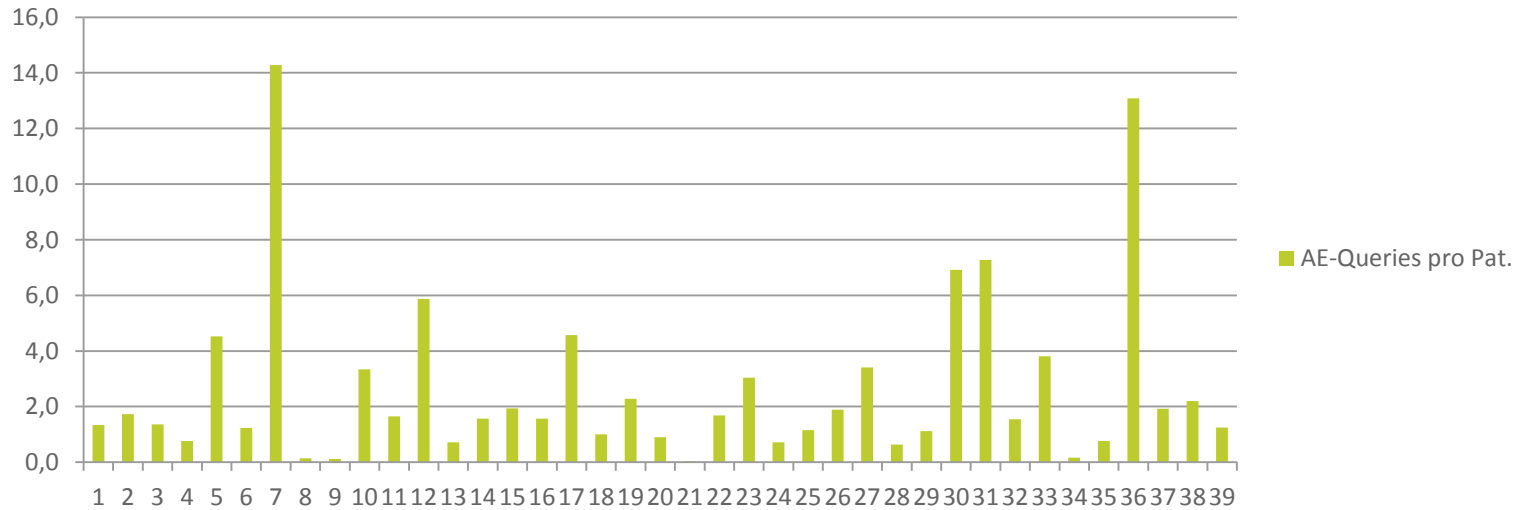
Verteilung von SAE bei GAIN2 Prüfzentren mit mind. 25 Pat.
(Durchschnitt ca. 0,3 SAE pro Pat.)





Anzahl der AE Queries bei GAIN2 Patienten in Prüfzentren mit mind. 25 Pat.
(Durchschnitt ca. 3,3 Queries pro Pat.)

AE-Queries pro Pat.





Gezielte Verbesserung bei Problemen statt nachträglicher Fehlerkorrektur

- Remote Monitoring Visiten sind weniger zeitaufwändig für den Sponsor und lassen sich engmaschiger anwenden

Vergleich der Ergebnisse vieler Prüfzentren erlaubt es

- Trainingsbedarf einzelner Zentren zu erkennen
- Fehlerquellen im Studiendesign zu erkennen und zu beseitigen
- Die Risiken für alle Patienten senken

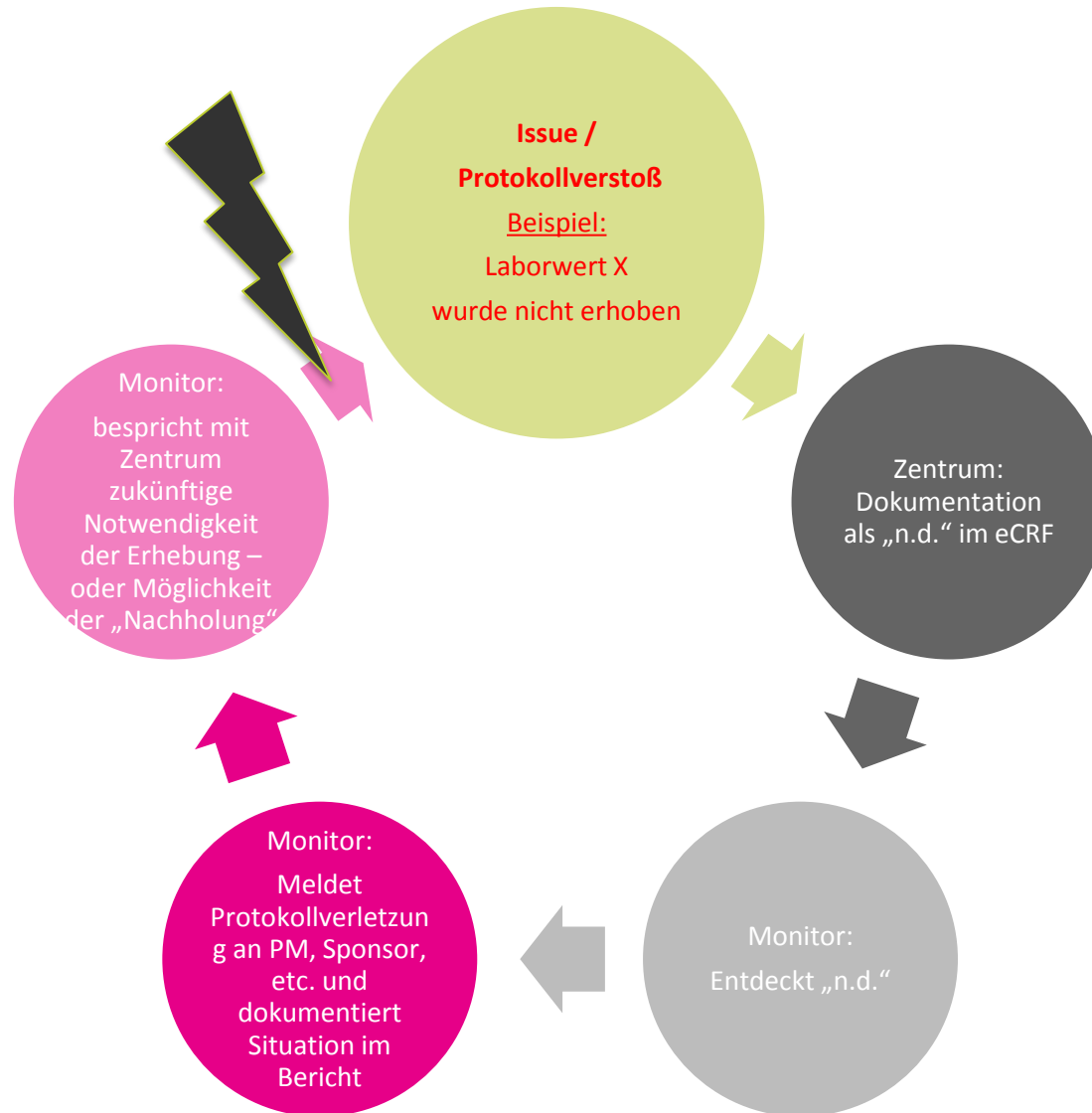
Voraussetzung:

- Bereitschaft aktiv an der Prozessverbesserung mitzuwirken
- Eigene Abläufe am Prüfzentrum müssen (durch SOPs) standardisiert ablaufen, um nachhaltige Ergebnisse zu erzielen
- Dabei wollen wir Sie mit unseren Workshops gerne unterstützen



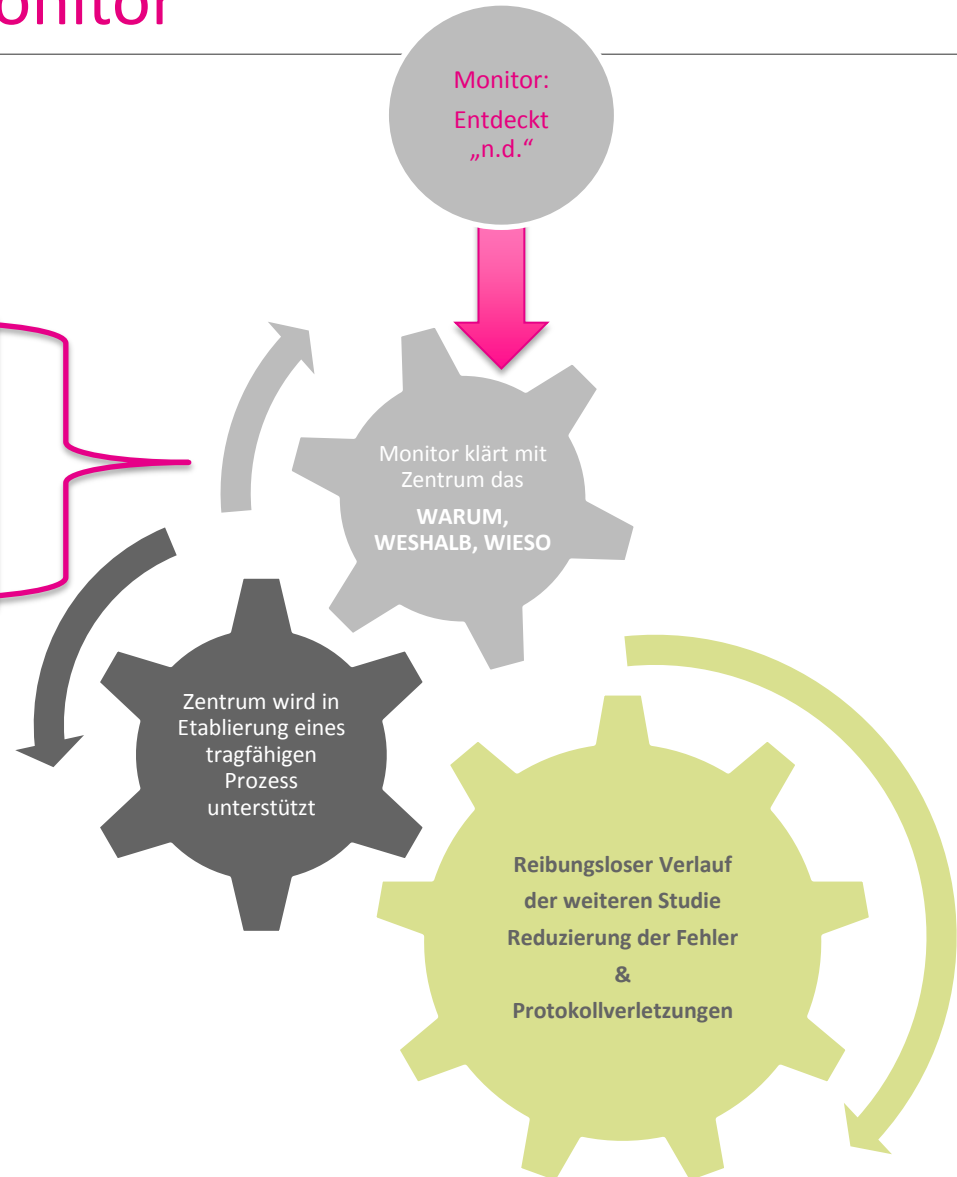
- Risk based Monitoring gab es bei IITs schon (fast) immer
- Durch EDC haben sich die Möglichkeiten erweitert
- Es bedarf immer einer Mischung der verschiedenen Ansätze
- Behörden fordern RBM als sinnvolle Maßnahme zur Optimierung von Patientensicherheit und Datenqualität
- Risiken können niemals vollständig beseitigt werden
- Abwägung zwischen tolerierbaren und nicht tolerierbaren Risiken





Mögliche Fragen:

- Was waren die Schritte die zu dem Fehler geführt haben ?
- Gab es Schritte, die ausserhalb der Routine verliefen – Protokollspezifische Schritte ?
- Wer muss wann involviert werden ?
- Welche Absprachen fehlen ?
- Wie und wo ist der Prozess dokumentiert ?





■ Schon ab der Initiierung...

- Welche Interaktionen sind zu beachten ?
- Sind diese in der täglichen Routine bereits etabliert ?
- Was sind die Aufgaben innerhalb des Protokolls, die im Konflikt mit unserer der Routine stehen ?
- Ressourcen am Zentrum im Rahmen der Studie

■ Kommunikation

- Absprachen mit anderen Abteilungen ?
 - Welche sind getroffen & wie dokumentiert?
- Klare Erwartung mit dem Zentrum besprechen
 - Zu erwartenden Monitoring Frequenz, Inhalt des Monitorings.

■ Prozesse

- Statt zeitaufwendige wiederholte Fehlerbehebung – lösungsorientierte zentrumsspezifische Unterstützung zur Vermeidung der gleichen Fehler.
 - Eine Reduzierung der Queries statt Verwaltung...
-



- **Kommt der Monitor seltener ? – was tut er überhaupt noch für mich ?**

- **Tools**
 - Studienspezifische Ablaufpläne
 - Klare Zuständigkeiten definieren für Aufgaben ausserhalb der Routine – Stellvertreterplanung
 - Kurz Memo an involvierte Abteilungen zu studienspezifischen Punkten
 - Kurz-Vorlage für die Dokumentation von abteilungsübergreifenden Absprachen und Regelungen (Schnittstellen)