

pharmazeutische medizin 2



Bild © iStockphoto

ZUR SACHE

RöV/StrlSchV: Da muss sich was ändern!

ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Schätze heben: Das "Risk Based Monitoring"

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

Die Verlängerung von Patenten durch ergänzende Schutzzertifikate – eine Herausforderung



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

Die Voraussetzungen für ein effizientes und wertschöpfendes RBM

Schätze heben: Das “Risk Based Monitoring”

Kaum eine Organisation im Bereich der klinischen Entwicklung neuerer Arzneimittel kann oder will sich den Möglichkeiten verwehren, die das Risiko-basierte Monitoring – “Risk Based Monitoring” – bietet. Es sprechen viele gute Gründe dafür, diesen Weg zu gehen, und das Interesse ist groß. Allerdings sind die Voraussetzungen innerhalb der Organisationen sehr unterschiedlich, und oftmals müssen erst noch die Bedingungen geschaffen werden, die den Einsatz eines RBM überhaupt erst ermöglichen. Welche das sind, das beschreibt und kommentiert der Autor dieses Beitrags.

| Detlef Nehrdich, Waife & Associates, Freinsheim

Schätze heben

“Risk Based Monitoring” (RBM) ist ein Thema, das in vielen pharmazeutischen Unternehmen die interne Diskussion im Bereich Klinische Forschung & Entwicklung dominiert. Es ist kaum eine Organisation zu finden, die nicht eine Projektgruppe dazu initiiert hat. Auf nationaler wie internationaler Ebene beschäftigen sich Fachtagungen und Workshops mit diesem Thema. Und natürlich hat auch jede Contract Research Organization (CRO) eine eigene Meinung und manchmal auch Philosophie dazu. Dazu kommen die

Technologieanbieter, die wiederum ihre Interpretation von RBM verkaufen möchten. Unbeantwortet bleiben bisher allerdings die Fragen nach den Voraussetzungen, die sich die Akteure stellen müssen: Können wir RBM überhaupt umsetzen, so wie wir bzw. wie unsere CRO (mit dem Electronic Data Capture / EDC System) arbeitet? Wenn ja, wie eigentlich? Wie führen wir eigentlich unsere CRO oder steuert die CRO eher uns? Haben wir das richtige Personal mit den erforderlichen Fähigkeiten, die mit den CROs interagieren? Fragen, die der Beantwortung bedürfen, um damit potenzielle

Ineffizienzen identifizieren zu können. Diese „Schätze zu heben“ lohnt sich ohne Zweifel – ob man nun RBM einführen möchte oder nicht.

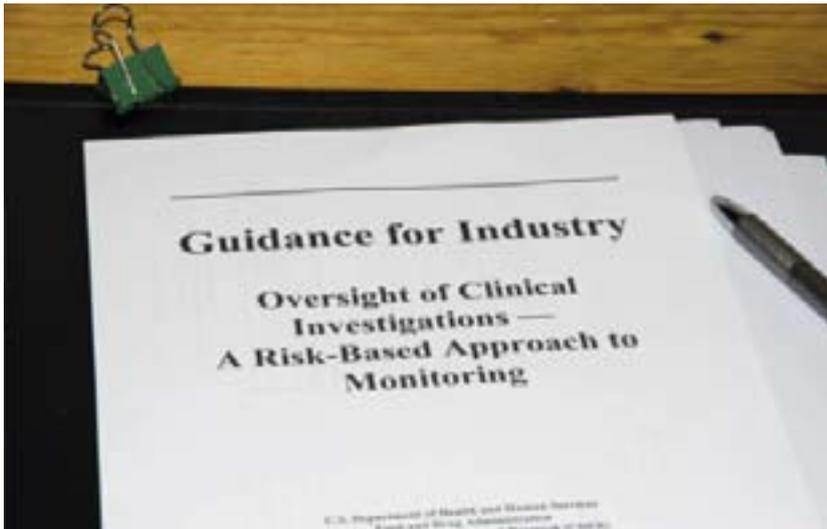
Das “Risk Based Monitoring”

Das Thema “Risk Based Monitoring” füllt mittlerweile viele Journale und so manche Konferenz. Die Versprechungen dazu sind allzu verlockend: reduzierter Monitoring-Aufwand, qualitätsorientiertes und qualitätsgesteuertes Monitoring, gesteigerte Datenqualität. Wer mag dazu schon Nein sagen.

Eine besondere Dynamik hat das RBM mit der Veröffentlichung der entsprechenden Richtlinien genommen [1] [2]. Auch wenn man über die Praktikabilität dieser (wie anderer) Guidelines geteilter Meinung sein kann, so lässt sich doch feststellen, dass sich diese Richtlinien wegen ihrer Klarheit positiv von anderen abheben. Insbesondere räumen sie mit einigen Missverständnissen auf, die sich leider über viele Jahre in der klinischen Forschung gehalten haben.

Allein die behördliche Feststellung, dass es eine 100-prozentige Datenqualität nicht gibt, sehr wohl aber eine zweckdienliche (“fit-for-purpose”) Qualität, wurde von manchen





an die Transcelerate-Idee iterativ diesem neuen Konzept nähern.

Eine schweigende Mehrheit verbleibt derzeit noch in der Beobachterrolle. Handelt es sich dabei um die für unsere Industrie so typische Zurückhaltung gegenüber Innovation und Prozessveränderung oder gibt es andere Gründe?

Basierend auf Beobachtungen, die der Autor und Kollegen in den vergangenen Jahren im Rahmen von Beratungsaufträgen im F&E Bereich von internationalen biopharmazeutischen Unternehmen gesammelt haben, werden nachfolgend die Voraussetzungen für effizientes und wertschöpfendes RBM beleuchtet.

als Revolution, von anderen als Schock empfunden.

Ein Kernthema der momentanen Diskussion bezüglich RBM ist die Frage der tatsächlichen und effektiven Implementierung. Konsortien wie Transcelerate Biopharma Inc. (www.transceleratebiopharmainc.com) versuchen,

entsprechende Vorschläge und Standards zu etablieren und bieten darüber hinaus bereits ausführliche Trainingsmodule an. Auf Tagungen findet man immer häufiger Erfahrungsberichte über Pilotversuche verschiedener pharmazeutischer Unternehmen, die sich zumindest teilweise angelehnt

Die Verfügbarkeit und Qualität der erhobenen Daten

Die FDA Guidance [1] nennt als explizites Ziel die verstärkte Nutzung zentralen Monitorings, wo immer

ANZEIGE

www.proDERM.de



Looking for real innovation in dermatological trials?

INDEPENDENT CONTRACT RESEARCH DERMATOLOGY OPHTHALMOLOGY ALLERGOLOGY ORAL CARE	
APPROACH CUSTOMIZED SOLUTIONS	STUDY TYPES TOLERANCE, BIOEQUIVALENCE, PROOF OF CONCEPT
EQUIPMENT INNOVATIVE & VALIDATED	RECRUITING EXTENSIVE PATIENT DATABASE
CLINICAL IMAGING CORE LAB, DEDICATED SYSTEMS, AUTOMATED ANALYSIS	SITE MANAGEMENT MULTICENTER TRIALS

angemessen. Als Motivation werden moderne Technologien genannt, die es ermöglichen, beim zentralen Monitoring an zentraler Stelle Betrug und künstlich fabrizierte Daten weit besser zu identifizieren als dies beim traditionellen Onsite Monitoring möglich wäre. Die verbreitete Verwendung von EDC und zunehmend auch elektronischen Quelldaten (Source) ermöglicht einen raschen und direkten Zugriff auf die erhobenen Daten, allerdings nur dann, wenn die Daten auch entsprechend zeitnah zur jeweiligen Visite des Patienten im EDC System erfasst werden. „Zeitnah“ ist zwar nicht einheitlich definiert, allerdings haben sich fünf Tage nach der jeweiligen Patientensuche als häufig angewendete Regel etabliert.

Dies stellt faktisch eine erste kritische Hürde zur Implementierung dar: Wo keine Daten existieren, ist auch kein entsprechender Review und keine Analyse möglich. Das Nichtvorhandensein von Daten kann zum einen an nicht genauer definierten Prozessen und Erwartungen liegen und zum anderen fehlt stellenweise schlicht die entsprechende vertragliche Grundlage mit den Studienzentren bzw. Prüfstellen zur Erfassung entsprechender Daten. Aber letztlich ist auch der beste Vertrag ohne weitere Kontrollen keine Garantie für dessen Einhaltung.

Die meisten EDC Systeme verfügen über einfache Reports, welche die gewünschten Informationen spezifisch für jedes Studienzentrum oder auch zusammengefasst zur Verfügung stellen. Dabei sollte man sich allerdings nicht mit einem „schönen“ Mittelwert oder Median zufriedengeben, wenn man ernsthaft RBM betreiben will. Man braucht schließlich die Information aller Patienten und Zentren, um eine adäquate Risikobewertung vornehmen zu können, es sei denn, man bewertet das Nichtvorhandensein von Daten auch schon als Risiko.

Die Nutzung der Daten

Auch bei der Verwendung bzw. Bewertung der erhobenen Daten zeigen sich große Unterschiede zwischen verschiedenen Organisationen. Interes-



Foto: © Ioana Davies (Druetu)

Datenreview: funktionsübergreifend, abgestimmt/koordiniert, zeitnah.

anterweise gibt es nicht wenige pharmazeutische Unternehmen bzw. Sponsoren, bei denen der nun folgende Prozess des Datencleanings und des Datenreviews ausschließlich eine Aufgabe des Datenmanagements ist. Eine funktionsübergreifende, abgestimmte und vor allem zeitnahe Überprüfung der Daten auf Plausibilität und medizinische Sinnhaftigkeit jenseits elektronischer Edit Checks findet durchaus nicht überall statt. Es hat sich zudem gezeigt, dass die Organisationen, die alle drei oben genannten Attribute (funktionsübergreifend + abgestimmt/koordiniert + zeitnah) des Datenreviews umgesetzt haben, am erfolgreichsten Datencleaning betreiben.

- Wenn die Datenüberprüfung nicht funktionsübergreifend stattfindet, ergeben sich sehr einseitige Betrachtungsweisen und in der Regel kommen dann inhaltlich medizinische Aspekte bzw. solche, die medizinischen Sachverstand erfordern, zu kurz.
- Wenn der Datenreview nicht abgestimmt ist (d.h. wer überprüft was und ggf. in welcher Sequenz), dann ergeben sich Überlappungen, doppelte Queries und Frustration am Studienzentrum.
- Und wenn nicht zeitnah überprüft wird, stellt sich nicht nur auf der Seite des Studienzentrums die Frage nach dem Sinn einer umgehenden Datenerfassung.

Zwischen Sponsoren und Studienzentren ist man sich einig, dass die Beantwortung von Fragen mit wachsendem zeitlichen Abstand nicht ein-

facher wird und Folgefehler sich mit höherer Wahrscheinlichkeit einschleichen. In Summe gibt es also reichlich Argumente für eine zeitnahe und integrierte Betrachtung der Daten auch ohne RBM – und dennoch ist dies keine Selbstverständlichkeit.

RBM als neue Technologie verlangt auch neue Prozesse

Das „Remote Monitoring“, also die Sichtung und Beurteilung der Daten aus der Ferne, in den Guidelines und Publikationen öfter mit „Centralized Monitoring“ beschrieben, ist im Rahmen von RBM die zentrale Aktivität. Möglich ist diese Tätigkeit seit der Einführung von EDC.

Es gibt jedoch einige Unternehmen, bei denen der Widerstand aus dem Bereich Clinical Operations (Sponsor wie CRO) gegen jeglichen Datenreview durch Clinical Research Associates (CRAs) ‚Remote‘ zumindest bisher so erheblich war, dass dies faktisch nicht implementiert werden konnte. Dass ein solches ‚Remote‘ Vorgehen mit oder ohne RBM im Rahmen der Effizienzsteigerung sinnvoll erscheint, versteht sich von selbst. Nicht selbstverständlich scheint dagegen die Definition von neuen Prozessen inklusive des adäquaten Trainings unter Einbeziehung notwendiger ‚Change Management‘ Aktivitäten zu sein. Doch nur mit neuer Technologie aber ohne einen entsprechenden Prozess ist RBM schlicht und einfach zum Scheitern verurteilt.

Als Beispiel sei hier ein großes international operierendes Unternehmen beschrieben, das sich zurecht selbst zu den Pionieren bei der Implementierung von EDC zählt. Die Monitoring Organisation hat sich lange standhaft gegen jegliche Form von „Centralized Monitoring“ gewehrt. Stattdessen wurde großen Wert auf die programmtechnische Überprüfung der Daten gelegt und erheblicher Aufwand dafür betrieben. Mit bescheidenem Ergebnis:

- Circa 60 Prozent einer großen Anzahl (etwa fünfmal so viele wie vergleichbare Unternehmen) von sogenannten Edit Checks führten niemals zu einem entsprechenden „Treffer“.

- Zwei Drittel der Edit Checks mussten für jede Studie neu geschrieben werden, d.h. der Aufwand (Zeit und Kosten) steht in keinem Verhältnis zum Nutzen.
- Es kam große Unzufriedenheit an den Studienzentren auf, da sie sich erst am Ende der Studie mit einer großen Menge medizinisch motivierter, inhaltlicher Fragen (Queries) konfrontiert sah.

Die Praxis zeigt, dass dieses Beispiel kein Einzelfall ist, auch wenn man geneigt ist, diese oben beschriebene Anekdote als Ausnahme anzusehen. Die Konsequenz für dieses und in vielen anderen Fällen auch für andere Unternehmen ist ein weitaus längerer und kostenintensiverer Weg zur erfolgreichen Implementierung von Remote Monitoring und erst danach auch RBM.

Die CRO Komponente

Regelmäßige Visiten in allen Studienzentren waren über Jahrzehnte eine verlässliche Einnahmequelle der CROs, die auch im Monitoring aktiv waren. In einer ganzen Reihe von Kooperationen zwischen Sponsoren und CROs hat sich dies auch mit der Ein-

führung von EDC nicht wesentlich verändert. Interne Widerstände und teilweise mangelndes Verständnis auf Sponsoreseite haben sich in diesen Konstellationen mit den wirtschaftlichen Interessen der CROs vereint. So blieb es vielerorts beim traditionellen Monitoring, also dem ausschließlichen Monitoring vor Ort ohne ein Datenreview außerhalb des Studienzentrums.

Da die Zukunft mit RBM ganz offensichtlich auf der sinnvollen Kombination von beiden Ansätzen – also zentralem (Remote) und dezentralem (vor Ort) Monitoring – besteht, braucht es an dieser Stelle offensichtlich auch erheblichen Änderungsbedarf auf CRO Seite, insbesondere wenn die Remote Monitoring Ära übersprungen wurde. Es wird also interessant sein zu beobachten, wie sich CROs an dieser Stelle neu aufstellen und ihre Geschäftsmodelle anpassen.

Unabhängig von der Art des Outsourcings (funktionsweise, studienweise, projektweise, preferred CROs, "Partnerships" etc.) lässt sich auf Sponsoreseite eine zunehmende Ausdünnung von Know-how-Trägern feststellen. Immer häufiger finden sich die verbleibenden Fachspezialisten, die bis gestern noch intern ihre klini-

schen Projekte bearbeitet haben, als diejenigen wieder, die heute die gleiche Arbeit, die nun durch Dritte erledigt wird, steuern, beurteilen und koordinieren sollen. Wie selbstverständlich wird dabei die Annahme getroffen, dass es dazu keiner speziellen Kenntnisse und Fähigkeiten bedarf. Diese Annahme hat sich bei Sponsoren unterschiedlicher Größe und deutlich differenzierter Outsourcing-Strategien allerdings als falsch erwiesen.

Im Ergebnis lassen sich zwei Extreme (mit beliebig vielen Zwischenstufen) ausmachen:

- Auf der einen Seite stehen die Experten, die von ihrer alten Rolle nicht lassen können und weitestgehend jede Arbeit, die nach außen vergeben wurde, intern reproduzieren.

- Auf der anderen Seite vertraut man auf den CRO „Partner“ und „lässt halt machen“ – sehr oft mit einem Ergebnis wider die (nicht definierten) Erwartungen des Sponsors.

Beide Varianten erschweren die Kooperation und behindern so eine effiziente und schnelle Umsetzung der neuen Systeme und/oder Prozesse. Sie führen entweder zu extremen internen Ressourcenproblemen oder zu schwer-

ANZEIGE

Enjoy the time you save
while your projects are
safe in our hands



Full service CRO for clinical trials
and non-interventional studies

Successful since 1981

Lessingstr. 14 • 80336 München • Germany • Phone: +49 (0)89 20 91 20 0 • Fax: +49 (0)89 20 91 20 30
mail@gkm-therapieforschung.de • www.gkm-therapieforschung.de

wiegenden Audit Findings bzgl. "Vendor Oversight". Bezogen auf RBM setzt auch hier die FDA Guidance [1] die klare Erwartung, dass die letzte Verantwortung, auch im Delegierungsfall, beim Sponsor verbleibt.

Auch im Umgang mit CROs und Technologieanbietern ergibt sich also erhebliches Potenzial, die Zusammenarbeit klar zu definieren, ein Konzept zu entwickeln und das Personal entsprechend weiterzuentwickeln und zu trainieren.

Der Study Start-up Prozess

In einer Zeit immer komplexer werdender Studienprotokolle bzw. Prüfpläne bleibt der Study Start-up Prozess ein „Knackpunkt“ für viele Unternehmen. In kurzer Zeit sind eine ganze Reihe von unterschiedlichen Aktivitäten von verschiedenen Funktionen abzuarbeiten. Diese hängen entweder voneinander ab oder sie folgen einander in einer bestimmten Sequenz. Eine kleine Änderung – z.B. am Studienprotokoll – kann dabei erhebliche Auswirkungen haben – dies gilt sowohl in inhaltlicher (z.B. elektronischer Case Report Form – eCRF) als auch in zeitlicher Hinsicht. Diese Änderungen, die durch bessere Standardisierung kombiniert mit Disziplin sowie eindeutiger Steuerung größtenteils vermieden werden könnten, stellen einen bedeutenden, nicht eingeplanten Kostenfaktor dar.

Technische Elemente wie die Integration von "Interactive Web Response Systems" (IWRS) bzw. "Interactive Voice Response Systems" (IVRS), "electronic Clinical Outcome Assessment" (eCOA) bzw. "electronic Patient Reported Outcome" (ePRO) oder Zentrallabor sind in den letzten Jahren wie selbstverständlich hinzugekommen und haben den Druck in der Study Start-up Phase deutlich erhöht. Auch hierzu lässt sich feststellen, dass nicht alle Organisationen über adäquate, stabile und effiziente Prozesse verfügen.

Mit dem RBM kommt eine weitere Komponente hinzu, deren wesentliches Merkmal ein vorausschauendes und planerisches Element ist und deshalb zweifelsfrei in den Study Start-up Prozess gehört. Die FDA Guidance [1] lässt

keinen Zweifel daran, dass die Definition von kritischen Daten und die Identifizierung von kritischen Prozessen eine prospektive Aufgabe ist.

Selbstverständlich lassen sich Teile der notwendigen Risikobewertung auf Projektebene lösen, sodass sie nicht für jede einzelne Studie neu diskutiert werden müssen. Dennoch entspricht die Plattitüde „jede Studie ist anders“ der Lebenswirklichkeit im Umfeld klinischer Entwicklungen. Damit fällt auch hier ein erheblicher zusätzlicher Aufwand in die kritische Study Start-up Phase.

Qualität von Beginn an ("Quality-by-Design" – QBD), d.h. die Erzeugung eines Qualitätsprodukts von Anfang an ist eine Philosophie und Erwartung, die auch die FDA in ihrer Guidance [1] zum RBM anmahnt. Insbesondere beim Design der eCRFs wird dies erwähnt. Frei nach dem Motto "garbage in – garbage out" wird der eCRF als ein Element betrachtet, das in erheblichen Maße Auswirkungen auf die finale Datenqualität einer Studie hat.

Schon aus Eigeninteresse sollte jede Organisation diesen Qualitätsanspruch verfolgen. Die Wirklichkeit spiegelt allerdings auch hier bestenfalls ein gemischtes Bild. Qualität hat ihren Preis und hier den richtigen Kompromiss im Rahmen eines stabilen Study Start-up Prozesses zu finden hat sich als eine Kunst erwiesen – allerdings als eine machbare. Ein robuster und qualitätsorientierter Study Start-up Prozess mit einem hohen Maß an Standardisierung wird damit essenziell. Wer ihn schon hat, wird in der Lage sein, ihn entsprechend anzupassen. Organisationen, auf die das nicht zutrifft, sollten auch diesen „Schatz schleunigst heben“.

Zusammenfassung

Kaum eine Organisation im Bereich der klinischen Entwicklung kann oder will sich den Möglichkeiten von Risk Based Monitoring verwehren. Es sprechen viele gute Gründe dafür, diesen Weg zu gehen und das Interesse, allein gemessen an der Anzahl von Konferenzen und Publikation, ist ungebrochen. Allerdings sind die Voraussetzungen sehr unterschiedlich und

oftmals müssen erst noch die Bedingungen geschaffen werden, die den Einsatz von RBM überhaupt erst ermöglichen. Dazu kann die Verfügbarkeit der Daten sowie deren unmittelbare und abgestimmte Verwendung gehören.

Während die Technologie in aller Regel die Möglichkeiten zur Verfügung stellt, sind die Prozesse oftmals nicht angemessen definiert, sodass sie eine optimale Nutzung der vorhandenen Informationen ermöglichen. Eine entsprechende Verbesserung an dieser Stelle kann unabhängig von RBM zu deutlichen Effizienzgewinnen führen. Ähnliches gilt für die Zusammenarbeit mit CROs und das Durchsetzen von Vorgehensweisen gemäß den Erwartungen des Sponsors.

Auch der Study Start-up Prozess sollte einer gründlichen Untersuchung unterzogen werden, denn auch hier verbergen sich kleine Schätze, die nicht nur die Qualität der Produkte (z.B. eCRF) verbessern, sondern in der Summe auch einen erheblichen Wert beitragen können. |

Der Autor bedankt sich bei Siegbert Kloos für die zahlreichen Kommentare und die Ergänzungen des Manuskripts.

Die Literaturliste kann in der Redaktion angefordert werden unter: boebue@boebue.de

AUTOR



Detlef Nehrlich, Diplom-Statistiker, ist Senior Associate bei Waife & Associates und berät in dieser Funktion biopharmazeutische Unternehmen im Bereich der klinischen Entwicklung. Beratungsschwerpunkte sind Change Management, Auswahl und Implementierung von eClinical Systemen, Vendor Oversight Management sowie Biostatistik.

Kontakt
nehrlich@waife.com