

” Det krävs nu att sponsorer för provningar inkluderar en riskbedömning innan försöket, med lämpliga planer och standardprocesser för att stödja riskkontroll och riskrapportering samt centraliserad monitorering och monitorering på plats.

Strömlinjeforma kliniska provningar genom

Kvalitetshantering är essentiell inom kliniska provningar, men det har nyligen gjorts ett tillägg till GCP-riktlinjerna som rekommenderar att vi tänker om gällande nuvarande metoder. I denna artikel beskriver **Gunnar Danielsson**, Senior Regulatory Advisor, PCG Clinical Services hur nytt fokus på risk-based quality management (RBQM) kan hjälpa läkemedelsföretag att identifiera sina prioriteringar och de potentiella riskerna innan en provning designas. När det används på rätt sätt, kan RBQM möjliggöra mer fokuserade designer som i hög grad skulle minska den investering och de resurser som krävs för kliniska provningar.



RISK-BASED QUALITY MANAGEMENT

Riskbaserad hantering (Risk-Based Management, RBM) har varit en viktig del av kliniska prövningar i minst 20 år. För många läkemedelsföretag har det blivit synonymt med kvalitetskontrollerande processer, såsom källdataverifiering, men branschmyndigheter har nyligen börjat ifrågasätta om fokus på kvalitetskontroll är rätt strategi för kvalitetshantering. Efter ett reflection paper från EMA 2011, och andra liknande publikationer, har det skett en uppdatering av riktlinjerna för god klinisk sed (Good Clinical Practice, GCP) som innebär nya sätt att tänka inom kliniska prövningar och kvalitetshantering.²

Det nya förhållningssättet till riskbaserad kvalitetshantering (Risk-Based Quality Management, RBQM) representerar ett mer proportionerligt och systematiskt sätt att tänka, för att se till att prövningarna är utformade för att uppfylla prioriteringarna i studien, och för att mildra betydande och allvarliga risker.¹ Tack vare detta kommer studien leverera mer tillförlitliga resultat samt skydda välbefinnandet och säkerheten för deltagarna. Det krävs nu att sponsorer för prövningar inkluderar en riskbedömning innan försöket, med lämpliga planer och standardprocesser för att stödja riskkontroll och riskrapportering samt centraliserad



” Genom att granska de rapporterade uppgifterna genom centraliserad monitorering, är det möjligt att detektera datatrender som normalt inte skulle märkas genom monitorering på kliniken.”

monitorering och monitorering på plats.³ De måste visa korrekt tillämpning av RBQM-principer för att prioritera riskerna och samtidigt uppnå GCP:s mål.

Begränsningar för nuvarande praxis inom kvalitetshantering

RBQM är avsedd att hjälpa läkemedelsföretagen att strömlinjeforma sina prövningar och samtidigt förbättra kvaliteten på sina resultat, liksom att vara till nytta för försökspersoner. Däremot kommer införandet av det nya förhållningssättet att kräva en betydande förändring i mentalitet och förändrad praxis.

Vanligtvis har läkemedelsföretag investerat betydande tid, resurser och pengar i tillsyn under prövningarna, som en del av deras kvalitetshantering. Tillsyn omfattar vanligtvis källdataverifiering, en arbetsintensiv process för att kontrollera att varje enskild datapunkt i formuläret för rapportering av studiedata (Case Report Form, CRF) matchar den ursprungliga datakällan. Stora läkemedelsföretag tillämpar ofta 100% källdataverifiering under prövningen, och detta står vanligtvis för omkring hälften av hela kostnaden för en klinisk prövning, som överstiger hundratals miljoner om inte miljarder dollar. Tyvärr blir det alltmer uppenbart att detta tillvägagångssätt inte överensstämmer med myndigheternas kvalitetskrav. Dessutom finns det två bekymmer med att förlita sig på källdataverifiering för datakvalitet.

För det första, att kontrollera att alla datapunkter i CRF matchar ursprungliga källdatan garanterar inte att de ursprungliga uppgifterna dokumenterades korrekt. Källdataverifiering upptäcker därför inte några större systematiska fel som kan påverka kvaliteten på uppgifterna och studieresultatet. För det andra, att genomföra 100% källdataverifiering innebär en sådan intensiv användning av resurser att andra typer av kontrollering av fel inte kan utföras. Återigen ökar detta risken för att systematiska fel förblir oupptäckta och därmed data av lägre kvalitet. Intressant nog undersökte TransCelerate Biopharma värdet av källdataverifiering och fann att det har en försumbar effekt på datakvalitet. Forskarna genomförde en granskning av kliniska databaser och en retrospektiv multistudieanalys av

data från kliniska prövningar från över 1168 studier. Det visade sig att endast 3,7% elektroniska CRF-uppgifter (eCRF) korrigerades med någon metod efter den initiala datainmatningen av klinikpersonal, och endast 1,1% data korrigerades av källdataverifieringsmetoder.⁴ Den återstående 96,3% data som samlats in för alla studierna blev aldrig korrigerad.

I sitt reflection paper, har EMA erkänt dessa brister i nuvarande förhållningssätt till kvalitetshantering¹ och detta återspeglas i det efterföljande GCP-tillägget. FDA⁵ och MHRA⁶ har nu på samma sätt rekommenderat RBQM-förhållningssätt för kliniska prövningar.

Implementera RBQM i en studie

För att möta dessa nya rekommendationer bör läkemedelsföretag tillämpa RBQM redan från början av studien. RBQM påverkar hela studiedesignen, inklusive beslut om vilka parametrar som ska inkluderas, hur och när data ska samlas in, och när data ska kontrolleras. Det är viktigt att överväga vad som kan gå fel för att identifiera risker för studiepatienter, risker för studiedata och studieresultat, risker för sponsorn (och övriga leverantörer). På detta sätt ger riskbedömningen ansvar åt sponsorn att bestämma vilken risknivå som är acceptabel, var prioriteringarna ligger och vilka kvalitetskontrollerande åtgärder som krävs för att hantera riskerna. Sponsorer kommer förväntas tillämpa nytänkande för varje prövning och kan inte förvänta sig mallar för riskbedömning eller riktlinjer från myndigheter gällande vilka kvalitetskontrollerande metoder som ska tillämpas.

Övervakning av data kommer att fortsätta att vara avgörande för att hantera kvaliteten, men det är viktigt att inkludera metoder för att kontrollera data både på kliniken och centralt. Tidigare har företagen förlitat sig på källdataverifiering på kliniken vilket inneburit täta besök. Men RBQM på kliniken bör i stället fokusera på att kontrollera att protokollet efterföljs och att kontrollera dokumentationen av insamlade data samt processer för att säkerställa att systematiska fel identifieras så snart som möjligt. Rollen och kapaciteten för centraliserad monitorering inom RBQM växer, särskilt med tillgången på dagens elektroniska system för insamling av studiedata (Electronic Data Capture, EDC) och eCRF-tekniker som gör det möjligt att kvalitetskontrollera data i realtid. Detta möjliggör att centraliserad monitorering kan utföras på distans hos sponsorn eller CRO-företaget för att leta efter avvikelser, högre frekvens av fel och protokollavvikelser, liksom standardkontroller av datarange, konsekvens, fullständighet och ovanlig data-distribution mellan kliniker. Granskning av data kan också tillåta statistiska analyser av data på olika kliniker för att identifiera extremvärden och analysera klinikens prestationskaraktär. Genom att granska de rapporterade uppgifterna genom centraliserad monitorering, är det möjligt att detektera datatrender som normalt inte skulle märkas genom monitorering på kliniken.

För varje prövning kommer sponsorn att ansvara för RBQM-riskbedömning, planering och dokumentation. Oavsett om sponsorn samarbetar med ett CRO eller genomför prövningen helt själv måste parterna ha full förståelse för prövningens RBQM, riskbedömning och design.

Slutsatser och framtida inriktningar

För stora läkemedelsföretag mitt uppe i ett stort antal kliniska prövningar, kan övergången till RBQM-strategier och tillägg till GCP-riktlinjer leda till oro och förvirring. Det kan tyckas att införandet av nya krav endast kommer att öka arbetsbelastningen för att kontrollera kvaliteten och införa fler förseningar på nya prövningar. Dock är RBQM en enkel princip som gör det möjligt för läkemedelsföretagen att fokusera på de mest relevanta punkterna för en viss prövning utan att slösa stora resurser på kvalitetskontroller som är mindre benägna att påverka studiens resultat.

Tillägget till GCP ger sponsorn större frihet att besluta om ett lämpligt system för att hantera kvaliteten för varje specifik prövning. Dessutom har GCP aldrig krävt 100% källdataverifiering eller frekvent monitorering⁷ på kliniken – trots att detta är praxis på stora läkemedelsbolag. Det är dags för sponsorerna att avgöra vad som utgör kvalitetsdata och vilken nivå av kvalitet som är godtagbar för prövningen. I slutändan måste de insamlade uppgifterna passa för ändamålet, vilket kräver att data är av tillräcklig kvalitet för att stödja gott beslutsfattande.

” Tillägget till GCP ger sponsorn större frihet att besluta om ett lämpligt system för att hantera kvaliteten för varje specifik prövning.

REFERENSER

1. European Medicines Agency, 18 November 2013. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. EMA/269011/2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf
2. ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) 2015 (draft). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191488.pdf
3. Position paper: Risk-based monitoring methodology (2013). TransCelerate Biopharma Inc. Available at: <http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2013/10/TransCelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013.pdf>
4. Sheetz N, Wilson B, Benedict J, Huffman E, Lawton A, Travers M, Nadolny P, Young S, Given K, Florin L (2014). Evaluating Source Data Verification as a quality control measure in clinical trials. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48(6): 671-680.

5. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – a risk-based approach to monitoring. FDA Procedural August 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>

6. MHRA (2011). Risk-adapted approaches to the management of clinical trials of investigational medicinal products.

7. ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1) 1996. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf



GUNNAR DANIELSSON
Senior Regulatory Advisor
PCG Clinical Services

