



© Vitalii Matokha/Shutterstock.com

Risk-based Monitoring (RbM) und zugrunde liegende Aspekte des RbQA

# Die Genesis des risikobasierten Qualitätsmanagements

**Wie stellt sich das risikobasierte Qualitätsmanagement (RbQM – Risk-based Quality Management) anhand aktueller Leitlinien und Publikationen dar? Dazu referierte der Autor im Rahmen einer virtuellen Sitzung des DGPharMed Arbeitskreises Nordrhein am 22. Februar 2022. Nachfolgend thematisiert er die Entwicklung eines holistischen Ansatzes für das RbQM und die Bedeutung der COVID-19 Pandemie als Katalysator für den Einsatz der RbQM-Werkzeuge.**

| Dr. Christoph Ortland

## Risikobasiertes Qualitätsmanagement oder risikobasiertes Monitoring?

Der Begriff des „risikobasierten Monitorings“ (Risk-based Monitoring – RbM) wurde Anfang der 2010er Jahre geprägt. Die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA) und die U.S.-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) präsentierten beinahe zeitgleich ihre Ge-

danken zur Umsetzung eines risikobasierten Ansatzes im klinischen Monitoring bzw. Qualitätsmanagement. In einem im August 2013 erschienenen Guidance-Papier der FDA heißt es zur Rationale des risikobasierten Ansatzes: „There is a growing consensus that risk-based approaches to monitoring, focused on risks to the most critical data elements and processes necessary to achieve study objectives, are more likely than routine visits to all clini-

cal sites and 100 % data verification to ensure subject protection and overall study quality.“ [1]

Die EMA geht in ihrem „Reflection paper on risk based quality management in clinical trials“ aus dem November 2013 [2] deutlich über diesen Ansatz hinaus, indem sie vom risikobasierten Qualitätsmanagement (RbQM) spricht und einen kontinuierlichen Prozess fordert, der sich von der Entscheidung des Studiendesigns bis hin zum Be-

richten der Ergebnisse der klinischen Prüfung spannt. Das RbQM stellt sich also als systematischer Prozess dar, der sich an den beiden für die Good Clinical Practice (GCP) immanent wichtigen Aspekten orientiert und diese durchgängig priorisiert: Dem Schutz des Studienteilnehmers (im Sinne der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens des Studienteilnehmers) sowie der Datenintegrität und damit vertrauenswürdigen Studienergebnissen.

Das RbQM soll als ein holistischer, systembasierter und qualitätsorientierter Ansatz der Planung und Umsetzung einer klinischen Prüfung verstanden werden. Die grundsätzliche Idee war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des EMA Reflection Papers nicht neu, war sie doch bereits Bestandteil der ICH Q9 Guideline in der Version Step 4 von 2005 [3], welche einen risikobasierten Ansatz für verschiedene Aspekte im pharmazeutischen Qualitätsbereich vorgibt. In der Gesamtschau des Ansatzes wird klar, dass das RbM ein strategischer Teil des RbQM ist und von diesem nicht losgelöst betrachtet werden kann.

## Risikobasiertes Monitoring

Das im Rahmen eines RbQM implementierte RbM kann grundsätzlich auf mehrere Komponenten zurückgreifen. Neben dem klassischen On-site Monitoring vor Ort in der Prüfstelle sieht die ICH E6(R2) Leitlinie zur GCP eine Kombination mit oder komplette Umstellung auf ein zentralisiertes Monitoring vor [4]. Die Leitlinie bezeichnet das zentralisierte Monitoring als "[...] a remote evaluation of accumulating data, performed in a timely manner, supported by appropriately qualified and trained persons (e.g., data managers, biostatisticians)." Weitere Details sind in Kapitel 5.18.3 der ICH E6(R2) aufgeführt.

Neben diesen beiden Bestandteilen hat sich inzwischen regelhaft das "Remote" oder "Off-site" Monitoring etabliert, bei dem der Clinical Research Associate (CRA) oder klinische Monitor seine Aufgaben teilweise

oder in Gänze remote, aus der Ferne, durchführt. In Europa sind die Möglichkeiten des Remote Monitorings begrenzt, da zum Beispiel ein Quelldatenabgleich oder -review (Source Data Verification – SDV und Source Data Review – SDR) aus Datenschutzgründen während einer Fern-Visite nicht durchgeführt werden darf. In den USA ist dies zum Beispiel anders und führt dazu, dass sich das off-site durchgeführte Monitoring inhaltlich und im Umfang nicht von einem On-site Monitoring unterscheidet.

ICH E6(R2) definiert, dass der Sponsor einen systematischen, priorisierten und risikobasierten Ansatz des Monitorings im Rahmen einer klinischen Prüfung wählen sollte ([4], Kapitel 5.18.3). Ziel soll sein, die Effektivität und Effizienz des Monitorings zu steigern. Schon das Guidance Paper der FDA [1] dringt, wie eingangs zitiert, auf eine Reduktion von SDV und SDR vor dem Hintergrund der identifizierten Risiken und damit der Notwendigkeit der Datenüberprüfung.

In einem von Barnes et al. veröffentlichten Artikel [5] werden die Ergebnisse einer im Jahr 2019 unter den Mitgliedern der Association of Clinical Research Organizations (ACRO) durchgeführten Umfrage vorgestellt. Vor dem Beginn der COVID-19 Pandemie war erfragt worden, welche Komponenten des RbM / RbQM implementiert worden seien. Als Grundlage hierfür dienten 6.513 klinische Studien, die zum Zeitpunkt der Umfrage Ende 2019 bei sechs großen Auftragsinstituten (Contract Research Organizations – CROs) liefen. Nur ein Drittel (33 Prozent) der klinischen Studien zeigte überhaupt eine Umsetzung des RbQM Ansatzes mit zumindest einer initialen Risikobewertung vor Studienstart. Schon der Einsatz des Monitoring-Mixes (zentralisiertes Monitoring und Off-site Monitoring zusätzlich zum On-site Monitoring) reduzierte die Zahl der Studien, in denen dies implementiert worden war, auf 16 Prozent.

Die Autoren [5] sammelten zu Beginn der COVID-19 Pandemie daraufhin weitere Daten und zeigten den Wirklichkeitsnutzen des Off-site Monitorings in den USA eindrucksvoll:

Während im Februar 2020 noch 82 Prozent der Monitoring-Visiten von 1.200 untersuchten Studien vor Ort stattfanden, reduzierte sich diese Zahl auf 53 Prozent im Februar 2020 und weiter auf nur 7 Prozent im April 2020. Im April 2020 wurden also 93 Prozent der Monitoring-Besuche Off-site (remote) durchgeführt. Die Autoren führen aus, dass anhand der Qualität und Quantität der (nicht-COVID-bezogenen) Protokollabweichungen gezeigt werden konnte, dass das Remote Monitoring nicht mit einer Verringerung der Datenqualität einhergegangen sein soll [5]. Dies würde die groß angelegte und in Deutschland durchgeführte Untersuchung „ADAMON“ (Risk ADAPted MONitoring study) von Brosteau et al. [6] zum Vergleich des risikoadaptierten Monitorings mit dem klassischen On-site Monitoring unterstützen, welche 2017 veröffentlicht wurde und zeigen konnte, dass RbM dem extensiven On-site Monitoring nicht unterlegen ist.

In einer jüngst veröffentlichten, weiteren Umfrage unter den Mitgliedern des ACRO im Jahr 2020 konnten die Autoren zeigen, dass die COVID-19 Pandemie eine die Implementierung der RbQM Komponenten unterstützende Funktion ausgeübt hat [7]. Alle Komponenten erfuhren eine signifikant häufigere Verwendung als noch 2019. Der Trend zeigte sich vor allem bei klinischen Studien, die erst im Jahr 2020 begonnen wurden. Aber auch bei Studien, die vor 2019 starteten, wurde die Implementierung der RbQM Komponenten vorangetrieben. Eine initiale und kontinuierliche Risikobewertung war zum Beispiel in den vor 2019 begonnenen Studien bei der ersten Umfrage bei 33 Prozent und bei der folgenden Umfrage schon bei 53 Prozent der Studien genannt worden. Für klinische Prüfungen, die erst 2020 begonnen wurden, lag dieser Wert bereits bei 93 Prozent (siehe Abbildung 1).

## Was sagt die ICH E6(R2) Leitlinie?

Das Monitoring einer klinischen Prüfung sollte in einen umfassenden Qualitätsmanagement-Ansatz ein-

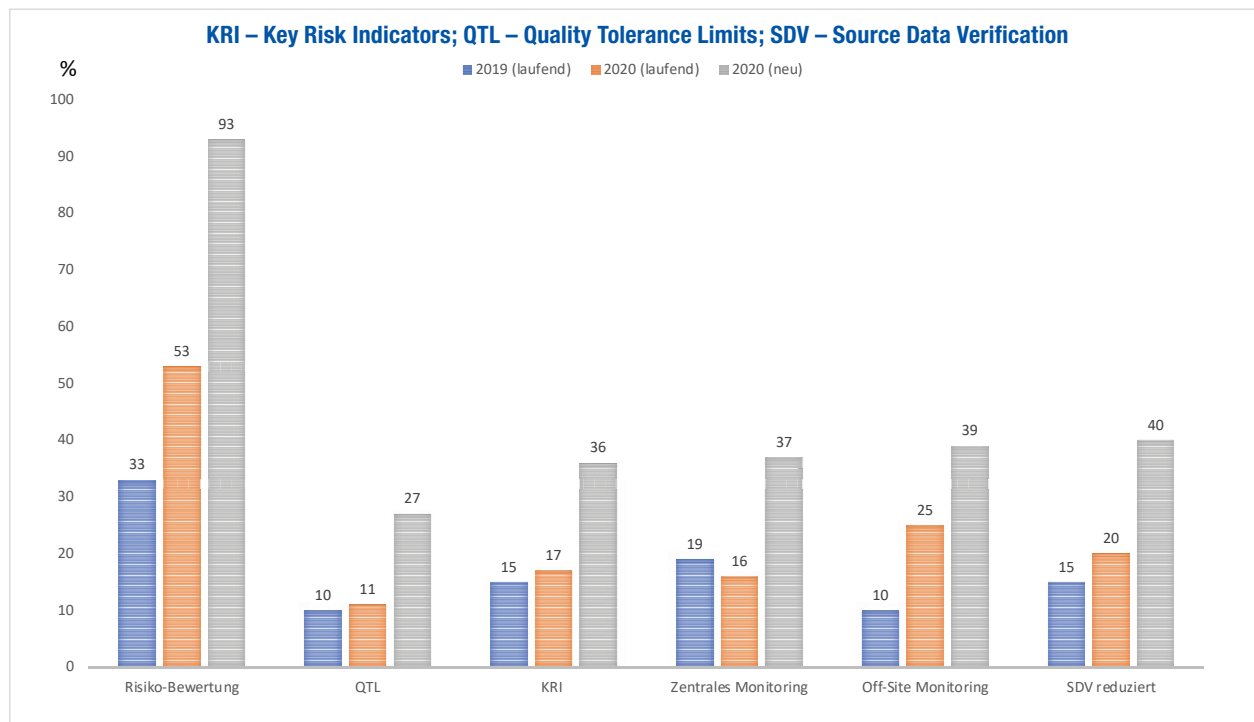


Abbildung 1: Implementierung von RbM/RbQM-Komponenten in klinischen Studien gemäß der Erhebungen 2019 und 2020 (nach [7])

gebunden sein, welcher den gesamten Lebenszyklus einer klinischen Prüfung abdeckt. Was sich wie eine Zusammenfassung des Kapitels 5.0 der aktuellen ICH GCP Leitlinie liest, ist das Fazit der ADAMON Studie [6] und im Sinne des EMA Reflection Papers aus 2013 [2]. Kapitel 5.0 des „GCP Addendums“ ICH E6(R2) [4], mit „Quality Management“ überschrieben, wurde neu in die GCP Leitlinie eingefügt und fasst strukturiert und chronologisch die Schritte des RbQM zusammen. Diese sind in den Unterkapiteln 5.0.1 bis 5.0.7 beschrieben:

- 5.0.1 Identifikation der kritischen Prozesse und kritischen Daten
- 5.0.2 Risiko-Identifikation
- 5.0.3 Risiko-Beurteilung
- 5.0.4 Risiko-Kontrolle
- 5.0.5 Risiko-Kommunikation
- 5.0.6 Risiko-Überprüfung
- 5.0.7 Risiko-Berichterstattung

Qualitätsmanagement im Sinne von GCP ist also Risikomanagement – und dies gilt auch umgekehrt. Risikomanagement soll im Folgenden als planvoller Umgang mit den identifizierten Risiken verstanden werden.

Schon allein die Auflistung dieser einzelnen Schritte macht klar, dass

Risiko- und Qualitätsmanagement (a) sehr früh im Prozess starten und (b) nicht nur eine isolierte klinische Prüfung betrachten, sondern durchaus auch ein Studienprogramm und bestenfalls die gesamte Entwicklung eines Medikamentes. Ein interdisziplinärer Ansatz, der alle an der Medikamentenentwicklung bzw. Studienvorbereitung beteiligten Funktionen einbindet, erscheint vor der Komplexität und Reichweite der Aufgabe sinnvoll und angezeigt. Es erscheint obligat, „kritische Prozesse“ vor dem Start einer klinischen Prüfung oder gar eines Studienprogrammes systemisch und systematisch zu identifizieren, da diese die Qualität der Studiendurchführung und der Studienergebnisse beeinflussen könnten. Und auch die geforderte Identifikation der „kritischen Daten“ sollte frühzeitig im Prozess angegangen werden, da sich diese in Studiendesign und Zielparameter der klinischen Prüfungen niederschlagen und somit schon den Bogen zur späteren Zulassung (so weit intendiert) schlagen. Des Weiteren ist es nachvollziehbar, dass eine Einbindung von Funktionen außerhalb des „GCP-Kosmos“ – zum Beispiel aus den Bereichen GMP (Good Manufacturing Practice) und

GVP (Good Vigilance Practice) – zu einem frühen Zeitpunkt in der Festlegung geschehen sollte.

Hat man sich auf die kritischen Prozesse und Daten verständigt, die unter Beobachtung stehen sollten, so muss eine damit verbundene Identifikation der Risiken sowohl auf Systemebene (zum Beispiel bezüglich Personals, Training, Standard Operating Procedures – SOPs, Ausstattung) als auch auf Projektebene (z. B. Studiendesign, Prüfpräparat, Datenspeicherung) erfolgen. Wie immer bei GCP-relevanten Tätigkeiten, sollten in der Identifikation der Risiken der Blick auf Patientenschutz und Datenqualität im Vordergrund stehen.

Wie aber kann der Sponsor oder die CRO im Laufe eines Projektes feststellen, ob ein zuvor identifiziertes Risiko wirklich auftritt, die klinische Prüfung also in ein Risiko hineinläuft? Hierzu ist es wichtig, im Planungsstadium die sogenannten Key Risk Indicators (KRIs) festzulegen. Ein KRI im Studienverlauf ist als frühes Signal eines erhöhten Risikos zu verstehen. Der KRI bietet dem Sponsor dadurch die Möglichkeit, Risiken während der Studiendurchführung zu beobachten. Dies kann im Idealfall durch kontinuierlich ge-

nerierte, metrisch messbare Größen erfolgen, die als KRI dienen, oder auch durch die Ergebnisse von Qualitätskontrollen bzw. Qualitätssicherung und zentralem Monitoring in Form von statistischen Auswertungen und Trend-Analysen. Der KRI ist somit abhängig vom Risiko, welches identifiziert worden ist und nachverfolgt werden soll.

## Risiko-Bewertung und Risikomatrix

Die Risiko-Bewertung eines individuellen Projektes oder sogar einer individuellen Prüfstelle kann zum Beispiel anhand einer Risikomatrix erfolgen, in welche die folgenden drei Größen Einzug finden:

- Eintrittswahrscheinlichkeit (Probability)
- Auswirkungs- oder Schweregrad (Impact)
- Entdeckungswahrscheinlichkeit (Detectability)

Diese Größen werden im Rahmen der Risiko-Bewertung pro Risiko quantifiziert und ergeben miteinander multipliziert die Risikoprioritätszahl (RPZ), oder englisch: Risk Priority Index (RPI). Oft werden zur Visualisierung der identifizierten Risiken Farbcodes verwendet, die zum Beispiel ein hohes Risiko rot darstellen, ein geringes gelb oder sogar grün. Eine Risikomatrix bietet eine schnelle Orientierung, denn aus der RPZ ergeben sich die Folgeaktivitäten und damit verknüpft die Frage, ob eine Beobachtung des identifizierten Risikos ausreichend ist oder der Sponsor frühzeitig Maßnahmen ergreifen muss, um das Risiko zu minimieren (Risikominderung; englisch: Risk Mitigation).

Ziel einer Risikokontrollmaßnahme ist es, die identifizierten Risiken auf ein akzeptables Niveau zu reduzieren und sie dann im Studienverlauf zu beobachten. Risikominimierende Maßnahmen sollten strategisch geplant, in den operativen Plänen wie zum Beispiel dem Monitoring-Plan niedergelegt und früh-

zeitig initiiert werden. Durch die Definition von Toleranzgrenzen und damit verknüpften Alarmen kann individuell pro Risiko festgelegt werden, wann seitens des Sponsors oder der CRO eingegriffen werden muss. Eine kontinuierliche Beobachtung und Überprüfung und eine damit verknüpfte interdisziplinäre Kommunikationsstrategie sind somit von zentraler Wichtigkeit im Studienverlauf. ICH E6(R2) erwartet vom Sponsor bzw. von der CRO, dass dieser bzw. diese sich durch einen periodischen Review der genannten Maßnahmen und Verfestigen der gemachten Erfahrungen in der Organisation kontinuierlich verbessert [8]. Wissen muss erhalten und in der kommenden klinischen Prüfung angewendet und umgesetzt werden.

## Überarbeitung der ICH Leitlinien

Damit dieser holistische, risikobasierte Ansatz seine Wirkung entfalten kann, schlägt er sich kontinuierlich in weiteren überarbeiteten Leitlinien nieder. Erst im Oktober 2021 wurde die revidierte Version der Leitlinie E8 "General Considerations for Clinical Studies" veröffentlicht [9]. Sie greift den grundsätzlichen Ansatz des risikobasierten Qualitätsmanagements auf übergeordneter Ebene auf und definiert Qualität einer klinischen Prüfung als "Fitness for Purpose". Hierbei ist unter "Purpose" das Erbringen verlässlicher Informationen zur Beantwortung der Studienziele und der Fragen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung sowie zur Entscheidungsfindung zu verstehen. Das Schlagwort "Quality by Design" (QbD), welches seit Inkrafttreten des GCP Addendums [4] in aller Munde ist, wird in der E8(R1) [9] wie folgt definiert: "Quality by design in clinical research sets out to ensure that the quality of a study is driven proactively by designing quality into the study protocol and processes." Dokumenten- und Datenreview sowie Monitoring und Audits sind nach Guideline-Text wichtig, reichen aber nicht aus, um

die Qualität einer klinischen Prüfung zu garantieren.

E8(R1) nutzt den Begriff des "Critical to Quality Factor" (CtQF), um einen Fokus auf diejenigen Aspekte zu setzen, die für die Studienqualität kritisch sind. Ein Studiensponsor solle sich Fragen zur Relevanz der Studienziele für die intendierte Patientengruppe, zur spezifisch auf die Fragestellung zugeschnittenen Eignung des Studiendesigns oder zur wissenschaftlichen Validität der aufgestellten Hypothesen stellen, um dem von der Leitlinie geforderten Qualitätsansatz gerecht zu werden. Für jede klinische Prüfung sollte gemäß E8(R1) eine „Grundausstattung“ von CtQF identifiziert werden, welche Relevanz für die Sicherung der Studienqualität hat. Diese Faktoren sollen im Weiteren studienspezifisch priorisiert werden, wobei die mit ihnen zusammenhängenden Risiken im Sinne des RbQM in Betracht gezogen werden – hier greifen die beiden Guidelines bereits ineinander, und operativ wird der Prozess des zitierten Kapitels 5.0 der ICH E6(R2) [4] beschritten. Im Sinne der bereits von E6(R2) geforderten kontinuierlichen Verbesserung muss eine Kultur des kritischen Denkens und des offenen Dialogs etabliert werden, wie bereits anderweitig beschrieben [8].

Obwohl das Addendum der GCP Leitlinie erst kürzlich seinen fünften Geburtstag gefeiert hat, wird die E6 auf eine weitere – und weiterreichende – Revision vorbereitet, die als E6(R3) voraussichtlich Ende 2023 veröffentlicht werden wird [10]. Nach aktueller Überlegung werden in der überarbeiteten GCP Leitlinie 12 (nicht wie bisher 13) Grundsätze definiert. Obwohl diese sich in der Formulierung von denen der aktuellen Leitlinie unterscheiden, sind inhaltliche Auslassungen nicht zu erkennen. Zusätzlich werden jedoch die aus der E8(R1) bekannten CtQF und QbD ihren Weg in die neue Leitlinie finden; sie verbergen sich in der aktuell zugänglichen Version der E6(R3) im GCP Prinzip 7: "Quality should be built into the scientific and operational



© Superstar/Shutterstock.com

design and conduct of clinical trials.“ Im Sinne der Revision der E6 sollen CtQFs identifiziert werden, um die Sicherheit der Studienteilnehmer, die Datenqualität und Dateninterpretierbarkeit sowie die bereits zitierte Entscheidungsfindung zu unterstützen. Die Qualität der klinischen Prüfungen muss proaktiv gesteuert werden, indem Qualität konzeptionell in Studiendesign und angewandten Prozessen enthalten ist.

### Praktisches Beispiel zu Implementierung

Der vorgestellte Ansatz erscheint bei Erstkontakt abstrakt und seine Umsetzung sperrig. Und: Haben wir das nicht sowieso schon immer – intuitiv – gemacht? Möglich. Durch den in den Leitlinien konzeptionell vorgegebenen Ansatz und das damit einhergehende Erfordernis zur Dokumentation werden die einzelnen Schritte nun jedoch im Sinne der Guten Klinischen Praxis trans-

parent, nachvollziehbar – und damit auch inspizierbar – gemacht.

Die TransCelerate BioPharma Inc. ist eine Non-Profit Organisation, die sich zum Ziel gesetzt hat, “[...] to collaborate across the global biopharmaceutical research and development community to identify, prioritize, design, and facilitate the implementation of solutions designed to drive the efficient, effective and high-quality delivery of new medicines” [11]. Mit dem IQRMP (Integrated Quality and Risk Management Plan, Version vom 19. Oktober 2016 [12]) und dem RACT (Risk Assessment and Categorization Tool, Version 2.0 vom 11. April 2014 [13]) stehen uns praktikable Lösungen zur Verfügung, die den Einstieg in die Umsetzung des RbQM erleichtern sollen.

Im Rahmen der Entwicklung der COVID-19 Vakzine wandten Pfizer und BioNTech die TransCelerate Lösungen an und konnten durch die Kooperation mit der Firma CluePoints, einem belgisch-amerikanischen Unternehmen, welches

elektronische Lösungen im RbQM entwickelt und vertreibt, eine wahre Erfolgsgeschichte schreiben [14]. Nur 266 Tage nach dem Erklären der COVID-19 Pandemie durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization – WHO) wurde das Pfizer/BioNTech Vakzin zugelassen. In einer kombinierten Phase I, II, III Studie mit mehr als 150 Prüfstellen, 43.000+ Studienteilnehmern – die mit einer Rekrutierungsrate von 5.000 Studienteilnehmern pro Woche aufgenommen wurden – und 15 Prüfplan-Amendments im Laufe der Studiendurchführung, kamen die Grundsätze des risikobasierten Qualitätsmanagements zur Anwendung.

Studienspezifische KRIs und QTLs (Quality Tolerance Limits) wurden nach eingehender, vorangegangener Risikoanalyse festgelegt, und sowohl RACT als auch IQRMP erstellt. Herausragend erscheint der Ansatz, aufgetretene Risikosignale täglich zu analysieren und dabei aufgrund der globalen Aufstellung

der klinischen Prüfung eine kontinuierliche Abdeckung (24/7 Coverage) sicherzustellen. Alle Risikosignale wurden einer Ursachenanalyse (Root Cause Analysis) unterzogen, um somit Prozesse und Studieninhalte kontinuierlich optimieren zu können. Das für die Studie zuständige Kernteam traf sich wöchentlich, um die Festlegungen im RACT zu prüfen und gegebenenfalls anzupassen. Aufgrund der Komplexität der Thematik und der interdisziplinären Zusammenstellung des Teams ist es sicherlich als sehr vorteilhaft zu betrachten, dass die Datenpräsentation nicht in Form von Listings oder Berichten, sondern visualisierend erfolgte.

**ANMERKUNG der Redaktion:** siehe dazu den Beitrag „Datenströme und ihre Visualisierung – KI führt Nutzer durch relevante Analysen“ auf Seite 52.

## Zusammenfassung

Das risikobasierte Qualitätsmanagement, seit 2017 mit der Implementierung der GCP Leitlinie E6(R2) verpflichtend in der Studienplanung, hat durch die COVID-19 Pandemie einen nicht zu übersehenden Schub bekommen. Mit der Überarbeitung der ICH E8 Leitlinie sowie der Erstellung einer Revision von ICH E6 wird sich der Ansatz, klinische Prüfungen "fit for purpose" zu planen, weiter durchsetzen und etablieren. Unterstützende Tools wie der IQRMP oder das RACT der TransCelerate BioPharma Inc. und elektronische Lösungen spezialisierter Unternehmen werden auch weniger erfahrenen Sponsoren die Planung leitlinienkonformer klinischer Prüfungen erleichtern. I

## Quellen

[1] Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry – Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring. August 2013. URL: [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring)

[documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring) (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[2] European Medicines Agency (EMA): Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials. EMA/269011/2013; 18 November 2013. URL: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-based-quality-management-clinical-trials\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-based-quality-management-clinical-trials_en.pdf) (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[3] European Medicines Agency (EMA): ICH guideline Q9 on quality risk management – Step 5. EMA/CHMP/ICH/24235/2006; September 2015. URL: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-3.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf) (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[4] European Medicines Agency (EMA): Guideline for good clinical practice E6(R2) – Step 5. EMA/CHMP/ICH/135/1995; 1 December 2016. URL: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[5] Barnes B, Stansbury N, Brown D, Garson L, Gerard G, Piccoli N, Jendrasek D, May N, Castillo V, Adelfio A, Ramirez N, McSweeney A, Berlien R, Butler PJ: Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Past, Present, and Future. *Ther Innov Regul Sci.* 2021; 55(4):899-906. Epub 2021 Apr 29. doi: 10.1007/s43441-021-00295-8; PMID: 33914298; PMCID: PMC8082746.

[6] Brosteanu O, Schwarz G, Houben P, Paulus U, Streng-Hesse A, Zettelmeyer U, Schneider A, Hasenclever D: Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. *Clinical Trials* 2017, 14(6):584-596. Epub 2017 Aug 8. doi: 10.1177/1740774517724165; PMID: 28786330; PMCID: PMC5718334.

[7] Stansbury N, Barnes B, Adams A, Berlien R, Branco D, Brown D, Butler P, Garson L, Jendrasek D, Manasco G, Ramirez N, Sanjuan N, Worman G, Adelfio A: Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Increased Adoption Throughout 2020. *Ther Innov Regul Sci.* 2022; 56(3):415-422. Epub 2022 Mar 2. doi: 10.1007/s43441-022-00387-z; PMID: 35235192; PMCID: PMC8889871.

[8] Ortland Ch: Fordert das GCP-Addendum eine neue Qualität der Kommunikation? *Pharm Ind* 2018; 80(11):1492-1497.

[9] European Medicines Agency (EMA): ICH guideline E8 (R1) on general considerations for

clinical studies – Step 5. EMA/CHMP/ICH/544570/1998; 14 October 2021. URL: [www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf) (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[10] ICH E6(R3) EWG Work Plan – January 03, 2022. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6%28R3%29\\_EWG\\_WorkPlan\\_2022\\_0103.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6%28R3%29_EWG_WorkPlan_2022_0103.pdf) (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[11] TransCelerate BioPharma Inc.: Welcome. URL: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/> (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[12] TransCelerate BioPharma Inc.: Risk Based Monitoring Solutions – Integrated Quality Risk Management Plan Framework (IQRMP). URL: [www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions](http://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions) (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[13] TransCelerate BioPharma Inc.: Risk Based Monitoring Solutions – Risk Assessment and Categorization Tool (RACT) Template. URL: [www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions](http://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions) (letzter Zugriff: 20.10.2022).

[14] CluePoints: Case Study – Visualizing the Possible: How CluePoints Enabled Pfizer's 'Hyperspeed' Vaccine Development – download upon personal request under <http://lp.cluepoints.com/pfizer-case-study> (letzter Zugriff: 20.10.2022).

## AUTOR



**Dr. Christoph Ortland**, Clinical Development Expert, ist Geschäftsführer des Auftragsinstitutes Forschungsdock GmbH und der Forschungsdock

Akademie GmbH, die Trainings mit Schwerpunkt Good Clinical Practice (GCP) anbietet. Er ist seit 1993 in der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten tätig.

## Kontakt

[christoph.ortland@forschungsdock.de](mailto:christoph.ortland@forschungsdock.de)