

## Risikobaseret kvalitetsstyring – hvordan?

Risikobaseret kvalitetsstyring er en metode som anvendes inden for mange brancher. Det er også et krav (ICH-GCP pkt. 5.0), at sponsor anvender denne metode i lægemiddelforsøg (og i forsøg med medicinsk udstyr), men afhængig af forsøget vil metoden og omfanget af den tilhørende dokumentation variere. Princippet er, at man, såvel i planlægningsfasen som under forsøget, identificerer risici i væsentlige processer i forsøget og kontrollerer/styrer dem, så fejl så vidt muligt undgås, og at de ikke gentages. En risiko kan populært sagt graderes efter sandsynligheden for at den uheldige hændelse forekommer og graden af konsekvens for forsøgspersoners sikkerhed eller forsøgets resultat.

Ved en risikostyring identificerer, vurderer, kontrollerer, kommunikerer og genovervejer man løbende risici, målrettet de vigtigste forhold og processer i forsøget. Kvaliteten af og sikkerheden i forsøget skal være i orden, men samtidigt skal ressourcerne bruges mest effektivt!

Hvor mange kræfter man lægger i at reducere risici i forsøget, skal altid være proportionalt med deres væsentlighed. Ved en god og gennemarbejdet protokol, en enkel og brugbar CRF og et dedikeret og veltrænet personale, har man allerede på forhånd reduceret mange risici.

Som sponsor bestemmer man selv, hvilke redskaber man bruger til risikoidentifikation, vurdering og kontrol, men det er et krav, at processen bliver dokumenteret. Hvis identifikation og vurdering sker på møder, kan det dokumenteres i mødereferater. Det kan dog være en fordel med en mere systematisk gennemgang og dokumentation. GCP-enhederne har derfor udformet et værktøj specielt designet til forskerinitierede lægemiddelforsøg. Efter at have læst denne vejledning kan du vælge at benytte GCP-enhedernes "**Værktøj til dokumentation af risikovurdering og risikobaseret kvalitetsstyring**". Du kan på vores hjemmeside finde link til dette og andre værktøjer samt relevante guidelines og lovgivning.

Se her, hvordan du som sponsor kan gribe det an i seks trin!

### Trin 1: "Identification of Critical Processes and Data" og "Risk Identification"

Først skal du identificere forsøgets kritiske processer og vigtigste data.

Med tanke på disse, skal du vurdere hvilke risici, der er relevante at forholde sig til? Det kræver viden, erfaring og forestillingsevne samt forståelse for, hvad der er væsentligt i forsøget: Hvad kan gå galt, og hvis det gør, i hvor stor grad vil det have indflydelse på forsøgspersoner og datakvalitet?

Når der skal foretages risikoidentifikation, er det vigtigt, at der tages hensyn til forsøgets kompleksitet, kendskab til og erfaring med forsøgslægemidlet, omfanget af protokolspecifikke procedurer, omfanget af dataindsamling, forsøgspopulationen, forsøgets betydning m.m. Mange faktorer omkring forsøget kan have betydning.

Risici kan identificeres på både system og forsøgsniveau

- **Systemniveau:** Organiseringen af forskningen på afdelingen, forskningsbudget samarbejdspartnere, nedskrevne procedurer i afdelingen, datamanagement, elektroniske databehandlingsystemer (fx eCRF), personaleressourcer, tidligere audit/inspektionsfund

m.m. såvel hos sponsor som hos de involverede centre.

- **Forsøgsniveau:** Indhentelse af informeret samtykke, inklusion, primær effektparameter, forsøgsmedicinen, sikkerheden for forsøgspersoner, protokoltræning af personale, forsøgsspecifikke procedurer og metoder m.m.

For at gøre dette optimalt, er der brug for input fra andre involverede så som apotek, laboratorie, projektsygeplejerske, statistiker osv.

Risikoidentifikation bør foretages i planlægningsfasen mens protokollen skrives og skal foretages igen, hvis der sker væsentlige ændringer i forsøget, så som et nyt amendment eller involvering af et nyt center. Opdages afvigelser, fx ved monitorering af forsøget eller en inspektion fra myndigheder, er det også relevant at genoverveje håndteringen af risici.

Eksempel 1:

I et randomiseret placebokontrolleret forsøg, der skal undersøge, om profylaktisk antibiotika i.v. inden akut kejsersnit er nødvendigt, foretages etikettering og randomisering af forsøgsmedicin og placebo ikke af sygehusapoteket, men af et privat apotek som har givet en bedre pris for opgaven. Det er meget essentielt for både data og sikkerheden i forsøget, at deltagerne er korrekt randomiseret og at medicinen er korrekt etiketteret. Sponsor har ikke forudgående kendskab til apoteket, og det vurderes at der er en **risiko** for, at denne vigtige del af fremstillingen af forsøgsmedicin foretages forkert.

Eksempel 2:

I et fase II-multicenterforsøg, hvor tolerabiliteten af en ny kombination af to lægemidler undersøges, vurderes korrekte data vedrørende hændelser og bivirkninger at være meget vigtige for forsøgets resultat. Det vurderes at der er **risiko** for, at investigatorene følger standardprocedurer og dermed ikke foretager en tilstrækkelig og ensartet indsamling, registrering og rapportering af bivirkninger.

Når risici er identificeret, skal de vurderes.

## Trin 2: "Risk Evaluation"

En risiko skal altid vurderes på tre parametre:

1. Hvor sandsynligt er det, at det går galt?
2. Hvis det sker, hvilken betydning vil det så have for forsøgspersoners sikkerhed og troværdigheden af data?
3. Vil det være muligt at opdage, at der er sket en fejl?

Følgende matrix kan anvendes:

	Ekstremt alvorligt	Meget alvorligt	Alvorligt	Mindre alvorligt	Næsten uden betydning
Meget sandsynligt					
Sandsynligt					
Mindre sandsynligt					
Usandsynligt					
Meget usandsynligt					

Hvis der f.eks. er tale om en risiko, hvor det næppe går galt, og hvis det gør, har det kun mindre betydning (grøn og gul), så er de nuværende forhold acceptable, og sponsor behøver ikke at foretage sig yderligere. Man siger at risikoen accepteres.

Hvis der f.eks. er tale om en risiko med en meget stor betydning for forsøgspersonens sikkerhed (rød og orange), skal der tages tiltag til at få nedbragt eller elimineret risikoen, selv om fejl næppe indtræffer.

Eksempel 1:

Hvis fremstilling af forsøgsmedicin ikke foregår korrekt, har det **stor risiko** for især troværdighed af forsøgets resultat, og det kan have **stor konsekvens** for deltagernes sikkerhed. Det har med andre ord en alvorlig konsekvens

Eksempel 2:

Investigatorer opsamler data på forskellig vis, og det er sandsynligt, at der vil ske en underrapportering, og at måder at vurdere og registrere disse data på vil variere. Herved fås ikke det komplette billede af sikkerhedsprofilen. Da der er tale om data, der skal danne grundlag for et efterfølgende stort fase III-forsøg, vil det være **alvorligt** at have overset noget eller have mange fejl i registrerede data.

Nu er risici blevet identificeret og vurderet. Nu skal du i gang med at finde ud af, hvordan de kan styres

### Trin 3: "Risk Control"

Du skal som Sponsor beslutte hvilke risici, der skal styres yderligere, og hvilke der kan accepteres, som de er.

Risici kan styres ved forebyggende eller kontrollerende foranstaltninger som f.eks.:

- Optimering af protokollen, CRF og andre forsøgsk dokumenter, f.eks. ved nøje at beskrive arbejdsgange vedrørende kritiske processer
- Udarbejdelse af Standard Operating Procedures (SOP'er), så procedurer bliver standardiserede
- Udarbejdelse af præcise kontrakter med samarbejdspartnere hvor roller og ansvar er defineret
- Grundig træning af personalet
- Monitorering
- Audit

Det er ofte relevant at bruge flere måder, når en enkelt risiko skal reduceres til et acceptabelt niveau.

Eksempel 1:

Risikoen kan fx reduceres ved **en audit** af det pågældende firma før forsøget starter, ved udarbejdelse af **en udførlig samarbejdskontrakt**, og ved **monitoreringsbesøg** på apoteket undervejs i forsøget.

Eksempel 2:

Sponsor kan nå at **revidere protokollen**, så proceduren omkring indsamling af hændelser og bivirkninger bliver gjort tydeligere. Sponsor udarbejder desuden **et arbejdsskema**, som skal anvendes under besøgene, så alle investigatorene spørger til patientens helbred på samme måde og husker at spørge til og registrere alvor og varighed. Skemaet svarer nøjagtigt til de data, der skal registreres i eCRF. **Monitoreringsplanen** udformes, så kontrol af sikkerheden vægtes højt. Det accepteres hvis data vedrørende varighed af den enkelte bivirkning ikke er ikke korrekte, hvorfor disse data ikke er omfattet af monitoreringsplanen. Sponsor beslutter desuden at udføre **central overvågning** af hændelser og bivirkninger ved med jævne mellemrum at gennemgå de indrapporterede data vedr. sikkerhed.

Når man taler om at kontrollere risici eller acceptere risici, kan det være relevant at definere hvilke afvigelse, der kan accepteres. For nogle procedurer kan afvigelse ikke tolereres, mens det for andre vil

afhænge af omfanget. Er det en afvigelse, der skal handles på, hvis en enkelt deltager kommer en dag senere til et kontrolbesøg, end angivet i protokollen? Næppe, men hvad hvis det sker for halvdelen af forsøgspersonerne på et center? Tilsvarende gør sig gældende for data. Fx. bør manglende data til evaluering af primær effektparameter ikke accepteres.

At bruge tid på at fastsætte såkaldte "toleranceværdier/-grænser" for væsentlige procedurer og data kan være tid, der er givet godt ud. Det vil hjælpe til at holde fokus på de væsentlige afvigelser i forsøget.

Hvor mange kræfter man lægger i at reducere risici i forsøget, skal altid være proportionalt med deres væsentlighed. Ved en god og gennemarbejdet protokol, en enkel og brugbar CRF og et dedikeret og veltrænet personale, har man allerede på forhånd reduceret mange risici.

#### **Trin 4: "Risk Communication"**

Sponsor skal kommunikere og dokumentere væsentlige aktiviteter i forbindelse med kvalitetsstyring gennem hele processen. Det betyder bl.a., at risikoidentifikation/-vurdering og beskrivelse af metoder til kontrol så som monitoreringsplanen, skal foreligge skriftligt, og at alle relevante involverede skal orienteres om aktiviteter, der er relevante for dem. Sponsors skal f.eks. informere investigatorer om vigtige forhold så som protokolamendments, sikkerhedsopdateringer, alvorlige afvigelser m.m.

Dokumentationen skal arkiveres i forsøgets Trial Master File.

Det er vigtigt, at alle parter løbende deler information, der kan forbedre udførelsen af det kliniske forsøg.

Eksempel 1:

Audit på apoteket før forsøgsstart viste, at apoteket ikke følger deres SOP 100% vedr. dobbeltkontrol af etikettering. Sponsor sender en mail til apotekets leder og beder denne tage stilling til auditfund og melde tilbage hvordan de vil rette op på forholdene (SOP skal måske ændres, arbejdsgangen ændres eller personale skal gentrænes).

Eksempel 2:

Sponsor udsender kvartalsvist nyhedsbreve, hvor investigatorer gøres opmærksomme på reglerne for registrering af sikkerhedsdata

Så langt så godt, men du er ikke færdig. Arbejdet med den risikobaserede kvalitetsstyring fortsætter i hele studiets forløb.

#### **Trin 5: "Risk Review"**

Sponsor skal regelmæssigt genoverveje risici i forsøget og metoderne til at styre dem for at se, om de identificerede risici stadig er i styring og om der er dukket nye potentielle risici op. Hvis det sidste er tilfældet, skal der foretages en ny risikovurdering. Ved væsentlige opdateringer af forsøgsmedicinens sikkerhedsprofil og væsentlige protokolændringer vil der altid være brug for en fornyet risikovurdering.

Eksempel 1: Forholdene på apoteket er bragt i orden. Det var en SOP som ikke var opdateret. Monitor har ved besøg på apoteket fundet dokumentation for etikettering 100% i orden. Risici vurderes at være i kontrol.

Eksempel 2:

Sponsor har gennem review af data i eCRF identificeret et center, som kun registrer halvt så mange AE/AR som andre centre,

hvilket **overskrider den fastsatte tolerancegrænse** på 20 %. Sponsor beder derfor monitor om ved et snarligt monitoreringsbesøg at afklare baggrunden for afvigelsen. Efter dette trænes personalet på ny og samtlige data vedr. sikkerhed monitoreres fremover på dette center. Der foretages en skriftlig **ændring af monitoreringsplanen**.

### **Trin 6: "Risk Reporting"**

I forsøg, der er en del af en markedsføringsansøgning, skal sponsor beskrive den måde, man har kontrolleret risici på i den kliniske studierapport (se ICH guideline E3). Det indbefatter de vigtigste afvigelser fra fastsatte tolerancegrænser, der er forekommet samt de tiltag man, har gjort i den forbindelse.

