

ICH E6 - RBM
Risks based monitoring in
ICH E6(R2) and
Regulatory guidance

2018
ICH Guideline Training
NIFDS
KoBIA & KRPIA

Risk Based Monitoring in ICH E6(R2) and Regulatory guidance

한국MSD 배규리

Agenda

- Introduction to RBM
- Risk Based Approach in ICH E6(R2)
- RBM Guideline
- Risk Assessment

Introduction to RBM

Challenges with traditional monitoring



Trial Design may make the conduct resource intensive to ensure data quality.

Sites have varying level of experience and quality.

Research indicates that 100%SDV is not effective at identifying risk.

Risk Based Monitoring

- Why should we change monitoring approach?

Regulatory
expectation

New
technology

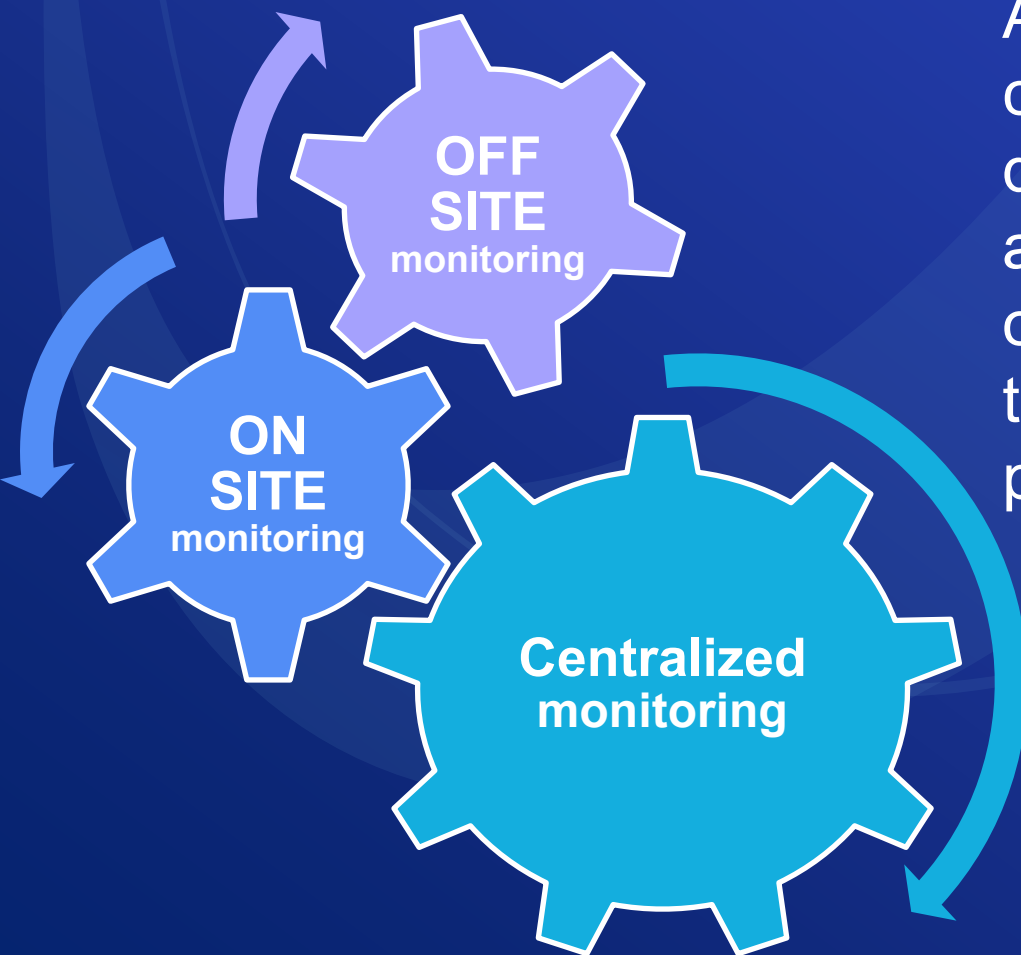
Efficient
resource
allocation

Focus on
data quality

Adapting to
complex
protocols

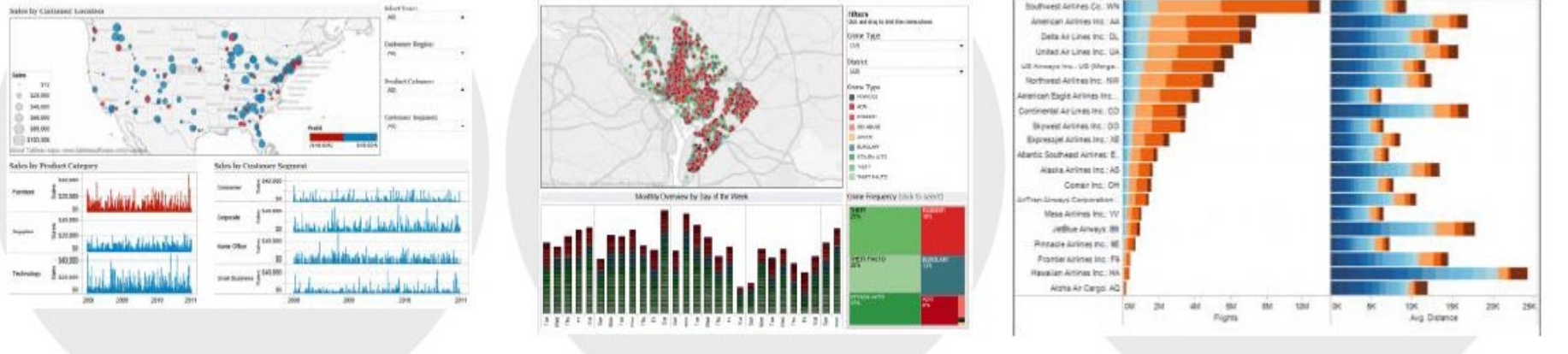
Reduction in
low value
work

Risk Based Monitoring



An **adaptive approach** to clinical trial monitoring that directs monitoring focus and activities to the evolving areas of greatest need which have the most potential to impact patient safety and data quality.

Centralized Monitoring



- Ensure routine review of data in real time
- Identify missing data, inconsistent data, data outliers, unexpected lack of variability and protocol deviations.
- Examine data trends such as the range, consistency, and variability of data within and across sites.
- Evaluate for systematic or significant errors in data collection and reporting at a site or across sites; or potential data manipulation or data integrity problems.
- Analyze site characteristics and performance metrics.
- Select sites and/or processes for targeted on-site monitoring.

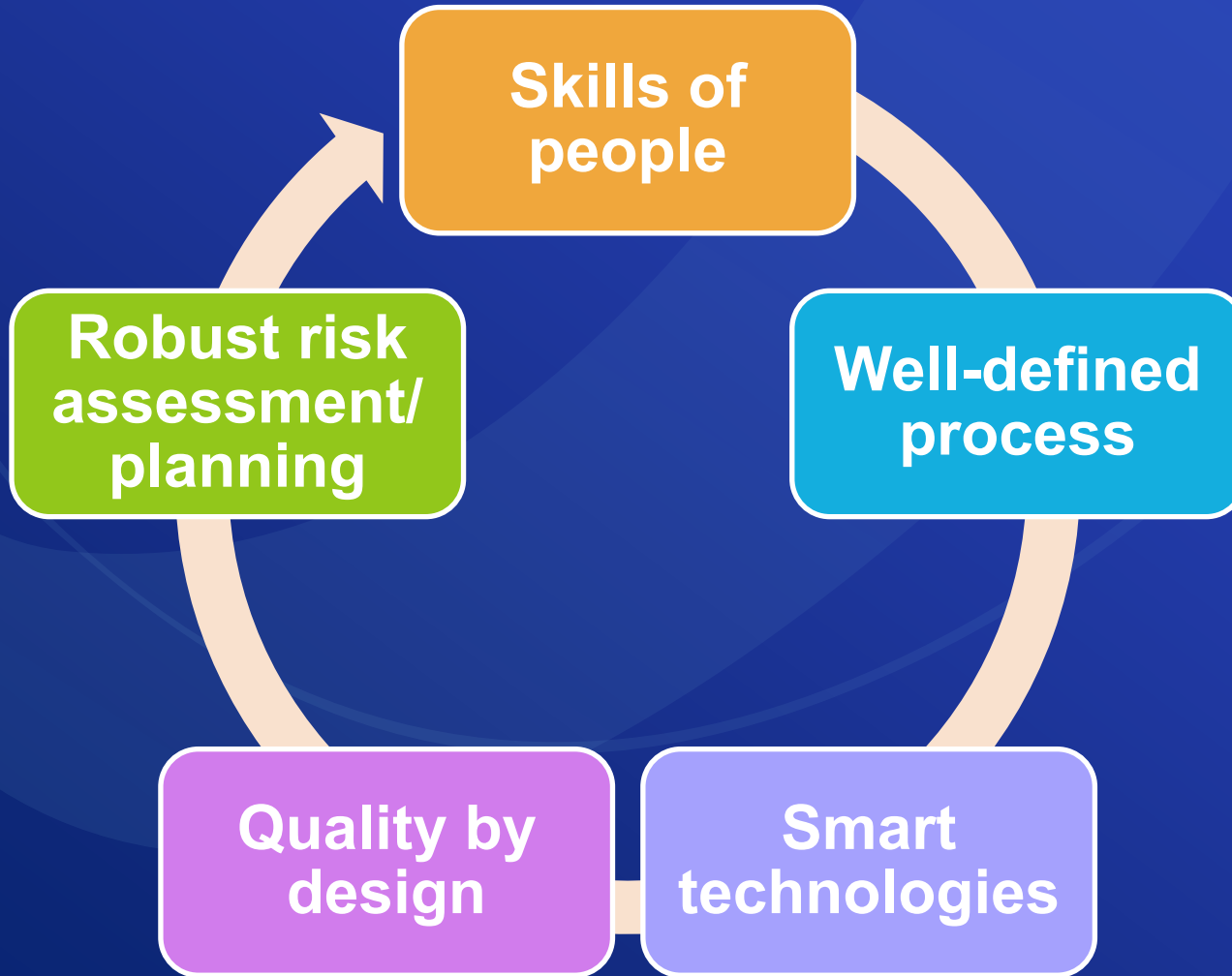
On-site Monitoring

- SDR- ALCOA
- Assess site protocol compliance
- Review transcription error for critical data
- IP accountability
- Conduct training
- Evaluate PI oversight

Off-site Monitoring

- Assess timeliness and quality of data entry
- Review query resolution
- Assess site protocol compliance
- Assess site recruitment
- Conduct training
- Confirm regulatory action

Requirement for RBM



Risk Based Approach in ICH E6(R2)

ICH-GCP R(1) Monitoring

Extent and Nature of Monitoring

- The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring.
- The determination of the extent and nature of monitoring : the objective, purpose, design, complexity, blinding, size, and endpoints of the trial.

ICH-GCP R(2) Monitoring

Addendum

- 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).

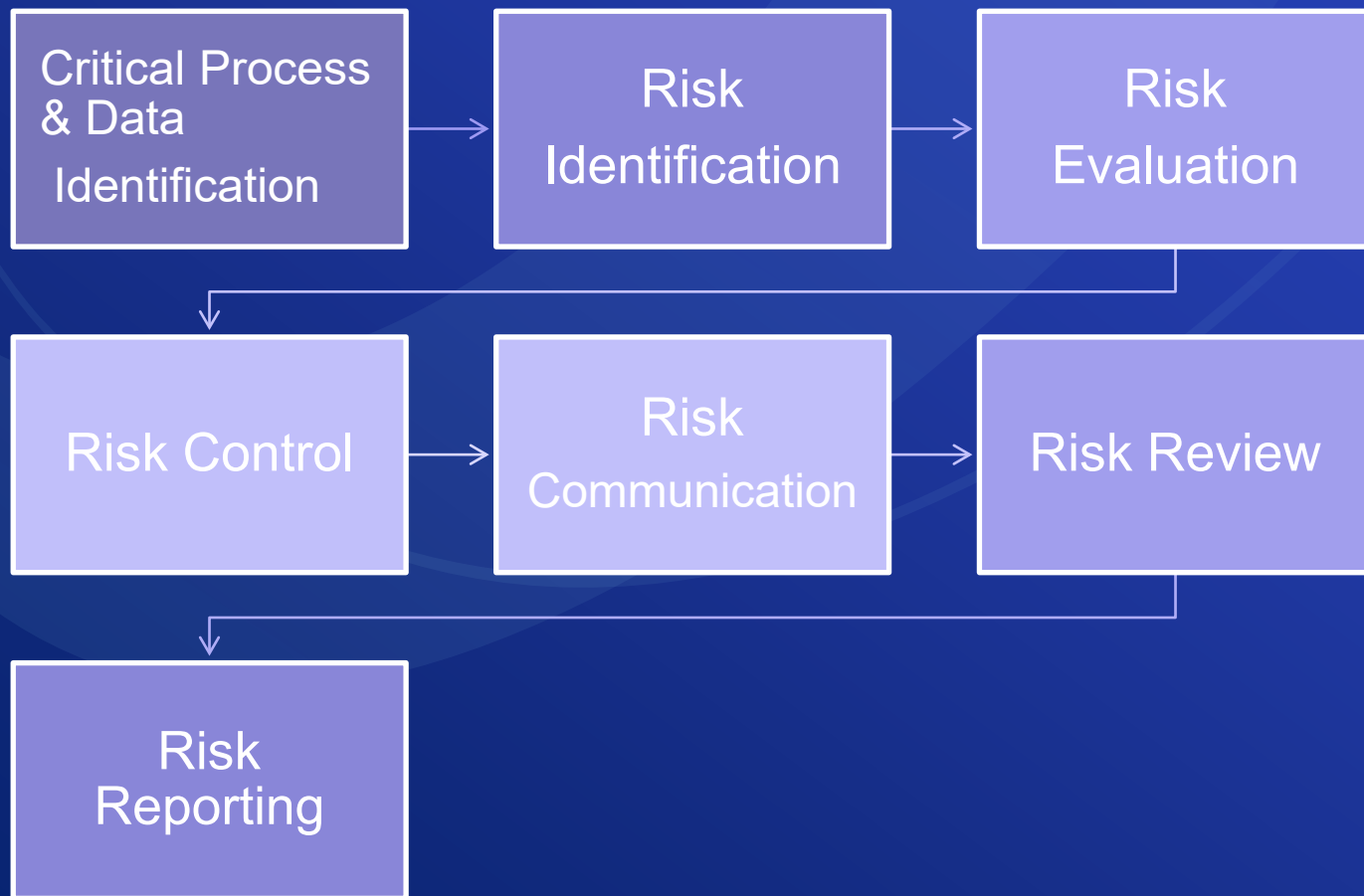
ICH-GCP R(2) Monitoring

Monitoring Plan

- To describe monitoring strategy, the monitoring responsibilities of all the parties involved, the various monitoring methods to be used, and the rationale for their use.
- To emphasize the monitoring of critical data and processes.
- Particular attention should be given to those aspects that are not routine clinical practice and that require additional training.

ICH-GCP R(2) Quality Management

- QMS should use a risk-based approach;



RBM Guidelines

Published RBM Guidelines

US FDA 2013

- Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring

EU EMA 2013

- Reflection paper on risk based quality management in clinical trials

MFDS 2016. 12

- 의약품 임상시험 위험도 기반 모니터링 가이드라인

의약품 임상시험

위험도 기반 모니터링 가이드라인

- 가이드라인의 목적

모니터링 수행 시 위험도 평가 결과에 기반한 모니터링 전략 및 계획 수립, 수행과정 등에서 포함되어야 하거나, 신중히 고려되어야 할 사항 등을 제공.

의뢰자의 역할

의뢰자

- 모니터링 업무의 수행과 품질관리에 대한 **표준작업지침서**를 마련
- 모니터링 업무가 적절히 수행될 수 있도록 **조직 및 인력**을 갖추어야 한다.

모니터요원

- 모니터 요원의 선정과 자격요건에 대한 기준을 마련
- 위의 기준을 충족하는 지를 충분히 확인한 후 선정
- 모니터 요원은 임상시험계획서, 표준작업지침서, 모니터링 계획(Monitoring Plan) 등에 따라 업무

임상시험 수탁기관

- 임상시험 모니터링과 관련된 의뢰자의 업무의 전부 또는 일부를 임상시험 수탁기관에 위탁. 의뢰자의 관리감독 의무.
- 품질관리 및 품질보증
- 의뢰자는 모니터링업무를 위탁하기 전에 표준작업지침서에 따라 임상시험 수탁기관에 대한 평가를 실시하고, 그 내용을 문서화
- 위탁하는 업무에 대하여 적용하는 표준작업지침서에 대한 사항을 협의하고, 그 내용을 문서화

모니터링 계획(Monitoring Plan)

- 의뢰자는 수립된 모니터링 계획에 따라 방문 모니터링(on-site monitoring) 또는 적절한 전산 시스템 등을 사용한 중앙 모니터링(centralized monitoring), 그 밖의 방법을 사용하여 모니터링을 수행할 수 있다.
- 의뢰자는 수립된 모니터링 계획에 따라 증례기록서, 근거문서, 그 밖의 임상시험 관련 문서(전자문서를 포함한다)의 정확성·완전성·상호일치 여부 등 근거문서 확인 업무를 수행함에 있어 확인항목, 시험대상자의 범위 등을 조정하여 수행할 수 있다.
- 의뢰자가 방문 모니터링을 줄이거나 근거문서 확인 업무의 범위를 축소하는 등 모니터링 관련 업무를 조정하여 수행하고자 하는 경우에는 위험도 평가(Risk Assessment)를 실시하고, 그 결과에 따라 적용 여부를 면밀히 검토하여야 한다.

위험도 평가(Risk Assessment)

- 의뢰자가 모니터링의 종류 및 범위, 주기, 근거문서 확인 업무의 범위 등을 결정함에 있어 위험도 평가(Risk Assessment)를 실시하고, 그 결과를 문서화하여야 한다. 필요한 경우에는 위험도 평가를 위한 위원회를 구성할 수 있다.
- 위험도 평가는 표준작업지침서에서 정하는 절차에 따라 다음의 사항을 포함하여 수행한다.
 - 1) 선정평가 등을 통해 확인된 임상시험실시기관의 특성
 - 2) 시험 결과의 품질 및 신뢰성, 완결성 등에 중대한 영향을 미치는 절차의 수행
 - 3) 수집되는 임상시험 자료의 종류,수집과정
 - 4) 임상시험 평가 변수
 - 5) 임상시험 디자인, 눈가림 유지에 관한 사항
 - 6) 임상시험용 의약품의 특성
 - 7) 그 밖에 시험대상자의 보호 및 안전성, 임상시험 자료의 품질 및 신뢰성 등과 관련된 사항

위험도 평가(Risk Assessment)

- 의뢰자가 위험도 평가를 적절히 수행하지 아니한 경우에는 모니터링의 대상이 되는 임상시험실시기관, 시험대상자, 수집된 항목 등에 대하여 방문 모니터링이나 근거문서 확인업무의 축소 등 모니터링 방법, 주기, 범위, 절차 등을 임의로 축소하거나 변경하여서는 아니 된다.
- 위험도 평가 결과에 따라 모니터링 방법, 주기, 범위, 절차 등을 축소하여 수행하는 과정에서 임상시험 결과의 품질 및 신뢰성, 시험대상자의 안전 등에 중대한 영향을 미치는 사항을 확인한 경우에는 축소하기 전의 방법, 주기 절차, 범위에 따라 모니터링을 수행하여야 한다.

그 밖의 고려사항

- 의뢰자는 임상시험실시기관 시험책임자 선정과정에서 시험책임자의 이전 임상시험 수행경험, 시험책임자 및 시험담당자의 업무량, 기관의 자원 등을 평가하고, 이를 고려하여 개별 임상시험실시기관에 대해 위험도 평가 결과에 따른 방문 모니터링이나 근거문서 확인업무의 축소 여부 등을 결정할 수 있다.
- 임상시험 수행 중 시험책임자 등이 변경되거나, 당초 예상에 비해 많은 수의 시험대상자가 모집되는 경우, 그 밖에 기존의 위험도 평가 결과에 영향을 미칠 수 있는 변화가 있는 경우에는 추가적인 위험도 평가를 실시하는 것이 바람직하다.
- 위험도 평가 결과에 따라 방문 모니터링을 줄이거나 근거문서 확인 업무 등을 축소하여 수행하는 경우에는 시험책임자 및 시험담당자에 대하여 충분히 교육, 설명하여야 한다.

Risk Assessment

Risk Identification

Identify Critical Data and Processes to be Monitored

- If inaccurate, not performed, or performed incorrectly, would threaten the protection of human subjects or the integrity of the study results.
- Data that support primary and key secondary objectives
- Data critical to subject safety (e.g. SAEs, other events leading to discontinuation of treatment)
- Processes that underpin subject safety and ethical treatment (e.g. seeking appropriate medical consultation or scheduling extra visits/procedures in the event of significant clinical or laboratory findings)
- Processes that underpin data quality (e.g. blinding, referring events for adjudication, controlling interrater variability)

Risk Evaluation

The identified risks should be assessed and prioritized by considering the following:

- the likelihood of errors occurring
- the impact of such errors on human subject protection and trial integrity
- the extent to which such errors would be detectable

RACT

- Cross-functional risk assessment at the program level and at the protocol level.
- Risk Assessment and Categorization Tool (RACT)

RACT

Program Level

Protocol Level

**** Categories ****

- Safety
- Endpoints
- IP
- Technology
- Operational Experience

- Study Phase
- Subject Population
- Endpoints
- Technology
- Data Collection & CRF Source
- Study Medication /IP
- Blinding
- Clinical Supply Chain
- Protocol Complexity
- Operational Complexity
- Geography

| | Impact 3 point scale (blue line = category summary) | 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 1.0 is default) | Program/protocol risk | Rationale for category risk level assessment | Functional Plan(s) Impacted |
|--------------------------------|---|--|--|---------------------------|---|-----------------------|--|-----------------------------|
| | | | | #N/A | 1.00 | | | |
| ance Team rmining idical | | | | #N/A | | | | |
| | | | | #N/A | | | | |
| | | | | #N/A | | | | |

