

B. Pfistner<sup>1</sup>  
C. Mehl<sup>2</sup>  
M. Klöss<sup>3</sup>  
M. Löffler<sup>3</sup>  
A. Herrmann-Frank<sup>4</sup>  
V. Diehl<sup>5</sup>

## Qualitätsstandards und ihre Sicherung für Studienzentralen im Kompetenznetz Maligne Lymphome

*Quality Standards and Their Assurance for Study Centers in the Competence Network Malignant Lymphoma*

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Im Gegensatz zu Arzneimittelzulassungsstudien sind vom Gesetzgeber bisher keine speziellen Regularien für Studien zur Optimierung der Standardversorgung, die im Falle medikamentöser Therapien nur zugelassene Arzneimittel einsetzen (Qualitätssicherungsprotokolle), formuliert worden. Es herrscht jedoch Konsens darüber, dass auch dieser Studientyp der Deklaration von Helsinki und den Guidelines der International Conference on Harmonisation (ICH) verpflichtet ist. Das Kompetenznetz Maligne Lymphome hat es sich zur Aufgabe gemacht, die ICH-Guidelines derart zu konkretisieren, dass sie der besonderen Situation von Qualitätssicherungsprotokollen Rechnung tragen und gleichzeitig Effizienz und Evidenz der Studien gewährleisten. **Methode:** Die in den einzelnen Studiengruppen bereits etablierten Qualitätssicherungsmaßnahmen werden zu einem umfassenden, ICH-konformen Qualitätsmanagement-Konzept erweitert, das der besonderen Situation von Qualitätssicherungsprotokollen gerecht wird. Hierzu wurde eine Qualitätsmanagementgruppe (AG-QM) gebildet, die studiengruppenübergreifend Qualitätsstandards für alle Belange der Planung, Durchführung und Auswertung von Qualitätssicherungsprotokollen in Studienzentralen formuliert und etabliert. **Ergebnisse:** Die AG-QM hat ein System von Standard Operating Procedures (SOPs) entwickelt, das Arbeitsprozesse einer Studienzentrale abbildet. Ferner wurden Evaluationsparameter für die Qualität der Studiendurchführung identifiziert und die Harmonisierung von Doku-

### Abstract

**Background:** The aim of most of the trials of the Competence Network Malignant Lymphoma is to optimize the standard treatment of lymphoma using only registered drugs in the case of medicinal therapies (quality assurance protocols). In contrast to regulatory trials, special regulations for quality assurance protocols are not given by the legislature. However, there is agreement that also for this type of studies the declaration of Helsinki and the Guidelines of the International Conference on Harmonisation (ICH) are relevant. The ICH Guidelines must be formulated to take into account the specific situation of quality assurance protocols and to ensure at the same time efficiency and transparency of these studies. This is the aim of the quality management of the study groups in the Competence Network Malignant Lymphoma. **Method:** The quality assurance measures already established in the study groups are being expanded to a comprehensive quality management concept in agreement with the ICH Guidelines and allowing for the situation of quality assurance protocols. To this end, a working group for quality management (AG-QM) has been set up to define and establish general quality standards for all aspects of planning, executing and evaluating quality assurance protocols in study centers. **Results:** The AG-QM has developed a system of Standard Operating Procedures (SOPs) reflecting all working procedures of the study centers. Furthermore, evaluation parameters for the quality of trial execution have been identified and the harmonisation of documentation para-

### Institutsangaben

<sup>1</sup> Studienzentrale der DHSG, Koordinierungszentrum für Klinische Studien Köln (KKSK),  
Klinikum der Universität zu Köln, Germany

<sup>2</sup> Medizinische Klinik III, Studienzentrale der GLSG, Klinikum Großhadern, München, Germany

<sup>3</sup> DSHNHL, Institut für Med. Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig,  
Germany

<sup>4</sup> Zentrale des Kompetenznetzes Maligne Lymphome, Klinikum der Universität zu Köln, Germany

<sup>5</sup> Klinik I für Innere Medizin, Klinikum der Universität zu Köln, Germany  
<sup>1,2,3,4,5</sup> für das Kompetenznetz Maligne Lymphome

### Korrespondenzadresse

Beate Pfistner · Studienzentrale der DHSG, Koordinierungszentrum für Klinische Studien Köln (KKSK),  
Klinikum der Universität zu Köln · Herderstraße 52–54 · 50931 Köln · Tel.: +49 221-478-3553 ·  
Fax: +49 221-478-6489 · E-mail: beate.pfistner@biometrie.uni-koeln.de

### Bibliografie

Klin Pädiatr 2003; 215: 341–344 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0300-8630

mentationsparametern initiiert. Begriffsdefinitionen für Studienparameter werden gesammelt und ihre Harmonisierung koordiniert. **Schlussfolgerung:** Die Entwicklung von Qualitätsstandards ist der erste Schritt in der Etablierung eines Qualitätsmanagements in Studienzentralen. Um die Umsetzung der Qualitätsstandards in der Arbeitsroutine zu gewährleisten wird die AG-QM Qualitätssicherungsprozesse einführen, d. h. eine kontinuierliche Reevaluation der Qualitätskriterien und gegebenenfalls eine Aktualisierung der Qualitätsstandards initiieren.

### Schlüsselwörter

Good Clinical Practice · Qualitätsmanagement · Qualitätssicherungsprotokoll · Standard Operating Procedures

eters has been initiated. Term definitions are collected and their harmonisation coordinated. **Conclusions:** Development of quality standards is the first step of quality management. To ensure the realisation of these standards in practice, the AG-QM will establish quality assurance measures including continuous reevaluation of quality criteria and actualization of quality standards if necessary.

### Key words

Good clinical practice · quality management · quality assurance protocol · standard operating procedures

## Hintergrund

Das Ziel der meisten Studien, die im Kompetenznetz Maligne Lymphome durchgeführt werden, ist die Optimierung von Standardtherapien unter Einsatz von Medikamenten, die für die jeweilige Indikation bereits zugelassen sind („Qualitätssicherungsprotokolle“, QSP). Diese Studien verfolgen keine Zulassungsabsicht und sind in diesem Sinne von den klinischen Prüfungen („Zulassungsstudien“) nach dem derzeitigen Arzneimittelgesetz [2] abzuheben. Als wissenschaftsgesteuerte Studien verfügen sie zudem über wesentlich geringere Ressourcen als Zulassungsstudien.

Für Zulassungsstudien finden sich die gesetzlichen und ethischen Bestimmungen in der Deklaration von Helsinki [1], dem Arzneimittel- bzw. dem Medizinproduktegesetz [2,3], der EU-Richtlinie 2001/20/EG [7] und den Good Clinical Practice (GCP) der ICH-Guidelines [5]. Für Qualitätssicherungsprotokolle sind vom Gesetzgeber in Deutschland bisher keine spezifischen Regularien festgelegt worden. Es besteht jedoch Konsens, dass sie der Deklaration von Helsinki und den GCP-Richtlinien verpflichtet sind. Zur Einbindung in das AMG bestehen unterschiedliche Ansichten. Im Rahmen der Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/20/EG in nationales Recht im Jahr 2004 wird die Einbindung von QSP in das AMG erneut thematisiert werden.

In fast allen Studiengruppen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome sind bereits Qualitätssicherungsmaßnahmen in der Protokollerstellung und -durchführung etabliert. In die Protokollerstellung sind Studienkommissionen zur fachlichen Beratung involviert. Externe GCP-Reviews zur Erlangung von Gütesiegeln werden beispielsweise bei der Deutschen Krebsgesellschaft eingeholt. Die Protokolldurchführung wird zur Sicherheit der Studienpatienten und zur Sicherung der Studienqualität einerseits von einem interdisziplinären Review Board überwacht und andererseits durch Referenzbegutachtungen unterstützt. Spezialisierte Pathologen überprüfen die Diagnosen, Strahlentherapeuten die Radiotherapie.

Studienärzte beantworten im Konsiliardienst Fragen von Patienten, Angehörigen und behandelnden Ärzten. Die eingehenden Daten werden einem intensiven zentralen Monitoring unterzogen und schließlich per Doppeleingabe in die Datenbanken der Studienzentralen übertragen.

Aufgrund dieser Maßnahmen haben die Qualitätssicherungsprotokolle der am Kompetenznetz Maligne Lymphome beteiligten Studiengruppen bereits einen sehr hohen Qualitätsstandard.

Das Kompetenznetz Maligne Lymphome [6] hat es sich bei seiner Gründung 1999 zum Ziel gemacht, durch den Aufbau einer IT-gestützten Vernetzung der Studienzentralen und den mit diesen kooperierenden Referenzpathologen, Strahlentherapeuten und niedergelassenen Onkologen Synergieeffekte zur Steigerung der Effizienz der Studien zu nutzen. Weitere Qualitätsmanagementziele des Kompetenznetzes sind, den Konsiliardienst für Ärzte und Patienten zu verstärken sowie die ICH-Guidelines derart zu konkretisieren, dass sie der besonderen Situation der QSP gerecht werden und gleichzeitig die Effizienz und Effektivität solcher Protokolle gewährleisten.

## Methoden

Das Kompetenznetz hat eine studiengruppenübergreifende Arbeitsgruppe Qualitätsmanagement (AG-QM) eingerichtet. Sie besteht aus den in den Studienzentralen angesiedelten Qualitätsmanagern, interessierten Mitgliedern aus den verschiedenen Projekten des Kompetenznetzes und den Netzwerkassistenten. Letztere stellen als „Vor-Ort“-Dokumentare ein wichtiges Bindeglied der Studiengruppen zu den Prüfarzten dar. In regelmäßigen Treffen werden Qualitätsmanagementprojekte zu einem studiengruppenübergreifenden Konsens geführt, die vom Vorstand des Kompetenznetzes verabschiedet werden.

Die Projekte umfassen die Evaluation des Qualitätsstandes in den Studienzentralen, und die Konkretisierung der ICH-Guidelines für QSP in Standard Operating Procedures für Studienzentralen. Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Steigerung der Studieneffizienz durch eine Erleichterung der Dokumentation für die Prüfarzte. Dies geschieht zum einen durch eine Harmonisierung der Dokumentationsbögen der beteiligten Studiengruppen und zum anderen durch eine Sammlung und Harmonisierung von Definitionen von Studienbegriffen. Sowohl für die Standard Operating Procedures als auch für die Begriffsdefinitionen werden elektronische Verwaltungssysteme in einem Projekt des Kompetenznetzes entwickelt.

Ferner wurde der Konsiliardienst in den Studienzentralen ausgebaut und eine weitere Anlaufstelle in der Zentrale und auf der Homepage des Kompetenznetzes eingerichtet.

## Ergebnisse

Der Konsiliardienst in den Studienzentralen wird stark frequentiert. Für die Studienzentrale der DHSG (Deutsche Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe) liegt die monatliche Anzahl an Beratungen bei etwa 80 Gesprächen. Nach wie vor werden diese überwiegend telefonisch (97%) durchgeführt. Die meisten Anfragen werden von Ärzten gestellt (78%) und ein geringerer Anteil von Patienten und deren Angehörigen (22%). Eine Aufspaltung der ärztlichen Anfragen nach Institutionstyp zeigt, dass etwa die Hälfte der Anfragen aus nicht-universitären Einrichtungen („Krankenhäuser“) kommen. Das entspricht deren Anteil an den rekrutierenden Zentren (60%). Dagegen machen Anfragen aus Universitätskliniken 32% gegenüber einem Zentrenanteil von 10% aus. Praxen stellen 13% der Anfragen gegenüber 30% Zentrenanteil.

Die AG-QM hat ein modulares System von Standard Operating Procedures (SOPs) entwickelt, das auf den Erfahrungen des Koordinierungszentrums für Klinische Studien Leipzig (KKSL) und der SOP-AG des Klinikums der Universität zu Köln [4] aufbaut. Die Module bilden alle Arbeitsbereiche der Studienzentrale ab (Abb. 1) und enthalten jeweils 5 – 12 SOPs, die Standards zur Arbeitsdurchführung gemäß GCP formulieren. Für die Erstellung der SOPs ist ein mehrstufiger Reviewprozess definiert worden, der eine Konsensbildung zwischen den beteiligten Studiengruppen gewährleistet und mit der Freigabe der SOPs durch den Vorstand des Kompetenznetzes Maligne Lymphome abschließt. Die ICH-Guidelines werden in den SOPs für die Belange der QSP konkretisiert. So sehen die ICH-Guidelines beispielsweise verschiedene Möglichkeiten für Monitoring – von „vor-Ort“ bis zu zentralem Monitoring in Verbindung mit geeigneter Schulung der Prüfärzte – vor. Letzteres ist bereits in allen Studiengruppen des Kompetenznetzes etabliert.

Zur Harmonisierung von Dokumentationsparametern wurde unter Mitarbeit der Netzwerkassistenten beispielsweise die Dokumentationsweise für die Befallslokalisationen und für die Labor-

Module des SOP-Systems für Studienzentralen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome	
■	Generelle Verfahrensweisen und interne Qualitätssicherung
■	Projektmanagement, Organisation und Controlling
■	Studienleitung
■	Studienzentrale (zentrales Studienmonitoring u. Datenmanagement)
■	Prüfzentrum (Datenerhebung u. Studienmanagement vor Ort)
■	Monitoring vor Ort
■	Informationstechnologie
■	Biometrie und Statistik
■	Ethische und regulatorische Belange
■	Externe Qualitätskontrolle
■	Gesundheitsökonomie

Abb. 1 Standard-Operating-Procedure(SOP)-System des Kompetenznetzes Maligne Lymphome.

Query-Rate pro Merkmalfeld eines Dokumentationsbogens (CRF) der DSHNHL (innerhalb von 8 Monaten)		
	1. Generation (Rekrutierung: 1994-2000)	2. Generation (Rekrutierung: ab 2000)
Staging-CRF		
Befallslokalisation	77%	40%
Stadium	31%	15%
Bulk	46%	11%
Chemotherapie-CRF		
Dosis	18%	20%
Verzögerung	21%	11%
Adverse Events	50%	48%

  

Rate an Fehlwerten pro Merkmalfeld eines CRF der GLSG (MCP vs. CHOP Studie, 1996-2000)	
Stadium	2%
Chemotherapie Dosen/Zyklus	< 1%
Therapieerfolg	8%
Patientenstatus	6%

Abb. 2 Evaluation der Datenqualität in den Deutschen Studiengruppen für niedrigmaligne Lymphome (GLSG) und für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL).

werte zwischen den Studiengruppen vereinheitlicht. Ferner hat die AG-QM eine internationale Initiative zur Harmonisierung von Studienparametern wie bspw. Remissionskriterien, Definition von Involved-field und Kollektivwahl für Intention-to-treat für Lymphomstudien initiiert.

Die Definition und Etablierung von Qualitätssicherungsmaßnahmen setzt notwendig eine Evaluation und kontinuierliche Reevaluation des Qualitätsstandards in den Studienzentralen voraus. Hier hat die AG-QM als Maß für die Datenqualität bzw. für den Aufwand des zentralen Monitorings (Monitoring in der Studienzentrale) die Rate an Fehlwerten („missing values“) bzw. an Rückfragen („query rate“) in definierten Merkmalfeldern ausgewählter Dokumentationsbögen (CRFs) innerhalb eines vorgegebenen Zeitrahmens erhoben. Abb. 2 zeigt die Query-Rate für ausgewählte Merkmalfelder von CRFs der DSHNHL (Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome). Zwischen der ersten und der zweiten Generation wurden die CRFs mit dem Ziel der einfacheren Handhabung überarbeitet. In der ersten Generation lagen die Raten aller Rückfragen pro Merkmalfeld zwischen 18% und 77%. Sie gingen zurück auf 11% bis 48% in der zweiten Generation. Betrachtet man die Rate der Fehlwerte in der unteren Tabelle der Abb. 2 für ausgewählte Merkmalfelder von CRFs der GLSG (Deutsche Lymphom-Studiengruppe), so liegen diese deutlich unter 10% pro Merkmalfeld.

## Schlussfolgerung

Die etablierten Qualitätssicherungsmaßnahmen sichern den QSP des Kompetenznetzes Maligne Lymphome in der Protokollerstellung und -durchführung bereits einen hohen Qualitätsstandard. Ziel der im Kompetenznetz zusammengeschlossenen Studiengruppen ist es, trotz knapper Ressourcen diesen Qualitätsstandard zu halten oder zu steigern.

Dass dies möglich ist, zeigt die Evaluation der Query-Raten der DSHNHL und der Rate der Fehlwerte der GLSG. Das zentrale Mo-

monitoring ist effektiv. Es verbleiben weniger als 10% Fehlwerte pro untersuchtem Merkmalfeld. Der Aufwand für das zentrale Monitoring war in der ersten Generation der DSHNHL jedoch mit einer Query-Rate von 18–77% pro untersuchtem Merkmalfeld hoch. Der Aufwand wurde von der ersten zur zweiten Generation deutlich gesenkt, indem die Dokumentation für die Prüfärzte erleichtert wurde. Hier greift die Arbeit der AG-QM in Zusammenarbeit mit den Netzwerkassistenten ein. Die Harmonisierung der Dokumentationsparameter und Sammlung von Definitionen von Studienbegriffen wird die Qualität der Dokumentation der Prüfärzte steigern und damit den Aufwand des zentralen Monitorings mindern.

Der Prozess der Definition von Qualitätsstandards für die Arbeitsabläufe einer Studienzentrale in Form von SOPs ist noch nicht abgeschlossen. Die Erarbeitung der SOPs zeigt jedoch, dass eine Konkretisierung der ICH-Guidelines für die besondere Situation der QSP sowohl möglich als auch erforderlich ist und sich der Qualitätsstandard der Arbeitsabläufe in den Studienzentralen der Studiengruppen des Kompetenznetzes bereits auf einem hohen Niveau befindet.

Nach Abschluss der Definitions- und Evaluationsphase werden Routinen zur Etablierung der Qualitätsstandards im Alltagsbetrieb der Studienzentralen initiiert werden. Diese werden auch eine kontinuierliche Reevaluation der Qualität in den Studienzentralen einschließen.

Der Konsiliardienst ist in mehrfacher Hinsicht ein wichtiges Bindeglied zu den Prüfärzten und Patienten. Er transportiert die Bedeutung der QSP von den Studiengruppen nach außen, fördert die Qualität der Studiendurchführung und transportiert die Er-

fahrungen der Studienteilnehmer in die Studienzentralen. Er findet dementsprechend auf allen Seiten eine gute Akzeptanz, wie auch die hohe Anzahl an Konsultationen der DHSG belegt. Seine Förderung durch neue Medien auch in der Zentrale des Kompetenznetzes ist daher von entscheidender Bedeutung.

## Danksagung

Das Kompetenznetz Maligne Lymphome wird seit 1999 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

## Literatur

- <sup>1</sup> Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects Adopted June 1969. Last amendment October 2000, <http://fasels.org/arvo/helsinki.html>
- <sup>2</sup> Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) Bundesgesetzblatt (BGBl. I). Fassung vom 01. Januar 2002
- <sup>3</sup> Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) Bundesgesetzblatt (BGBl. I). Fassung vom 13. Dezember 2001
- <sup>4</sup> Harnischmacher U, Wendland G, Ludwig D, Dinghaus P. Standard Operating Procedures für die Klinische Forschung an Universitäten [Standard Operating Procedures for Clinical Research at Universities]. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2000; 31 (3): 92–102
- <sup>5</sup> ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good Clinical Practice Consolidated Guideline; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (CPMP/ICH/135/95) 1997, <http://www.ich.org/ich5.html>
- <sup>6</sup> Kompetenznetz Maligne Lymphome: <http://www.lymphome.de>
- <sup>7</sup> Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 121/34 vom 01.05.2001,