



WHITE PAPER

Neue Ansätze für das Temperatur- Monitoring von klinischen Studien

Neue Trends verändern die Supply Chain von klinischen Studien

Autoren: Esther Sadler-Williams, SimplyESW; Nimer Yusef, Trial Brain; Gary Cunnington, Boehringer Ingelheim; Samantha Carmichael, NHS Greater Glasgow and Clyde; Rebecca Stanbrook, Novartis Pharma AG; und Martin Peter, ELPRO.

Die Lieferkette von klinischen Prüfpräparaten (englisch: investigational medicinal products = IMPs) ist komplex. Die Zeitspanne von der Entwicklung und Verpackung eines Kits (englisch: Clinical Kit) bis zur Ankunft beim Patienten kann mehrere Monate beanspruchen. Nach dem Verpacken bewegt sich das Kit durch verschiedene Stationen: vom Vertragshersteller (englisch: Contract Manufacturing Organisations = CMOs), über Distributionszentren und Logistikdienstleister (englisch: Logistics Service Providers = LSPs) bis hin zum klinischen Prüfzentrum. Die Lieferkette umfasst in der Regel verschiedene Länder, mehrere Transportwege und viele Tage und Monate, in denen das Produkt in unterschiedlichen Lagerhäusern auf Regalen liegt. Temperaturabweichungen entlang dieser komplexen Lieferkette zu erfassen und zusammenzutragen, ist extrem schwierig, aber auch enorm wichtig. Denn Temperaturabweichungen stellen ein Risiko für das Leben von Patienten dar. Ausserdem kann es deren Studienteilnahme gefährden, weil das benötigte Kit nicht verfügbar ist. Wird eine Temperaturabweichung festgestellt, muss das Kit so lange unter Quarantäne gestellt werden, bis dessen ausreichende Qualität nachgewiesen ist. Andernfalls muss das Kit zerstört werden. Ein zuverlässiges Temperatur-Monitoring entlang der gesamten Lieferkette von klinischen Prüfpräparaten ist darum essenziell.

Vermeehrt sehen wir klinische Studien mit individualisierten/personalisierten Medikamenten wie zum Beispiel Gentherapien. Die Natur dieser Produkte und deren Therapieansätze verlangen bei solchen Studien eine komplett andere Lieferkette. Das Tempo ist entscheidend. In einer zunehmend wettbewerbsorientierten Welt und mit wachsenden Entwicklungskosten steigt auch der Zeitdruck für eine Patientenrekrutierung. Ärzte und Sponsoren müssen sich überlegen: Wie bringen wir Patienten schneller an Bord? Aber es geht nicht nur darum, die Patienten für die Studien zu gewinnen, sondern vermehrt auch darum, die Patienten zu halten – vor allem bei langwierigen Studien. Wie kann der Komfort für den Patienten bezüglich Aufwandminimierung und Zeitersparnis erhöht werden?

In den letzten Jahren findet die «Stimme des Patienten» vermehrt Gehör. Und die Wünsche der Patienten sind eindeutig: einfacher, bequemer, «virtueller» (weniger Klinikbesuche, mehr elektronische Kommunikation) und weniger Reisen. Da die Patientenrekrutierung und die zunehmende Patientenbindung ein Thema sind, beziehen viele Sponsorenunternehmen Patientengruppen aktiv in verschiedene Aspekte der Gestaltung klinischer Studien ein. Weltweite Patientenumfragen¹ haben ergeben, dass Patienten die Heimlieferung von klinischen Prüfpräparaten

(englisch: «Direct-to-Patient» = DTP) begrüßen würden. Wir erwarten darum einen klaren Anstieg von «Direct-to-Patient-Lieferungen» (DTP).

Dieser Trend hin zu DTP verstärkt bestehende Herausforderungen der Lieferkette:

- > Der LSP und Kuriere sind sich nicht immer bewusst, dass sie Medikamente transportieren. Wie können wir aber sicher sein, dass die IMPs sich nicht ausserhalb der definierten Temperaturgrenzen befunden haben und deshalb die Wirksamkeit der Produkte gefährdet ist? Wie können wir den Status dokumentieren und die Qualität des Kits freigeben?
- > Der Patient sollte vom Sponsor und der Klinik über die Lagerbedingungen des Produkts informiert werden. Können wir vom Patienten erwarten, dass er den bisherigen Temperaturverlauf kontrolliert, wenn das Medikament zu ihm nach Hause geliefert wird?
- > Wie überwacht der Patient die Temperatur, während er das IMP bei sich zu Hause lagert? Und wenn der Patient das Medikament schliesslich verwendet: Wie kann nachgeprüft und dokumentiert werden, dass dieses temperaturempfindliche Produkt sicher ist?

¹ Die aktuellste Studie des ISPE-Projekts über die Patientenwahrnehmung von IMPs zeigt, dass 75 % der Patienten eine Heimlieferung von klinischen Prüfpräparaten begrüßen würden.

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in diesem Bericht oft nur die männliche Sprachform verwendet. Selbstverständlich gilt diese sinngemäss auch für weibliche Personen.



Warum Temperaturen überwacht werden?

Die meisten biologischen und viele chemische Medizinprodukte sind temperaturempfindlich. Weltweit setzen sich über 40 Regulierungsrichtlinien, die sogenannte Gute Vertriebspraxis (englisch: Good Distribution Practice = GDP), mit der Lagerung und dem Transport von Medizinprodukten auseinander. Die «European Commission's Guidelines» GDP (2013/C 343/01) definieren zum Beispiel, dass klinische Prüfpräparate (IMPs) während des ganzen Lebenszyklus mit einem elektronischen Temperatur-Aufzeichnungsgerät überwacht werden müssen. Im besagten Regelwerk wird zwar die Summierung aller Abweichungen ausserhalb der definierten Temperaturgrenzen nicht explizit gefordert. Aber andere gewichtige Institutionen wie die Parenteral Drug Association (PDA) entwickelt in ihrem Technical Report 53 das Konzept des Stabilitätsbudgets und dessen Beitrag in Bezug auf Temperatur-Monitoring entlang der Lieferkette bis zum Patienten.

In der Vergangenheit endete die Verantwortlichkeit von GMP (englisch: Good Manufacturing Practice) und GCP (englisch: Good Clinical Practice) beim klinischen Zentrum bei der Übergabe des IMP an den Patienten. Die «letzte Meile», also der Transport zum Patienten nach Hause, wurde nie überwacht. Ebenso wenig die Lagerung beim Patienten. Denn man war sich einig, dass man die Handhabung beim Patienten zu Hause nicht kontrollieren könne.

Gemäss ICH E6 (R2) 5.13.3 sollt(en) Prüfpräparat(e) so verpackt sein, dass Kontamination und inakzeptable Verschlechterung während der Lagerung und des Transports vermieden werden. Diese Leitlinie wurde in Vergangenheit aber nie so ausgelegt, dass sie auch die Lagerung beim Patienten betrifft.

Mit zunehmenden DTP-Lieferungen könnte sich der Geltungsraum von GMP und GCP so verschieben, dass die Anforderung an ein Temperatur-Monitoring auch auf die «letzte Meile» und die Lagerung beim Patienten zu Hause ausgeweitet wird. Alles, was dem Patienten ein klares «OK» oder «Nicht-OK» signalisieren würde, könnte die Regelkonformität und letztlich auch die Patientensicherheit erhöhen.

Was ist ein Stabilitätsbudget?

Das Stabilitätsbudget definiert zusätzlich zu den idealen Transport- und Lagerbedingungen ein Budget für akzeptable Abweichungen über und/oder unter dem «Ideal»; noch bevor das Produkt die Stabilität verliert. Dieses Stabilitätsbudget wird vom Produkteigner mittels verschiedener Stabilitätsstudien erarbeitet. Dabei werden relevante Informationen aus Temperaturstudien mit verfügbaren Daten aus den Stabilitätsprüfungen kombiniert. Ziel ist es herauszufinden, wie lange sich ein Produkt ausserhalb der gekennzeichneten Lagerbedingungen befinden darf, ohne an Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit einzubüssen. Da sich ein Kit während seines Lebenszyklus durch verschiedene Phasen der klinischen Lieferkette bewegt, können Teile dieses Budgets durch kleinere Temperaturschwankungen aufgebraucht werden. Zum Beispiel bei der Herstellung und Verpackung, aber auch während der Verladung und Entladung an Transitpunkten. Solche Abweichungen entlang der Lieferkette werden oft «Gesamtzeit ausserhalb der Lagerbedingungen» genannt (englisch: (Total) Time out of Storage (Conditions) = TOS) genannt. Wenn nun die TOS vom Stabilitätsbudget abgezogen wird, resultiert daraus das «Reststabilitätsbudget» (Remaining Stability Budget = RSB). übrig, ist das IMP für den Gebrauch sicher – zumindest was die Lagerbedingungen betrifft. Bleibt kein RSB übrig, kann das Produkt definitiv nicht verwendet werden. Wird ein IMP einem Patienten übergeben, muss die medizinische Fachperson sicher sein, dass noch genügend RSB vorhanden ist. Idealerweise definiert der Sponsor für die Übergabe ein Minimum für das RSB. In der heutigen Praxis ist es unüblich, dem klinischen Zentrum diesen Detaillierungsgrad an Informationen zu Verfügung zu stellen. Wäre dies aber auf eine einfache und sichere Art möglich, könnte das helfen, die Verfügbarkeit von IMPs zu steigern.

Stability Budget – Time-out-of-Storage (TOS) = Remaining Stability Budget (RSB)

RSB	Status
RSB > 0	OK für Verwendung
RSB < 0	Nicht verwenden!

Optionen einer klinischen Lieferkette von IMPs

Vom Hersteller bis zum Patienten – es gibt verschiedene Wege für den Aufbau einer klinischen Lieferkette (Fig.1: Lieferketten von IMPs).

Beim Aufbau von klinischen Lieferketten gilt es, folgende Fragen zu untersuchen und zu beantworten:

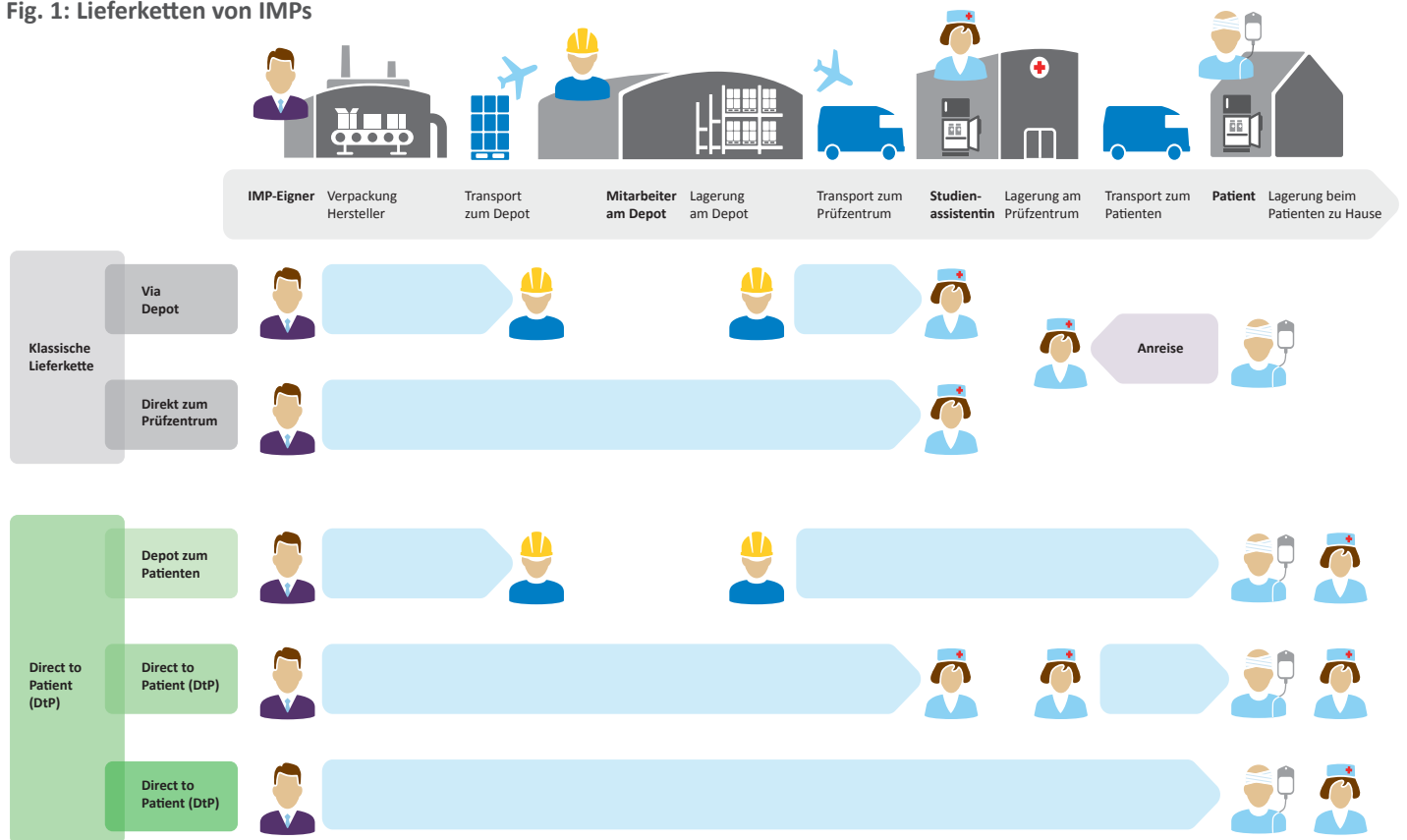
- > Was sind die Vor- und Nachteile von klassischen Lieferketten; warum via Depot, warum direkt zum klinischen Prüfzentrum?
- > Was sind die Vor- und Nachteile von DTP-Lieferungen?

Beim Aufbau der passenden klinischen Lieferkette muss auf verschiedene Faktoren geachtet werden: die geografische Verteilung, die involvierten Länder, die Anzahl an klinischen Prüfzentren, die verfügbare Menge an Produkten und das Ablaufdatum. In manchen Fällen verfügen Sponsoren nicht über ausreichende Möglichkeiten und Ressourcen für die Herstellung oder Verpackung und arbeiten darum mit CMOs zusammen. Beim Aufbau der Logistik muss der Sponsor (oder CMO) entscheiden, ob regionale oder lokale Depots benötigt werden. Damit im klinischen Prüfzentrum keine grossen Reserven angelegt werden müssen, sollten

die Depots geschickt ausgewählt und optimal auf die Importprozesse der zu bedienenden Länder abgestimmt werden.

Ausarbeitung und Markteinführung von klinischen Studien stehen unter steigendem Zeitdruck. Und obwohl das regulatorische Umfeld noch im Entstehen ist, setzen immer mehr Studien bei der Logistik auf DTP-Lieferungen. Die zunehmende globale Ausbreitung von Studien in Drittwelt-Ländern oder in Landstrichen, wo die Patienten grosse Distanzen bis zur Klinik zurücklegen müssen, sind ebenfalls Treiber dieser Entwicklung. Zusätzlich verlangen Patienten in entwickelten Ländern nach einer «Wahlmöglichkeit» und sind oft ungeduldig: Ein klinisches Prüfzentrum aufzusuchen, nur um dort Medikamente abzuholen, ist in der heutigen Zeit für viele nicht akzeptabel. Die zunehmende Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten sowie personalisierte Medizin in Kombination mit neuen Technologien spielen dabei ebenfalls eine Rolle. Einige klinische Studien wurden bereits rein «fernbedient» durchgeführt oder beziehen Studienassistenten ein, welche die Patienten zu Hause besuchen und ihnen die Handhabung der Medikamente zeigen. Dieser neue patientenfreundliche Ansatz birgt aber neue Herausforderungen.

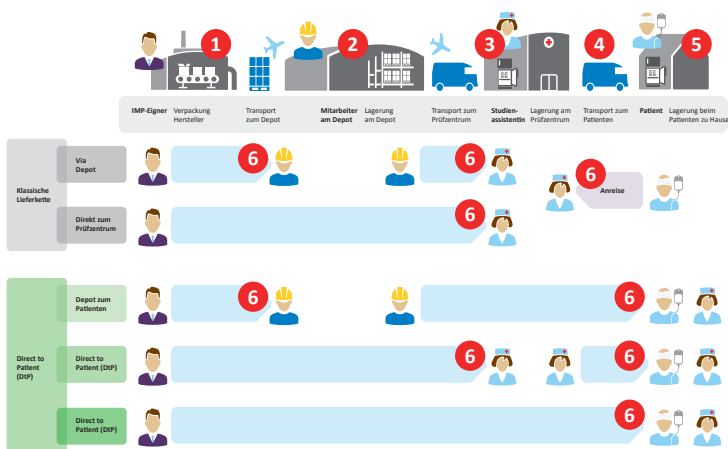
Fig. 1: Lieferketten von IMPs



Die Herausforderungen des Temperatur-Monitorings

Ganz egal, welche Variante einer klinischen Lieferkette gewählt wurde – die Herausforderung einer geschlossenen Kühlkette bleibt die gleiche. Während versucht wird, immer die angegebenen Lagerbedingungen einzuhalten, muss die TOS laufend nachgeführt werden. DTP stellt dabei besonders hohe Anforderungen an die «letzte Meile».

Herausforderungen in der Überwachung der «letzten Meile»



- 1 Die Verpackung muss GMP-Anforderungen genügen und sollte eigentlich nie ausserhalb der definierten Lagerbedingungen aufbewahrt werden. Basierend auf einer sauber dokumentierten Risikoanalyse ist es aber üblich, IMPs ausserhalb der definierten Lagerbedingungen zu verpacken – üblicherweise bei Raumtemperatur. Diese Zeitspanne muss aber im RSB berücksichtigt werden.
- 2 Die Lagerung im Depot muss GMP- und GDP-Anforderungen genügen. Falls während des Transports oder der Lagerung Temperaturabweichungen festgestellt wurden, stellt sich die Frage: Wie behalte ich den Überblick, welches Kit welchen Temperaturabweichungen ausgesetzt war?
- 3 Während des Transports oder der Lagerung im klinischen Zentrum: Wie wird die Temperatur überwacht und wie werden Temperaturabweichungen vom RSB für jedes einzelne, betroffene Kit abgezogen? Wie wird sichergestellt und dokumentiert, dass die Kits bei der Übergabe an den Patienten noch brauchbar sind?
- 4 Beim Transport zum Patienten (unabhängig davon, ob dieser durch einen LSP ausgeführt wird oder durch den Patienten selber): Wird die Temperatur überhaupt überwacht? Wurden die Risiken bewertet und in der Risikoanalyse für den Studienantrag beschrieben?

- 5 Während der Lagerung bei Patient zu Hause: Wird die Temperatur überwacht? Wurden die Risiken analysiert?
- 6 Und ganz am Ende der IMP-Lieferkette, bevor ein Prüfpräparat eingesetzt wird: Wie wissen Patient oder Studienassistent, dass dieses Produkt sicher verwendet werden kann? Wenn das Stabilitätsbudget aufgebraucht ist (Alarm): Wie wird dieser Umstand dokumentiert? Wer muss kontaktiert werden? Wie wird der Sponsor informiert?

Bereits in einer «klassischen Lieferkette» ist es schwierig, das RSB aktuell zu halten. Je mehr Übergabepunkte, desto höher sind Risiko und Komplexität: Es wird enorm schwierig, über die Temperaturabweichungen und das RSB Buch zu führen. Heute geschieht das oft manuell auf Papier oder auf Excel-Basis: Batch-Nachweis einstellen, geplante Temperaturabweichungen erfassen und zusätzlich ungeplante Temperaturabweichungen abziehen. Aber was geschieht, wenn ein Batch in der Lieferkette aufgeteilt wird? Dieser manuelle Prozess ist nicht nur zeitaufwendig und teuer, sondern auch sehr fragil und fehleranfällig, was dessen Qualität infrage stellt.

Ein Vorteil von DTP-Angeboten besteht in der Reduzierung der Übergabepunkte. Sei es durch den direkten Versand vom Depot zum Patienten nach Hause oder durch den Transport mittels geschulter Studienassistenten die sich um die Einhaltung der Transportbedingungen und Prozesse kümmern.

In diesem Zusammenhang gilt es auch, die neuen Datenschutzbestimmungen der EU (2016/679 GDPR) sowie dem US-Gesetz HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) zu beachten. Wenn Lieferungen direkt zum Patienten gelangen, müssen Name und Adresse dieser Personen bekannt sein und im entsprechenden System gespeichert werden. Wie wird das unter den geltenden Gesetzen und den GCP-Anforderungen gelöst? Es braucht die Zustimmung der Patienten, deren Daten zu speichern und an die notwendigen Stellen weiterzuleiten – zum Beispiel an den Kurierdienst oder Studienassistenten.

Der Einfluss von DTP auf das Temperatur-Monitoring

Was ist speziell daran, temperaturempfindliche IMPs zum Patienten zu transportieren und sie dort zu übergeben?

Verglichen mit normalen Vor-Ort- oder Depot-Lieferungen ist die durchschnittliche Grösse einer DTP-Lieferung naturgemäss sehr klein (zum Beispiel ein einzelnes Kit). Handelsübliche Datenlogger sind für die Überwachung von grösseren Paletten- oder Versandbox-Lieferungen ausgerichtet und nicht für die Überwachung von einzelnen Kits.

Wie kommt das IMP zum Patienten? Wird es durch Studienassistenten im klinischen Zentrum abgeholt und den Patienten gebracht? Oder holen Patienten das Medikament in einer nahegelegenen Apotheke selber ab? Oder wird das IMP mit einem Kurierdienst/LSP zum Patient gebracht? Ist das IMP schon beim Patient, wenn der Studienassistent einen Hausbesuch durchführt?

Bekommen Patienten die Sendung nach Hause geliefert, braucht es bei der Übergabe einen Datenlogger, der den Temperatur-Status (einschliesslich das RSB) dokumentiert. Die Verantwortlichkeit und der Prozess für die Aufzeichnung des Produkt-Status muss bei der Übergabe klar geregelt sein. Idealerweise ist der «Bote» auf diesen Prozess geschult. Diese Verantwortung sollte nicht beim Patient liegen, da sie in der Regel weder über Ausrüstung, Schulung noch über das Know-how zur Handhabung von temperaturempfindlichen Produkten verfügen. Patienten sind es sich nicht gewohnt, mit Datenloggern und Datenbanken umzugehen. Hinzu kommt, dass Patienten durch Krankheiten und Behinderungen beeinträchtigt sein können. Wenn ein Studienassistent in die Pflege vor Ort involviert ist, sollte er mit diesen Aufgaben betreut werden. Das Kit könnte so lange im Kühlschrank aufbewahrt werden, bis der Status dokumentiert ist.

Das Tool für die Dokumentation des Status sollte möglichst einfach und intuitiv bedienbar sein und Folgendes aufzeigen: Das IMP ist sicher zur Verwendung und verfügt noch über genügend RSB, um dem Patienten übergeben und zu Hause weiter gelagert zu werden. Es könnte eine Option sein, beim Patienten im Kühlschrank einen Min/Max-Thermometer anzubringen. Aber wie weiss man, ob

das Medikament beim Patienten ordnungsgemäss im Kühlschrank gelagert wird? Wer auch immer in den Prozess involviert ist – es sollte jedem Beteiligten möglich sein, ein Kit zu melden, das über kein RSB mehr verfügt. In solchen Fällen müsste sofort eine Nachlieferung erfolgen.

Im heutigen, elektronischen Zeitalter spielen IRT-Systeme (englisch: *Interactive Response Technology*) eine entscheidende Rolle beim Management und bei der Überwachung von Studien – einschliesslich Standort, Verfügbarkeit und Status von IMP's. Kann das IRT verwendet werden, um DTP-Lieferungen zu überwachen? Wie funktioniert das Update? Was kann vom Patienten erwartet werden?

Zwei Monitoring-Optionen

Temperaturen entlang der Lieferkette von IMPs bis zum Patienten (und sogar während der Lagerung daheim) zu überwachen ist wichtig, aber extrem anspruchsvoll. Mit zwei fundamental unterschiedlichen Herangehensweisen kann das RSB bewirtschaftet werden: «Messen und Zusammensetzen» vs. «Life-Time-/Kit-Level-Indikator». (Fig.2: Zwei Optionen der von Temperatur-Monitoring)

«Messen und Zusammensetzen»: Option A ist das, was die meisten Firmen heute tun – zumindest teilweise. Abhängig von der Studie und den jeweiligen Vereinbarungen mit CRO/CMOs, kann die Verantwortung für das Temperatur-Monitoring unterschiedlich verteilt sein. Lieferungen an Depots und direkt zum klinischen Zentrum werden normalerweise mit Temperatur-Datenloggern überwacht –

Fig. 2: Zwei Optionen von Temperatur-Monitoring

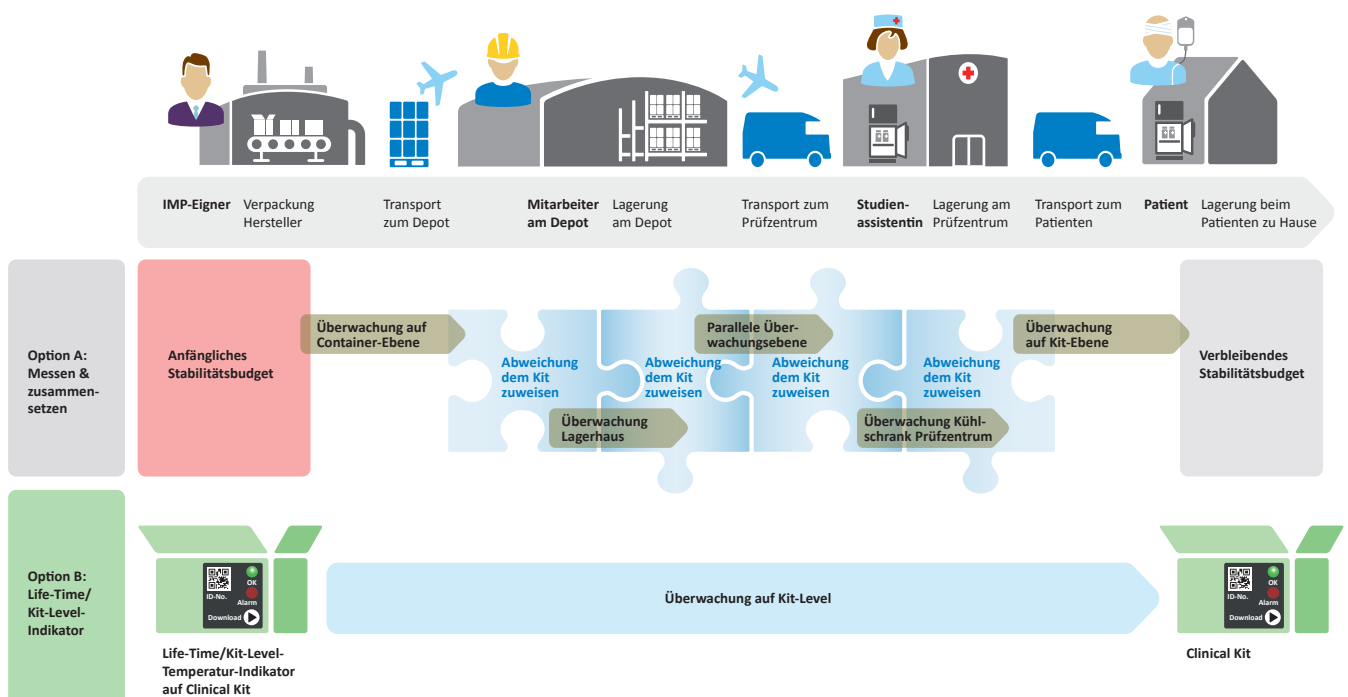
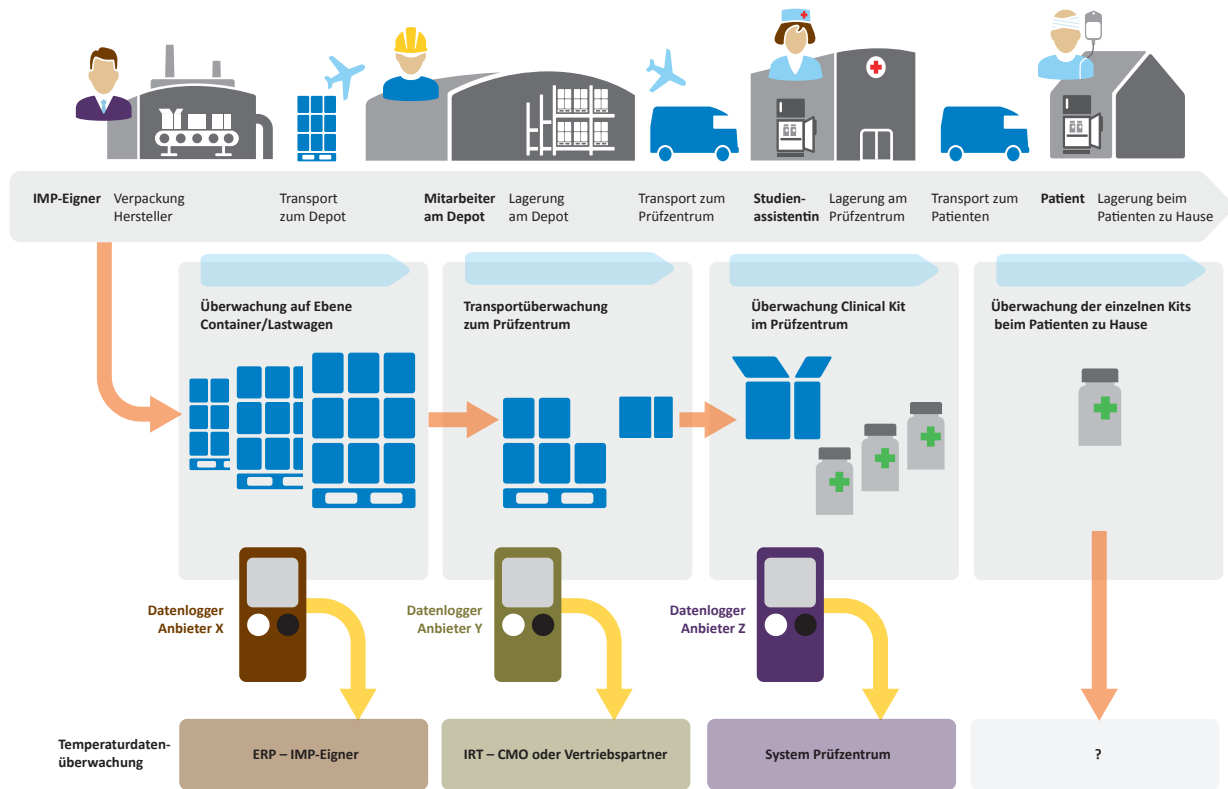


Fig. 3: Schwierigkeiten bei der Kombination von Temperaturdaten



zumindest so weit, bis das IMP dem klinischen Prüfzentrum (oder dem Patienten) übergeben wird. Aber wie werden die Puzzleteile zusammengesetzt?

Nehmen wir an, dass eine grosse Menge an Kits in mehreren grossen Containern zum Depot transportiert wurde. In einem dieser Container gab es während des Transports eine signifikante Temperaturabweichung. Nachdem die Produkte im Depot umgepackt und gemeinsam mit anderen IMPs zum klinischen Zentrum weitergeliefert wurden, kam es erneut zu einer Temperaturabweichung. Wie können diese beiden Abweichungen kombiniert werden? Auch wenn die Datenlogger der beiden Transporte vom gleichen Hersteller stammen: Ist die Information verfügbar, welches Kit in welchem Container war? Sind die zwei Temperaturkurven im gleichen System gespeichert? Heutzutage müssen Sponsoren mittels Papier- und Excel-Tabellen die verschiedenen Puzzleteile mühsam zusammentragen. (Fig. 3: Schwierigkeiten bei der Kombination von Temperaturdaten)

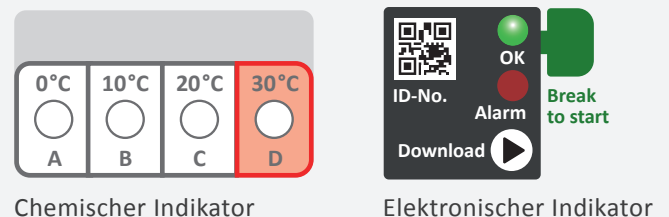
Ein «Life-Time-/Kit-Level-Indikator» (Option B) ist ein grundlegend anderer Ansatz, bei dem der ganze Lebenszyklus eines Medikaments abgedeckt wird. Jedes Kit wird mit einem individuellen Temperatur-Indikator ausgerüstet, der die Temperatur während des ganzen Lebenszyklus von der Verpackung und Etikettierung bis zur Verwendung beim Patienten zu Hause überwacht. Für einige der vorher

aufgeführten Logistikszenerarien von klinischen Studien (zum Beispiel DTP, aber auch die Lagerung beim Patienten zu Hause) kann diese Option einen wertvollen Beitrag zu einem lückenlosen Temperatur-Monitoring leisten.

Anforderungen an einen Kit-Level-Indikator

Temperaturen auf Kit-Ebene zu überwachen ist nicht neu. Seit über 20 Jahren werden in verschiedenen Industrien chemische Indikatoren verwendet, die auf Produktebene Temperaturen überwachen. Allerdings sind chemische Indikatoren für IMPs meist nicht präzise genug und schwer zu validieren; und daher nicht als GxP-konform angesehen.

Chemischer vs. elektronischer Indikator:



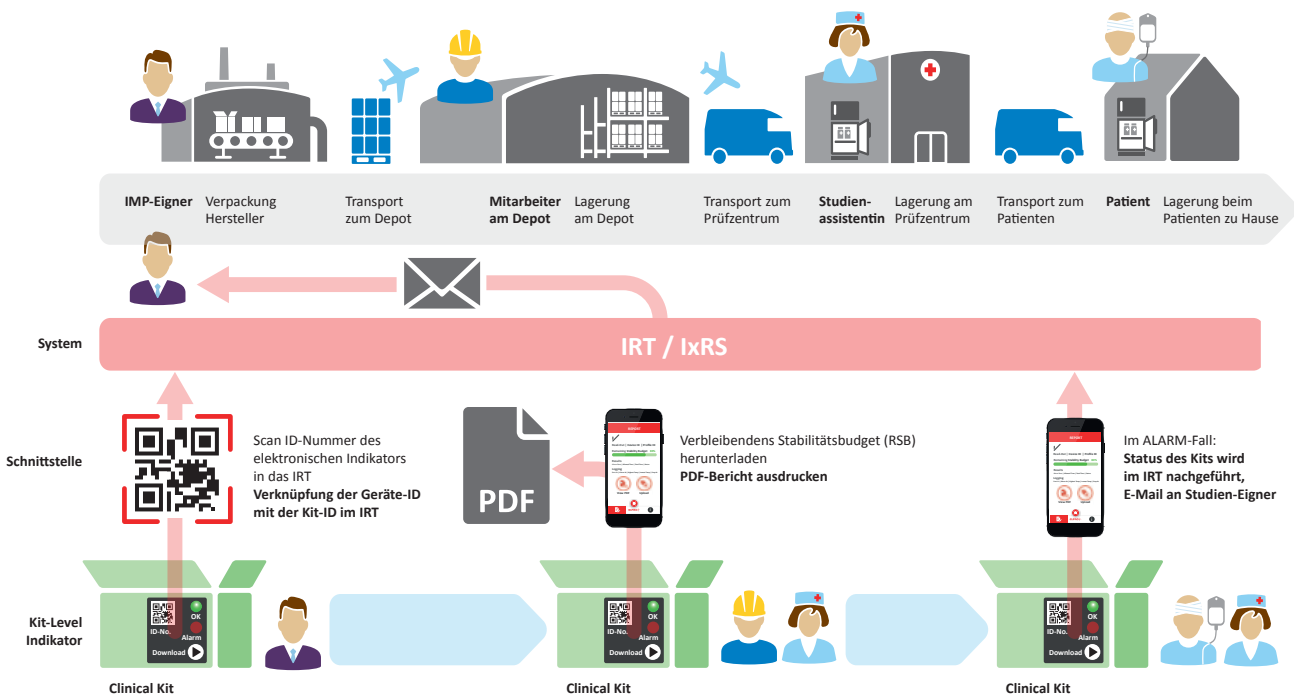
Was sind die Anforderungen an einen elektronischen Indikator auf Kit-Ebene?

- > Entwicklung und Produktion nach GAMP5®-Richtlinien² mit eindeutiger Identifikationsnummer zur Rückverfolgung
- > Tiefer Preis, denn Zehntausende von Kits sollen damit ausgerüstet werden (zum Beispiel < 5 EUR)
- > Dünn (< 3 mm) und klein genug für den Einsatz am Kit (< Kreditkartengröße)
- > Selbstklebende Rückseite für direktes Befestigen am Kit
- > Start der Temperaturüberwachung erfolgt eindeutig (klare Dokumentation) und einfach (ohne Hilfsmittel)
- > Batterielaufzeit deckt Lebenszyklus des klinischen Prüfpräparats ab (bis zu 4 Jahre)
- > Genauer und kalibrierter Temperatursensor (mit einem Kalibrierzertifikat, basierend auf einem nationalen Normal³)
- > Überwacht die Temperatur laufend und summiert die aufgelaufenen Temperaturabweichungen (respektive das RSB)
- > Auf Wunsch visuelle Anzeige des aktuellen Status (OK für Verwendung?) ohne zusätzliche Hilfsmittel, intuitiv und jederzeit zugänglich für alle Mitarbeiter im Gesundheitswesen und für den Patienten

- > Archiviert den Status elektronisch und schliesst dabei jegliche Manipulation aus
- > Ermöglicht einfaches Feedback an Sponsor durch den Studienassistenten/Patienten, falls das RSB aufgebraucht ist (ALARM)
- > Dokumentiert die Statistik (Dauer pro Temperaturzone, Höchst-/Tiefstwert) sowie Datum und Zeitstempel für die weitere Analyse durch den Sponsor

Alle diese Anforderungen mit einem Gerät zu erfüllen, ist nicht ganz einfach. Vor allem, weil einige Ansprüche in direkter Konkurrenz zueinander stehen (zum Beispiel extrem lange Laufzeit vs. klein und dünn). Der Wunschtraum wäre es, alles in einem gedruckten Etikett (Printed Electronics) zu vereinen. Leider ist diese Technologie heute (Stand 2019) noch nicht bereit, denn gedruckte Batterien liefern nur gerade ein paar Tage (und nicht Jahre) genügend Energie. Nichtsdestotrotz gibt es bereits heute Lösungen auf dem Markt, welche alle Anforderungen erfüllen. Aus der Perspektive des Temperatur-Monitorings können diese Lösungen einen wichtigen Beitrag leisten, die Lieferketten bis zum Patienten zu vereinfachen und gleichzeitig die Patientensicherheit zu steigern.

Fig. 4: Integration eines elektronischen Indikators mit einem IRT



² GAMP5® – das bekannte Regelwerk für die Entwicklung und Produktion elektronischer Ausrüstung und Software; gilt für Zulieferer der pharmazeutischen Industrie.

³ «Nationale Normale» sind staatlich definierte Eich-Standards/Behörden wie zum Beispiel NIST (USA), DAkkS (Deutschland), SAS (Schweiz) etc.

Die Rolle des IRT

IRT-Systeme führen die Randomisierung durch und sind für die Verwaltung der Prüfpräparate in klinischen Zentren zuständig. Diese Systeme kennen normalerweise den Status jedes Kits entlang der gesamten Lieferkette. Wenn ein Kit beschädigt wird oder sein gesamtes Stabilitätsbudget verloren hat, wird dieser Status im System geändert. Finden nun IRT-Systeme für DTP-Lieferungen Anwendung, entstehen neue Herausforderungen (aber auch Chancen):

- > Ist beim Patienten kein professionelles Personal verfügbar, muss der Übergabeprozess der Dokumente umso einfacher und sicherer sein und ins IRT eingebunden werden.
- > Der Status des Kits muss dem Sponsor zurückgemeldet werden.
- > Bei der Übergabe des Kits können Informationen über den Kit-Status an das IRT transferiert werden. Die Verfügbarkeit dieser Informationen und anderer Dokumente im IRT führen zur einer erhöhten Patientensicherheit und verbesserten Datenqualität der Studie. Zusätzlich können auch direkt Aktionen ausgeführt werden, wie zum Beispiel die Nachbestellung des nächsten Kits etc.
- > Bei der Rückgabe können die Kits ebenfalls ausgelesen und die TOS während Transport und Lagerung beim Patienten im IRT nachgeführt werden. Je nach Patient und Lagerung ist es nicht immer möglich, gebrauchte Kits gekühlt zu lagern und zurück zu transportieren. So könnten Abweichungen frühzeitig festgestellt werden. Das Auslesen könnte beispielsweise durch den Kurierdienst erfolgen, der das Medikament zum Depot zurückbringt.
- > Der Patient könnte auch aufgefordert werden, das Kit via Smartphone-App zu scannen, bevor er mit der Einnahme des Medikaments beginnt. Wenn nun das IRT darüber informiert wird, kann es (wie oben bereits beschrieben) Anweisungen geben oder im Falle eines Alarms sofort die Lieferung eines neuen Kits auslösen. So könnte sich die Befolgung der Protokolle und Prozesse verbessern und die Information darüber, ob und wann ein Patient mit der Einnahme/Verwendung des Prüfpräparats begonnen hat.
- > Bevor eine DTP-Lieferung ausgelöst wird, kann der Status ausgelesen und dokumentiert werden. Dadurch kann der Versand von Kits mit wenig RSB verhindert und die Patientensicherheit erhöht werden. Und weil es sich bei DTP-Lieferungen immer um sehr kleine Sendungen handelt, könnte diese Dokumentation auch eine ausreichende Qualitätssicherung darstellen und weitere Prüfungen unnötig machen.
- > Die Smartphone-App kann als erweitertes Gerät verwendet werden, um mit Patienten zu kommunizieren (ähnlich einem ePRO4-Gerät); zum Beispiel, dass eine Sendung für sie ausgelöst wurde, etc.

Wie bereits erwähnt, ist es wertvoll, dass das IRT den (Temperatur-)Status des Kits kennt. Um dies zu ermöglichen, muss die Geräte-ID des elektronischen Indikators mit der Kit-ID im IRT «verheiratet» werden. Wie die Illustration (Fig. 4: *Integration eines elektronischen Indikators mit einem IRT*) auf der vorigen Seite zeigt, könnte dies durch einen Scan der Datenmatrix bereits während des Verpackungsprozesses erfolgen. Sobald die Verlinkung zwischen Gerät und Kit besteht, lassen sich einfach und jederzeit Informationen austauschen und den Status im IRT nachführen – ganz ohne zusätzlichen administrativen Aufwand. Eine Smartphone-App ermöglicht es, jederzeit zusätzliche Sicherheitsüberprüfungen durchzuführen und die Information dem Studienteam zur Verfügung zu stellen.

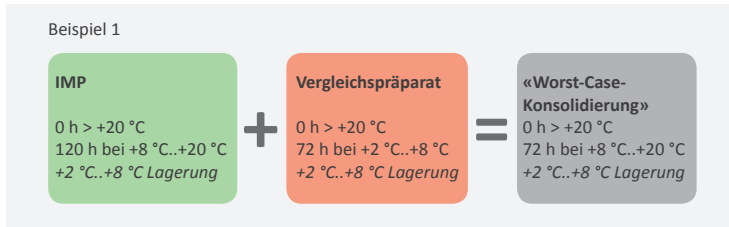
Hindernisse und Fragen

Bei der Verwendung eines Life-Time-/Kit-Level-Indikators ergeben sich Hindernisse und Fragen:

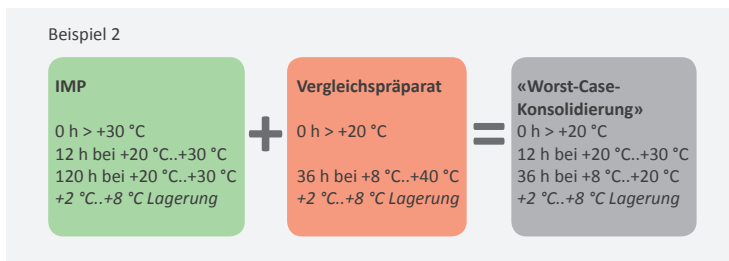
Hindernisse und Fragen	Empfehlung
Die Verpackung oder Form des Kits erlaubt es nicht, einen elektronischen Indikator anzubringen (zum Beispiel auf einer Flasche oder Spritze)	Verwendung einer Kennzeichnungsetikette (englisch: Flag Label), welche genügend Platz für Informationen und den Indikator bietet.
Zum Zeitpunkt der Verpackung ist das Stabilitätsbudget noch nicht (oder nur teilweise) bekannt oder es darf noch nicht verwendet werden.	Verwendung von strikten Alarmgrenzen (+2 °C..+8 °C). Im Falle eines Alarms kann so anhand der aufgezeichneten Abweichungsdauer die Beurteilung auch nachträglich manuell durchgeführt werden.
Der Patient hat keinen Zugang zu einem Smartphone.	Der Studienassistent könnte Administration und Download auf einem Hausbesuch durchführen.
In einer Doppelblindstudie hat ein Vergleichsmedikament ein anderes (oder unbekanntes) Stabilitätsbudget als das IMP.	Konsolidierung der beiden Stabilitätsbudgets nach dem Prinzip «grösster gemeinsamer Nenner» (was den «Worst-Case» darstellt) – siehe dazu das nachfolgende Beispiel (S. 10).

⁴ Ein «ePRO» (englisch: electronic patient-reported outcome) ist ein Patientenprotokoll, das mit elektronischen Methoden erfasst wird. ePRO-Methoden werden häufig in klinischen Studien verwendet und dienen der direkten Kommunikation mit dem Patienten über elektronische Fragebögen oder andere elektronische Hilfsmittel (Quelle: Wikipedia).

Beispiel einer «Worst-Case-Konsolidierung» von zwei Stabilitätsbudgets mit einer empfohlenen Lagerbedingung von +2 °C..+8 °C.



Im ersten Beispiel haben IMP und das Vergleichspräparat die gleichen Temperaturgrenzen zwischen +8 °C und +20 °C, aber eine unterschiedliche Anzahl an erlaubten Abweichungszeiten. Hier ist es einfach, den «Worst-Case» zu definieren: die tiefere Anzahl der erlaubten Abweichungsdauer (Stabilitätsbudget).



Im zweiten Beispiel hat das IMP drei Temperaturgrenzen bis maximal +30 °C, während das Vergleichspräparat über weniger Stunden, dafür aber über einen höheren Grenzwert (bis +40 °C) verfügt. Hier bildet man den grössten, gemeinsamen Nenner (Worst-Case), indem man die höchste Begrenzung vom IMP (0 h > +30 °C), den mittleren Bereich des IMP (12 h im Bereich von +20 °C..+30 °C) und die kleinere Anzahl Stunden vom Vergleichspräparat im unteren Bereich (36 h im Bereich von +8 °C..+20 °C) nimmt.

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren hat die Industrie die temperaturgeführten Massentransporte mit validierten Transportbehältnissen und ausgeklügelten Monitoring-Systemen perfektioniert. Aber in Zeiten, in denen Patienten gegenüber klinischen Studien immer kritischer eingestellt sind und gleichzeitig mehr Service verlangen, müssen neue Wege beschritten werden, um klinisches Prüfmaterial zum Patienten zu bringen. Die Patienten werden immer geübter im Umgang mit elektronischen Medien und so eröffnen sich dank dem Einsatz von modernen Technologien neue Wege für DTP-Lieferungen.

Die klinische Lieferkette ist lang und komplex. DTP-Lieferungen bringen neben zusätzlichen Herausforderungen auch neue Chancen für Sponsoren, klinische Zentren und nicht zuletzt für die Patienten mit sich. Bereits heute stehen Technologien zur Verfügung, um diese Herausforderungen zu bewältigen und aus den Vorteilen Nutzen zu ziehen – im Temperatur-Monitoring, bei mobilen Applikationen und bei der Integration ins IRT. Damit die Prozesse für die Benutzer sicher, effizient und so einfach wie möglich sind, braucht es intuitive Werkzeuge, klare SOPs (englisch: Standard Operating Procedure) und Training.

Über die Autoren

Hinweis: Die Beiträge der Autoren zu diesem Artikel basieren auf deren individuellen Erfahrungen und Fachwissen. Sie dürfen nicht als Meinungen oder Aussagen der Firmen ELPRO, Trial Brain, SimplyESW, Boehringer Ingelheim, Novartis oder NHS Greater Glasgow & Clyde zu diesem Thema verstanden werden.

Esther Sadler-Williams

Esther arbeitet in der Nähe von Manchester (UK) als Geschäftsführerin von SIMPLYESW (Clinical Trial Supply Training und Beratung). Davor war sie bei verschiedenen CROs tätig. Esther hat bereits verschiedene Artikel zum Thema «Direct-to-Patient» publiziert und kennt dessen Relevanz und Herausforderungen. esther@simplyesw.co.uk

Nimer Yusef

Nimer ist CEO bei Trial Brain, einer Beratungsfirma in Berlin, die spezialisiert ist auf IRT und die entsprechende Logistik. Nimer bietet Trainings an und kümmert sich um die IT-spezifischen Aspekte von klinischen Studien. Er kennt den Aufbau von IRT-Systemen und versteht, warum «Direct-to-Patient»-Sendungen aus System-Perspektive eine noch grössere Herausforderung darstellen. nimer.yusef@trial-brain.com

Gary Cunnington

Gary ist Global Head of Business Consultancy innerhalb der Clinical Trial Supply Unit von Boehringer Ingelheim. Als aktives Mitglied der «Clinical-Trials-Gemeinschaft» ist Gary Pionier im Einsatz von neuen Technologien und tritt regelmässig als Redner an Konferenzen auf. Vor seiner Zeit bei Boehringer Ingelheim arbeitete er für Wyeth und war viele Jahre als Berater tätig. gary.cunnington@boehringer-ingelheim.com

Samantha Carmichael

Samantha arbeitet als Lead Pharmacist R&D/Clinical Trials beim NHS Greater Glasgow and Clyde (UK National Health Services), wo sie oft als «Lead Sponsor Representatives» für nicht-kommerzielle Studien agiert. Sie bringt viele Jahre Erfahrung als Apothekerin mit und war unter anderem in Spitalapotheken und bei einer grossen internationalen Pharmafirma tätig. Samantha verfügt über Erfahrung und Wissen in den Prozessen und Realitäten an klinischen Prüfstellen. Als klinische Apothekerin begleitete sie Studien in den Bereichen Onkologie, Pflege und Anästhesie. Samantha.Carmichael@ggc.scot.nhs.uk

Rebecca Stanbrook

Rebecca arbeitet als Global Head Compliance and Regulatory Affairs Quality bei Novartis Pharma AG in Basel. Sie ist zuständig für die GxP-Compliance in den Bereichen Forschung, Entwicklung und Qualitätsmanagement. Sie wirkt mit bei der strategischen Ausrichtung von Novartis Pharma zur Gewährleistung der Patientensicherheit, öffentlichen Sicherheit sowie der Einhaltung von Gesetzen. Davor war Rebecca als Group Manager Inspections bei MHRA tätig. rebecca.stanbrook@novartis.com

Martin Peter

Martin arbeitet bei der Firma ELPRO in der Schweiz. Seit bald 20 Jahren ist er im Bereich der «Pharma-Kühlkette» tätig. Bevor er seinen Fokus auf die Temperaturüberwachung legte, fungierte er als Berater für eine Logistik-Firma. Martin kennt die Welt der temperaturgeführten Transporte und die Herausforderungen der Temperaturüberwachung. martin.peter@elpro.com

Referenzen und Quellen

Der Artikel ist eine Übersetzung aus dem englischen Original «A NEW APPROACH FOR TEMPERATURE MONITORING IN A CHANGING CLINICAL SUPPLY CHAIN ENVIRONMENT», erstmals erschienen am 6. März 2019 in Applied Clinical Trials appliedclinicaltrials.com/new-approach-temperature-monitoring-changing-clinical-supply-chain-environment

Establishing and Managing the Drug Product Stability Budget, von Erik J. van Asselt, PhD Rafik H. Bishara, Ph.D., veröffentlicht am 31. Juli 2015 in Pharmaceutical Outsourcing pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/178206-Establishing-and-Managing-the-Drug-Product-Stability-Budget/

Establishing and managing processes enabling delivery and returns of Investigational medicinal products (IMPs) to patient's homes, von Massimo Eli, Catherine Hall, Marianne Oth, PhD Adrian Peskett und Esther Sadler-Williams, veröffentlicht im November/Dezember 2014 in Pharmaceutical Engineering, Band 34, Nr. 6 ispe.gr.jp/ISPE/07_public/pdf/201512_en.pdf

Moving Toward Direct-to-Patient Models, von Agnes Shanley, veröffentlicht am 1. November 2017 im Biopharm International, Band 30, Ausgabe 11, Seiten 48–51 biopharminternational.com/moving-toward-direct-patient-models-0

The Growth of Direct-to-Patient Trials, von Michael Sweeney, Stuart Redding, veröffentlicht am 1. Oktober 2016 im Applied Clinical Trials Band 25, Ausgabe 10 appliedclinicaltrials.com/growth-direct-patient-trials

Patient perceptions of IMPs: an international perspective von Esther Sadler-Williams Lynn Wang, Samantha Carmichael und Paula McSkimming, veröffentlicht in Pharmaceutical Engineering 2016 (36) Nummer 3, Mai/Juni Seiten 50–58 ispe.org/pharmaceutical-engineering



Lernen Sie den neuen LIBERO ITS Indikator kennen

Kleiner, langlebiger, intelligenter, günstiger: Lernen Sie unsere neuste Innovation kennen. LIBERO ITS ist der weltweit erste Multilevel-Indikator, der Daten direkt via Smartphone-App ausliest und Statistiken sowie Berichte auf Box-Ebene liefert. Zudem garantiert er eine lückenlose Temperaturaufzeichnung und berechnet mit nur einem Knopfdruck das Stabilitätsbudget.

Alle Details gibts auf elpro.com/liberoits