

# pharmazeutische medizin 2



## ZUR SACHE

„Transparenz schafft Vertrauen!“ – oder:  
„Transparenz statt Vertrauen?“

## BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

Companion Diagnostics:  
Chance zur verlängerten  
Marktexklusivität des Wirkstoffs

## ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Successful CRO Oversight:  
Mission Impossible?



**DGPharMed**

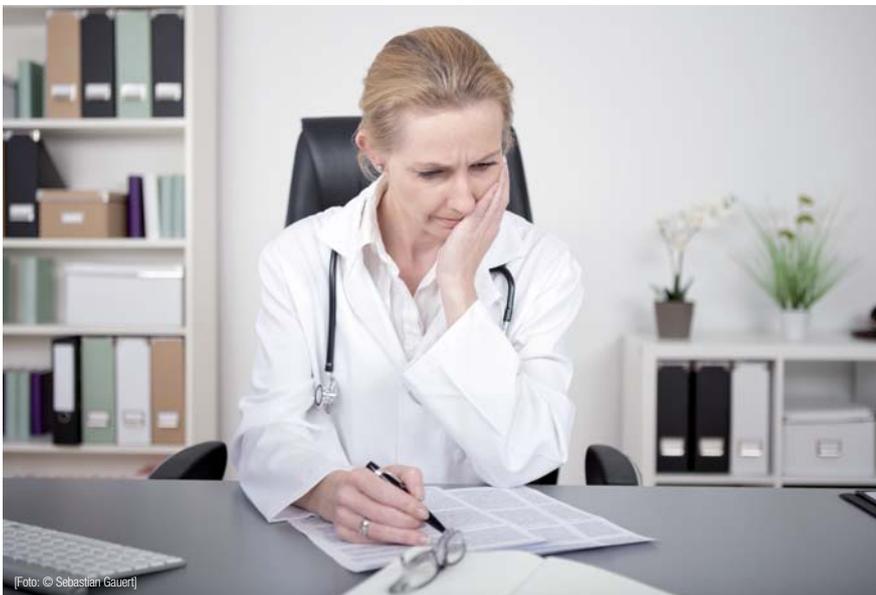
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

Unterstützung des potenziellen Prüfers bei der effektiven und effizienten Potenzialanalyse

# Feasibility – ein Schnell-Check für Prüfer (Teil 2)

Die Auswahl geeigneter Prüfstellen steht am Beginn einer klinischen Prüfung. Für den Sponsor steht meist die Frage nach der Zahl der Studienpatienten, die der Prüfer in die Studie einbringen kann, im Mittelpunkt. Dabei täuscht sich über die Hälfte der Prüfstellen in der Einschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit und rekrutiert nicht die von ihnen geschätzte Patientenzahl [1]. Wie in dem aktuellen Fall der Krebsstudie „PREFERE“ (siehe Fallbeispiele weiter unten) geschehen, schließt sogar ein Drittel der Prüfstellen gar keinen Patienten ein und kann dadurch einen Studienabbruch hervorrufen [10]. Inzwischen gibt es Tools für die Planung [11] [12] und eine Reihe von Ansatzpunkten, die potenzielle Prüfer beachten können, um eine genauere Einschätzung der Leistungsfähigkeit zu treffen.

| Dipl.-Psych. Petra Kammerer, Kompetenz in der Klifo-Praxis, Berlin



## Wie gehen Prüfstellen mit der Anfrage eines Sponsors um?

Wie potenzielle Prüfer die Machbarkeit einer Studie in ihrer Einrichtung prüfen, ist nicht vorgeschrieben. Wie Prüfer mit der Anfrage eines Sponsors in der Praxis umgehen, wollten die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Clinical Operations“ der Deutschen Gesellschaft für Gute Forschungspraxis

(DGGF) [13] wissen. Ziel des Erfahrungsaustauschs war es, das gemeinsame Wissen von Sponsoren und Contract Research Organizations (CRO) über Feasibility und Rekrutierung zusammenzubringen und über „Worst“ bzw. „Best Practices“ zu reflektieren. Aus dem Vergleich der Vorgehensweisen sollten Ansatzpunkte für eine Optimierung des Vorgehens, insbesondere des Besuchs vor Ort sowie

der Feasibility-Fragebogen gewonnen werden.

Im Vorfeld wurden die AG-Mitglieder gebeten, die von ihnen betreuten Prüfstellen über ihr Vorgehen bei der Feasibility zu interviewen. Wie kommen die Antworten auf die Fragen im Feasibility-Fragebogen zustande? Wie kommt ein Prüfer auf die dort genannte Patientenzahl? Wie nutzt der potenzielle Auftraggeber (Sponsor) und der Auftragnehmer (Prüfer) die Zeit beim Pre-Study-Visit, dem Besuch vor Ort? Wie können Sponsoren die Angaben der Prüfstelle validieren? Und, nicht zuletzt, welcher Aufwand für die Feasibility ist der Prüfstelle zu diesem Zeitpunkt zumutbar? Dabei galt es auch, eine Einschätzung der Prüfstellen über die Effektivität und Effizienz der Feasibility und des Site Assessments, wie es von den Sponsoren und CROs durchgeführt wird, zu erhalten.

## Was Prüfer im Vorfeld interessiert

Die Durchführung einer klinischen Studie beansprucht vor allem die Personalkapazität an der Prüfstelle und verursacht so Kosten. Daher ist es nicht

erstaunlich, dass den Prüfer – neben Informationen über die Prüfsubstanz – vor allem das Honorar pro Patient interessiert, mit dem er bzw. seine Einrichtung rechnen kann. Doch ein auf den ersten Blick hoher Betrag kann täuschen. Wie sagte einmal ein Prüfer in einem Seminar „Bei 5.000,00 Euro für einen Patienten denke ich nicht länger nach!“ Doch dieser Betrag sagt nichts darüber aus, ob die zu erwartenden Einnahmen (das Honorar pro eingeschlossenem Patient) den voraussichtlichen Aufwand für die logistische Vorbereitung der Studie, das Screening und die Behandlung der Studienteilnehmer tatsächlich decken. Um den Aufwand eines Prüfplans realistisch einzuschätzen, erhalten Prüfstellen oft wenig Informationen [7] [8]. Der Aufwand, den eine Prüfstelle für eine klinische Prüfung betreiben muss, hängt nicht zuletzt von der Größe des aktivierbaren Patientenpotenzials ab.

PREFERE Fallbeispiel 1 • „PREFERE – Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation

von vier Behandlungsmodalitäten bei Prostatakarzinom mit niedrigem und ‚frühem intermediären‘ Risiko“ [www.prefere.de] soll die Frage klären: Welches ist die beste und sicherste Behandlung gegen Prostatakrebs in einem frühen Stadium? In einem einzigartigen Design sollen vier Behandlungsalternativen miteinander verglichen werden. Das Potenzial an Patienten scheint vor Studienbeginn immens: 67.000 Männer erkranken im Jahr daran. Ein Netzwerk von Studienzentren und niedergelassenen Urologen sollten innerhalb von vier Jahren bis zu 7.600 Patienten einschließen.

### Welchen Wert geben Prüfer ihrer Machbarkeitsanalyse?

Selbst wenn die Interviews im Vorfeld aufgrund der Teilnehmerzahl nur exemplarischen Charakter haben, legen die Ergebnisse nahe, dass die Mehrzahl der Feasibility-Fragebögen nicht vom Prüfer bearbeitet werden, an den der Fragebogen adressiert ist. Geleitet von der Vorstellung „Mal schnell einen Fragebogen ausfüllen – das kann doch

jeder“ wird die Bearbeitung an Mitarbeiter delegiert.

Eine Studienanfrage ist tatsächlich noch kein Vertragsangebot. Manche Studien werden zwar geplant, aber später vom Sponsor abgesagt. Der Zeitaufwand für die Bearbeitung einer Anfrage inklusive der Darstellung des Patientenpotenzials wird einer Prüfstelle in der Regel nicht vergütet [15]. Aus Sicht der Einrichtungen ist es demnach erforderlich, effizient vorzugehen, zumal die zahlreichen Fragen nicht auf das Zentrum und oft nicht einmal auf eine spezifische Studie ausgerichtet sind.

– Der Prüfer befasst sich vor dem Pre-study-Visit kaum mit der Studie. Daher erreichen die Fragen im Fragebogen ihn nicht, die ihn auf Risiken des Studiendesigns aufmerksam machen können. Auch der Kontakt vor Ort (Pre-Study-Besuch) mit dem Sponsor ist zeitlich sehr begrenzt und von der Vorstellung des Prüfplans dominiert. Es ist daher davon auszugehen,

ANZEIGE

www.proDERM.de

proDERM   
WHERE EXPERTS ARE COMMITTED.

*Looking for real  
innovation in  
dermatological trials?*

#### INDEPENDENT CONTRACT RESEARCH

DERMATOLOGY | OPHTHALMOLOGY | ALLERGOLOGY | ORAL CARE

#### APPROACH

CUSTOMIZED SOLUTIONS

#### STUDY TYPES

TOLERANCE, BIOEQUIVALENCE,  
PROOF OF CONCEPT

#### EQUIPMENT

INNOVATIVE & VALIDATED

#### RECRUITING

EXTENSIVE PATIENT DATABASE

#### CLINICAL IMAGING

CORE LAB, DEDICATED SYSTEMS,  
AUTOMATED ANALYSIS

#### SITE MANAGEMENT

MULTICENTER TRIALS

### Feasibility nicht auf dem Lehrplan

Die curriculare Fortbildung [14] der Bundesärztekammer soll Prüfern die erforderlichen ethischen und rechtlichen Grundlagen sowie Fertigkeiten für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfungen mit Studienteilnehmern (gesunden Probanden und/oder Patienten) vermitteln. Dabei machen jedoch die erfolgskritischen Aufgaben „Rekrutierung, Screening und Einschluss“ gerade einmal 1,5 Unterrichtseinheiten von insgesamt 16 Unterrichtseinheiten aus. Die Analyse der Machbarkeit, das von Ärzten und Forschern wenig geachtete Kapazitätsmanagement [4] fehlt.

Wie ein Prüfer vorgehen kann, um herauszufinden, ob seine Einrichtung ein spezielles Studienprojekt innerhalb des geplanten Zeitraums mit einer definierten Patientenzahl tatsächlich leisten kann (= die Machbarkeit einer Studie zu prüfen), muss bislang jeder Arzt selbst herausfinden: „learning by doing“.

– dass die Risiken für die Studiendurchführung vor Studienbeginn eher nicht in den Blick genommen werden.

– Gerade wenn beide Partner – Sponsor/CRO und Prüfer – sich bereits kennen, findet eine tiefer gehende Prüfung der aktuellen Leistungsfähigkeit für eine spezielle Studie zu meist nicht statt. Vor allem bei einem potenziellen Prüfer, der als „Key Opinion Leader“ (KOL) eingeschätzt wird, scheint eine Feasibility eher Formsache zu sein. Eine KOL-Prüfstelle braucht noch nicht einmal vergangene Erfolge, wie z.B. erreichte

Rekrutierungszahlen, nachzuweisen [9], um sich für eine Studie zu qualifizieren.

– „Bauchgefühl“ – das ist die Strategie, mit der die Mehrzahl der Prüfer die Frage nach der Zahl der voraussichtlich rekrutierbaren Patienten beantwortet. Dahinter steht wenig mehr als die eigene Einschätzung bzw. die Einschätzung der Arztkollegen in der Morgenbesprechung. Eine systematische Prüfung retrospektiver Daten von Patienten bzw. vor allem ihrer aktuellen Teilnahmebereitschaft findet schon allein aus Zeitgründen



[Foto: © Pressmaster]

selten statt. Wenn die Zahl nicht erreicht wird, erwachsen einem Prüfer daraus in der Regel keine Nachteile. Ohne Leistungsdruck oder Sanktionen befürchten zu müssen, kann ein Prüfer nach wie vor „probieren, was möglich ist“. Ausnahme: Spezialisierte Prüfzentren, die Patienten ausschließlich im Rahmen von klinischen Prüfungen behandeln und sich der Erfüllung der Studienanforderungen widmen können – sie sind vertraglich an eine definierte Qualität und auch Patientenzahl gebunden.

### Schnell-Check statt Bauchgefühl: Ein definierter Analyseprozess

Die PREFERE-Studie ist ein Beispiel dafür, dass Rekrutierungsprobleme auch bei nicht von der Industrie gesponserten Studien auftreten. Aufgrund der oberflächlichen Prüfung vor Studienbeginn schaffen es auch viele Prüfer-initiierte Studien (Investigator Initiated Trials – IITs) nicht, die benötigte Patientenzahl zu rekrutieren. Die interessante Fragestellung und/oder die innovative Substanz stehen bei der schnellen Entscheidung des Prüfers zur Teilnahme an der Prüfung im Vordergrund und führen zu einer überoptimistischen Haltung. Schwierigkeiten bei der Durchführung werden nicht rechtzeitig aufgedeckt, sodass auch Gegenmaßnahmen erst (zu) spät getroffen werden können.

Unter welchen Bedingungen würden Prüfer ihre Haltung ändern und einer Machbarkeitsanalyse im Frühstadium Wert beimessen? Da eine (möglichst kurze) Bearbeitungszeit eine zentrale Rolle spielt, darf ein definierter Prozess, der das Bauchgefühl ersetzen soll, nicht zu aufwendig sein. Er sollte zudem an bewährten Praktiken und Routinen ansetzen, um von dem vorhandenen Personal mit den entsprechenden Kompetenzen umgesetzt zu werden. Um zu besseren Ergebnissen zu führen, muss ein Schnell-Check aber auch darüber hinausgehen und die Schwachstellen der Bauchgefühl-Technik überwinden.

Nachfolgend werden Ansatzpunkte für ein optimiertes Umgehen mit Studienanfragen an der Prüfstelle vorgestellt im Sinne eines Schnell-Checks.

Ziel dieses Schnell-Checks ist es, auf der Grundlage einer definierten Informationssammlung an der Prüfstelle die für beide Partner wichtige Aussage über das Patientenpotenzial zu ermöglichen. Diese Prozessschritte sollen auf jede Studienanfrage angewendet werden – unabhängig von dem Bekanntheitsgrad mit dem Sponsor –, weil jeder Prüfplan seine eigenen Herausforderungen in sich birgt.

### **Effizient: Feasibility-Kompetenz bündeln**

Wenn sich viele Mitarbeiter der Einrichtung mit Fragebogen und Feasibility befassen, kann Erfahrungswissen nur langsam entstehen. Um schnell Feasibility-Kompetenz aufzubauen, sollte eine Person ausgebildet und beauftragt sein, Feasibility-Fragebögen der Sponsoren und CROs zu bearbeiten. Eine (sogenannte) Feasibility-Beauftragte als zentrale

Stelle kann eine Wissensdatenbank (bzw. einen Ordner in der Vorstufe) anlegen.

Diese Aufgabe verlangt vor allem Erfahrung in der Ressourcenplanung, Erfahrung mit den Routinen der Einrichtung und der Prozessgestaltung sowie mit dem Aufbau von kooperativen Beziehungen. Daher ist es durchaus sinnvoll, eine eventuell entstandene Begeisterung für die wissenschaftliche Fragestellung bzw. die innovative Prüfsubstanz (des potenziellen Prüfers) von der Frage der Umsetzbarkeit des Studiendesigns zu trennen. Ein Studienkoordinator, der die Logistik der Studien organisiert und den Ablauf von Patientenvisiten plant, kann auch die Reibungspunkte der Studie mit den Routinen der Einrichtung erkennen.

Mit seiner Erfahrung kann die Mehrzahl der immer wiederkehrenden Fragen nach Erfahrung, Ausbildung des Personals, Ausstattung und Ethik-Kommission rasch und ohne

Nachfragen beantwortet werden. Die bzw. der Feasibility-Beauftragte kann als Ansprechpartner für Rückfragen benannt werden und die für Sponsoren wichtige Erreichbarkeit gewährleisten.

Die bzw. der Feasibility-Beauftragte kann die Lebensläufe aller infrage kommenden Mitarbeiter inklusive deren Trainingszertifikate und Publikationslisten einsammeln und dafür sorgen, dass sie regelmäßig (z.B. zweimal im Jahr) aktualisiert werden.

Ideal ist es, wenn die bzw. der Feasibility-Beauftragte auch die studienrelevanten Kompetenzen der Mitarbeiter bzw. Kollegen (u.a. Patientenaufklärung, Dokumentation, Serious Adverse Event/SAE-Prozess) und vor allem ihre Vorlieben und Interessen kennt. So können engagierte Teams zusammengestellt werden. Mit diesem Wissen fallen auch Studien, die den Kompetenzen und Vorlieben nicht entsprechen (und

ANZEIGE

**ANFOMED** Full-Service CRO

flexibel  
erfahren  
zuverlässig  
preiswert

seit 1977

für klinische und  
nichtinterventionelle  
Studien

ANFOMED GmbH, D-91096 Möhrendorf  
Tel.: +49 9133 7762 0, info@anfomed.de

[www.anfomed.de](http://www.anfomed.de)

daher Schwierigkeiten bei der Durchführung erwarten lassen), schnell auf. Der Vorteil ist: Sind die Mitarbeiter einer Einrichtung an einer Studie interessiert, können auch anspruchsvolle Studien mit Engagement gemeistert werden.

### Effektiv: Technik für die Ermittlung des Rekrutierungspotenzials

Eine der zentralen Fragen eines Sponsors bzw. einer CRO ist die Anzahl der Patienten, die eine Prüfstelle voraussichtlich einbringen kann. Prüfstellen sind es inzwischen gewohnt, dass entsprechend der Good Clinical Practice (GCP) Bestimmungen (ICH-GCP 4.2.1) auch Daten verlangt werden, welche die voraussichtlich erreichbare Zahl unterstützen. Dabei spielt nicht nur die Grundgesamtheit der an einer Einrichtung bekannten Patienten in der Indikation eine Rolle. Erfahrene Prüfer wissen, dass sie nicht einfach Patienten, die ihnen geeignet erscheinen, rekrutieren können, sondern sich nach dem Prüfplan richten müssen. Dies ist die Stelle, an der sich Prüfer mit der Bauchgefühl-Technik leicht täuschen lassen – denn jedes im Prüfplan benannte Ein- und Ausschlusskriterium vermindert die Zahl der für die Studie geeigneten Patienten.

PREFERE Fallbeispiel 2 • Bereits vor dem Startschuss für diese PREFERE Studie wurden zahlreiche Bedenken gegen die Studiendurch-

führung laut. Das anspruchsvolle Rekrutierungsziel wurde dadurch nicht beeinflusst. Bei der Rekrutierung wurde u.a. unterschätzt, dass die Aufnahme in die PREFERE Studie vor allem von einem Einschlusskriterium abhängt: dem PSA-Wert. Die Ermittlung des PSA wird von den Krankenkassen nicht finanziert und muss als IGeL-Leistung von einem Patienten gewünscht werden. Damit wird die Zahl der Studienpatienten erheblich beschränkt, nämlich auf diejenigen Patienten, die diese individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten bekommen (1. Reduktion) und sich von der Sinnhaftigkeit dieser Maßnahme überzeugen lassen (2. Reduktion).

Bei der Identifikation von potenziellen Studienpatienten verwenden Prüfstellen verschiedene Techniken (siehe nachfolgend). Jede Technik basiert auf speziellen Voraussetzungen, wie u.a. Kompetenz und Zeit des Personals. Eine zutreffende Prognose des Patientenpotenzials in der Prüfstelle erfordert die Wahl der geeigneten Technik und entsprechend den Aufbau der notwendigen Infrastruktur.

**Technik I – Manuelle Sichtung** • Die Akten der Patienten mit der Grunderkrankung gemäß der Studienanfrage werden aus dem Archiv geholt und manuell geprüft. Dabei wird festgestellt, welche für die Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien relevanten Patientendaten (z.B. zu anderen Krankheiten bzw. zur Begleitmedikation) im Rahmen der Patientenversorgung nicht erfasst wurden. Die Aussage des potenziellen Prüfers kann sich demnach nur auf diejenigen Ein- und Ausschlusskriterien stützen, für die entsprechende Patientendaten erfasst sind.

Darüber hinaus muss beachtet werden, dass diese Technik nur Daten über Patienten liefert, die im Betrachtungszeitraum Kontakt mit der Einrichtung hatten. Ob sie inzwischen bei einer anderen Einrichtung in Behandlung sind bzw. von der

Prüfstelle aktiviert werden können, bleibt bei dieser und der nächsten Technik offen.

**Technik II – Die Datenbank-Recherche** • Schneller geht die Suche nach passenden Patienten mit der elektronischen Recherche in einer Patientendatenbank. Wenn die Einrichtung darüber und über entsprechende Software verfügt sowie über Personal, das die Suche programmieren kann, spart diese Variante dem Personal viel Zeit. Sie kann jedoch nur angewendet werden, wenn der ICD-Code der gesuchten Grunderkrankung bekannt, im EDV-System dokumentiert und entsprechend kodiert ist. Weitere Suchkriterien (Ein- und Ausschlusskriterien) müssen ebenfalls kodiert sein. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, ist dies ein Zeichen dafür, dass sich die Einrichtung langfristig auf die Durchführung klinischer Prüfungen eingestellt hat und die Dokumentation der Patientendaten schon vor einer speziellen Studienanfrage entsprechend plant und durchführt.

**Technik III – Das Bauchgefühl** • Weil beide Wege der retrospektiven Informationsgewinnung Zeit und auch spezielle Kompetenzen beanspruchen, nehmen Prüfstellen oft eine Abkürzung und ziehen die Rekrutierungsrate aus anderen, aus ihrer Sicht vergleichbaren, Studien als Schätzwert heran. Dabei wird oft übersehen, dass die Bedingungen für den vergangenen Erfolg (wie z.B. Teamzusammenstellung, Studiendesign und vor allem Patientennutzen) in ihren Details nicht mehr gegeben sind.

PREFERE Fallbeispiel 3 • Alle drei Techniken liefern keine Informationen über die Teilnahmebereitschaft der potenziellen Studienpatienten. Auch wenn ein Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, muss er seine Teilnahme nach einer entsprechenden Aufklärung über die ihm zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen zustimmen. Bei PREFERE wurde von einer Zustimmungquote von 25 Prozent ausgegangen – 1 von 4 geeigneten Patienten sollte sich zur Teilnahme bereit erklären. Die tatsächliche Teilnahmebereitschaft liegt allerdings weit darunter. Dafür verantwortlich ist u.a., dass die Planer die Attraktivität der Studie für Patienten anders eingeschätzt hatten.

**Technik IV – Prospektive Patientenzählung** • Die Teilnahmebereitschaft kann mit der folgenden Technik besser



[Foto: © Gortza]

erfasst werden: Die Patienten, die sich in den nächsten Tagen oder Wochen mit der relevanten Grunderkrankung in der Sprechstunde vorstellen, werden nach ihrer Eignung geprüft und über ihre Teilnahmebereitschaft befragt. Diese Technik erlaubt eine aktuelle und oft ernüchternde Einschätzung des aktuellen Potenzials an Patienten für das jeweilige Studiendesign. Manche Sponsoren stellen dafür spezielle Formulare („Pre-Screening-Log“) zur Verfügung. Sie zu verwenden ist zeitintensiv. Die Prüfstelle investiert damit allerdings Zeit, ohne bereits einen Vertrag und damit eine Vereinbarung über eine finanzielle Kompensation abgeschlossen zu haben.

#### Technik V – Aktive Rekrutierung •

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, Patienten zu gewinnen, die in einer Einrichtung bzw. in einem spezialisierten Prüfzentrum bisher nicht bekannt sind. Mit der Genehmigung durch die Ethik-Kommission kann Information über eine Studie via Internet oder über andere Medien verbreitet werden. Spezialisierte Prüfzentren, die immer wieder Patienten in neuen Indikationen finden müssen, warten mit diesen Überlegungen nicht bis zur Rekrutierung – sie beginnen damit bereits bei der Machbarkeitsanalyse. Um die daraus entstehenden Kontakte zu bewältigen und tatsächlich geeignete Patienten herauszufiltern, verfügen sie über die entsprechende Ausstattung – das Know-how und die Tools. Andere Prüfer, die vor allem in der Patientenversorgung tätig sind, sind sich oft über den Aufwand, der mit dieser Art der aktiven Rekrutierung einhergeht, nicht im Klaren.

**PREFERE Fallbeispiel 4 •** Immer wieder verlassen sich Prüfer für die Rekrutierung auf ihre Kollegen-Netzwerke: sogenannte Zuweiser sollen ihre Patienten über die Studie informieren und an das Studienzentrum überweisen. Bei PREFERE waren es niedergelassene Urologen, die geeignete Patienten über die Studie informieren und an ein Studienzentrum überweisen sollten. Ihr Aufwand sollte „sogar“ mit einem Betrag in Höhe von 300 Euro für jeden rekrutierten Patienten honoriert werden. Doch diese Strategie ging nicht auf. Einer der Gründe lag im erklärungsbedürftigen Studiendesign, das dem Facharzt mindestens eine halbe Stunde Zeit für die Aufklärung abverlangte und mit Praxisroutinen nicht kompatibel war. Speziell für Patienten



erstellte Informationsmaterialien (wie z.B. ein Video) konnten die erhoffte Wirkung nicht entfalten.

### Risikomanagement von Anfang an

Risiken sind Ereignisse, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit negative Auswirkungen auf den Erfolg der Studie haben können. Wenn Risiken rechtzeitig identifiziert werden, können Gegenmaßnahmen definiert und eingeleitet werden.

Bei Vertrautheit mit den Bedingungen an einer Prüfstelle können Risiken ganz einfach ausgemacht werden. Geleitet von einer Haltung des pessimistischen Realismus kann sich die bzw. der Feasibility-Beauftragte schon beim ersten Durchlesen der verfügbaren Informationen eine Liste mit den vorhersehbaren Schwierigkeiten des Projekts machen. Hilfreiche Leitfragen können sein:

- Was würde mir und/oder meinen Kollegen wahrscheinlich Bauchschmerzen machen, wenn ich es einem Patienten erklären müsste?
- Welche Studienmaßnahmen sind neu für uns und entsprechen vermutlich nicht unseren Routinen?
- Wenn die Studie bei uns nicht läuft, was wäre wohl der wahrscheinlichste Grund?

**PREFERE Fallbeispiel 5 •** In der Aufklärung soll vom zuweisenden Urologen die Herausforderung gemeistert werden, trotz der eigenen Präferenz gleich vier Behandlungsalternativen als gleichwertig darzustellen. Daher wird die Aufklärung vermutlich

zwischen einer halben und einer dreiviertel Stunde in Anspruch nehmen. Etc. etc.

Wenn die Risiken bedacht wurden, können auch die Vorteile und der Nutzen der Studie gewürdigt werden. Diese Reihenfolge bei der Feasibility-Prüfung gewährleistet eher, dass Begeisterung und (Über-)Optimismus nicht die Überhand gewinnen und den Blick auf die Risiken verdecken. Die bzw. der Feasibility-Beauftragte kann eine zweite Liste mit den vermuteten Vorteilen und dem Nutzen erstellen, insbesondere für die Patienten, aber auch für die Mitarbeiter/die Einrichtung. Leitfragen können z.B. sein:

- Gibt es KollegInnen, zu deren Kompetenzen und Vorlieben diese Studie passt?
- Was springt für die Patienten und ihre Angehörigen durch ihre Teilnahme heraus? Welches Problem löst die Studie?

**PREFERE Fallbeispiel 6 •** Für PREFERE spricht aus Sicht des Studienleiters, dass es „eine Weltklassestudie“ mit einem einzigartigen Design ist. Das mag für einen Arzt ein Beweggrund für seine Teilnahme sein. „Patienten wollen nicht die Wissenschaft voranbringen, sondern im Kampf gegen ihre Krankheit möglichst gut vorankommen“, sagten dagegen andere. Sie scheinen recht zu behalten. Der Zusatznutzen „Zweitbegutachtung des Tumors“ und „Qualitätskontrolle der jeweiligen Therapie“ motiviert Patienten nicht im vermuteten Umfang zu einer Zustimmung.

In einem weiteren Schritt kann die bzw. der Feasibility-Beauftragte ihre bzw. seine eigene Einschätzung validieren und KollegInnen und MitarbeiterInnen nach ihrer Einschätzung be-

züglich ehemaliger und potenzieller Patienten befragen (= Bedenken, Nutzen). So entsteht ein erster Eindruck von den Einflussfaktoren auf die Rekrutierung sowie den damit verbundenen Aufwand.

### Wie viel Aufwand ist mit der angebotenen Studie verbunden?

Auch die Auswahl und das Screening eines vorhandenen großen Patientenzugangs (z.B. in der Sprechstunde) erfordert Personalkapazität. Klinische Prüfungen bedeuten für eine Prüfstelle nicht nur Einnahmen, sondern eben auch Ausgaben, vor allem an Arbeitszeit des Personals. Inzwischen wurden Tools entwickelt, um die Kosten einer klinischen Prüfung für eine Prüfstelle im Vorfeld abzuschätzen [11] [12]. Für eine erste Einschätzung und Ressourcenplanung ist es wichtig zu wissen, wo sich der Aufwand eines Studienprojekts verstecken kann:

- Aufwand verursachen die von der Routine abweichenden Untersuchungen, die der Prüfplan zwingend vorschreibt. Abweichungen vom Prüfplan sind nicht gestattet. Kommt es dennoch dazu, verringern sie die Compliance und führen für die Prüfstelle zu aufwendigen Nacharbeiten.
- Aufwand steckt vor allem in der Dokumentation der Patientendaten. Klinische Prüfungen erfordern eine aufwendige Dokumentation nach einer vorgegebenen Struktur. Dabei ist es sinnvoll, folgende Fragen zu klären: Sind Papier Case Report Forms (CRFs) oder elektronische CRFs vorgesehen? Wie viele Seiten Dokumentation sind pro Patient/Visite zu leisten? Welche IT-Systeme werden eingesetzt? Wie vertraut sind die KollegInnen in der Einrichtung damit?
- Aufwand steckt aber auch in den Rahmenbedingungen. Der Nachweis eines Good Clinical Practice (GCP) Zertifikats (und damit die Teilnahme an einem von der Ärztekammer zertifizierten GCP-Seminars) ist für einen Prüfer und seinen Stellvertreter Pflicht. Der Umgang mit den elek-

tronischen Systemen wird im Vorfeld – oft online – bis zu einer Zertifizierung trainiert. Manche Trainingseinheiten (z.B. zum Umgang mit der Randomisierung), insbesondere die mehrstündige Studieninitiierung, müssen vom ganzen Studienteam absolviert werden.

- Monitoring – die verpflichtende Qualitätssicherung der Studie – nimmt ebenfalls die Zeit des Studienteams in Anspruch. Dabei werden Abweichungen entdeckt und Dokumentationsfehler besprochen. Jedes Monitoring führt in der Regel zu Nacharbeiten für die Prüfstelle. Achtung: Wird der Sponsor ein risikobasiertes Monitoring durchführen, bedeutet das für die Prüfstelle mehr Eigenverantwortung, höheren Aufwand (als unter Umständen bisher gewohnt) zur Fehlererkennung und Fehlerbehebung.
- Audits – Qualitätskontrollen – können jederzeit zusätzlich durchgeführt werden.
- Seit der 16. AMG-Novelle ist der Prüfer in einem erhöhten Umfang verpflichtet, für das Training und die Überwachung des Studienteams zu sorgen und seine Maßnahmen zu dokumentieren. Was verlangt der spezielle Sponsor? Die sogenannte Oversight-Aufgabe bedeutet für den Prüfer eine erhöhte zeitliche Belastung am Studienbeginn und im Studienverlauf.

### Erst am Schluss: Die Folgerungen für die Patientenzahl

In der Regel ist das zur Verfügung stehende Personal einer Einrichtung in der Patientenversorgung und/oder von anderen Studien absorbiert. Mit dem Überblick über den Aufwand und die mit der Studie verbundenen Risiken kann die Leistungsfähigkeit einer Einrichtung und der Spielraum (die Maximalvariante vs. Minimalvariante der Rekrutierung) genauer bestimmt werden.

Beim Besuch vor Ort erkunden Sponsoren genau diesen Spielraum, wenn sie vom Prüfer wissen wollen „Für

wie viele Patienten legen Sie wirklich die Hand ins Feuer?“ oder „Für wie viele Patienten würden Sie sich verpflichten lassen?“. Die Minimalvariante ist oft die realistischere Zahl.

### Zusammenfassung

Um die klinischen Prüfungen unter den Angeboten und Anfragen herauszufiltern, die der Leistungsfähigkeit der Einrichtung entsprechen, hat ein Prüfer zunehmend mehr Tools und Ansatzpunkte für sein Vorgehen zur Verfügung. Prüfungen, die keine bzw. weniger als die geplanten Patienten rekrutieren, verursachen der Prüfstelle Kosten, weil sie die Arbeitszeit des Personals und des Prüfers absorbieren.

Ein Prüfer kann sich bei der Entscheidung für eine Prüfung weder auf die Überprüfung des Sponsors noch auf ein positives Votum der Ethik-Kommission verlassen. Verlässliche Ergebnisse liefert der Schnell-Check, ein Analyseprozess für Prüfstellen. Der Schnell-Check betrachtet nicht nur den Nutzen und die Vorteile, sondern auch die Risiken eines Prüfplans und vor allem den damit verbundenen Aufwand. Die Zahl der voraussichtlich rekrutierbaren Patienten steht am Ende des Schnell-Checks und ist das Ergebnis einer strukturierten Informationssammlung und -bewertung. |

Die Literaturliste kann in der Redaktion angefordert werden unter: [boebue@boebue.de](mailto:boebue@boebue.de)

### AUTORIN



**Petra Kammerer**, ausgebildete Diplom-Psychologin und CRA, arbeitet seit 1995 freiberuflich als Trainerin und Supervisorin für Sponsoren, CROs und Koordinationszentren Klinische Studien (KKS).

Kontakt  
[kammerer@klifo-praxis.de](mailto:kammerer@klifo-praxis.de)