

DGGF AG Clinical Operations entwickelt Tools für den Pre-Study Visit

Die Standortbestimmung („Wie macht ihr’s? – Petra Kammerer berichtet in der DGGF News Ausgabe 67), für die Mitarbeiter aus Sponsoren, CROs und KKS sowie Prüfstellen zusammenkamen, zeigte die Schwachstellen in bezug auf die Site Selection und zugleich eine Reihe von Ansatzpunkten für die Optimierung der Vorgehensweisen. Am 13.Juni 2014 gings weiter: die Arbeitsgruppe GCP - Clinical Operations der Deutschen Gesellschaft für Gute Forschungspraxis (DGGF), moderiert von Dipl.-Psych. Petra Kammerer, griff eine Idee aus dem ersten Treffen auf und entwickelte eine Strategie, um den Prüfern beim Besuch vor Ort „auf den Zahn zu fühlen“. Gesucht waren Fragen, mit denen eine CRA die Antworten aus dem Feasibility-Fragebogen kritisch hinterfragen und ein eigenes Bild von der Leistungsfähigkeit einer Prüfstelle gewinnen kann.

Umfrage: Wie gehen Prüfstellen vor?

Um die Feasibility-Routinen an den Prüfstellen kennenzulernen, wurde in der Zeit zwischen den AG-Treffen eine Umfrage in Prüfstellen durchgeführt (Herzlichen Dank vor allem an Frau Michaela Sommer und Frau Jana Fritze für ihr Engagement!). Wir wollten wissen, wie Prüfstellen in der Praxis mit einem Feasibility-Fragebogen umgehen und wie sie über die Teilnahme an einer Studie, die Patientenzahl und die Rekrutierungsstrategien entscheiden. Petra Kammerer fasste die Ergebnisse der Umfrage zusammen und stellte den Zusammenhang zur Standortbestimmung her. Fazit: Kein Wunder, dass die Feasibility oft zu so wenig verlässlichen Ergebnissen führt!

Wer sich für detaillierte Informationen dazu interessiert, kann sie im Protokoll von Cornelia Ammon nachlesen.

Die Umfrage bestätigte ein Ergebnis vom letzten Treffen: Es sind (zumindest in den Kliniken) die Studienkoordinatoren (und nicht die Prüfer), die sich mit dem Fragebogen befassen. Beim Besuch vor Ort hat sich der Prüfer also noch kaum mit dem Prüfplan beschäftigt. In der Regel wird er durch eine Präsentation des CRA (Studienmanagers also erstmalig in Studiendesign und Ein- und Ausschlusskriterien eingeführt. Das nimmt nicht nur wertvolle Zeit in Anspruch, sondern birgt auch die Gefahr, dass das Gespräch von Prüfer und CRA/Studienmanager eher an der Oberfläche verläuft. Die Umsetzungsprüfung und –planung, das „auf den Zahn fühlen“ tritt dabei in den Hintergrund.

Wenn CRAs ein Gespräch führen wollen, das über die bisherige Praxis hinaus geht, brauchen sie Ideen: Wie könnte so ein Gespräch aufgebaut sein, welche Fragen könnte der CRA stellen, auf was müsste er achten? Diese Fragen wollten wir in der AG Clinical Operations gemeinsam klären und eine Fragensammlung entwickeln.

Effektiver Einstieg in die Arbeitsphase

Die Herausforderung bei diesem AG-Treffen: Zu diesem AG-Treffen waren z.T. andere Teilnehmer als beim ersten Treffen gekommen. Es galt also, sie schnell in den bisherigen Stand der Dinge einzuführen und ihn mit ihren Erfahrungen abzugleichen. Denn die Aufgabe, die wir uns selbst gesetzt hatten, war ja, über die Standortbestimmung vom ersten Treffen hinauszugehen! Hatten die Teilnehmer das Ergebnisprotokoll vom letzten Mal gelesen - und wenn ja, auch verstanden? Verhaltenes Nicken ... also erschien es besser, keine zu großen Voraussetzungen machen. CRAs und Studienmanager verhalten sich also nicht viel anders als Prüfer!

Statt das Protokoll vom letzten Mal vorzulesen, stellten wir allen eine Aufgabe zum „Warming-up“: Die Gruppe teilte sich in zwei Arbeitsgruppen (CRO versus Sponsoren). Jede bekam die Aufgabe, Ideen für „Knackpunkte“ zusammenzutragen. So hatten die Teilnehmer die Aspekte eines Prüfplans genannt, die zu Schwierigkeiten bei der Rekrutierung führen könnten.

Christiane Hartlieb, die Leiterin der Arbeitsgruppe, stellte dazu ein aktuelles Fallbeispiel vor und die Teilnehmer - viele davon CRAs – überlegten, welche Anforderungen des Prüfplans die Rekrutierung an den Prüfstellen und Prüfplancompliance negativ beeinflussen könnten.

Erste Erkenntnisse mit der Knackpunktliste

Anders als beim ersten Treffen vermutet, war die Arbeit an der Knackpunktliste viel anstrengender als gedacht. Auf den ersten Blick schien die Umsetzung des Prüfplans im Fallbeispiel nämlich ganz einfach zu sein. CRAs, aber auch Prüfer, die eine „Knackpunktliste“ erstellen wollen, dürfen aber den Prüfplan nicht nur aus ihrer Perspektive (= einfache Prüfung mit kurzen Visiten, wenig CRFs) sehen. Stattdessen müssen sie lernen, die Perspektive anderer Compliance-relevanter Beteiligter einzunehmen, z.B. die der Mitarbeiter und der Patienten. Übrigens: Was wir unter uns pragmatisch einfach „Knackpunktliste“ nennen, wird auch „Risikoanalyse“ genannt und ist ein Instrument des Risikomanagements. Unter Risikomanagement versteht man eine systematische Erfassung und Bewertung von kritischen Situationen (Risiken) inklusive der Initiierung und Steuerung von Reaktionen auf diese Risiken.

Spannende Frage: Wie offen wollen wir mit den Prüfern reden?

Aus der Präsentation der Ergebnisse entspann sich eine interessante Diskussion: müssen wir - die CRAs – die anderen (= die Prüfstelle) wirklich auf die Prüfplanrisiken aufmerksam machen? Darauf müssen die (= Prüfer) doch selbst kommen, wenn sie den Prüfplan lesen! Manche meinten „Es sind doch Mediziner, die unterzeichnen doch, dass sie den Prüfplan gelesen und verstanden haben“. Dass „Einschlusskriterien lesen“ nicht mit „Verstehen“ und „Verstehen“ nicht mit „richtige Schlussfolgerungen für die Umsetzung ziehen“ gleichzusetzen ist, wurde uns allerdings gleich selbst bewusst, als wir über unsere verschiedenen Interpretationen des Begriffs „malnutrition“ stritten. Unsere Antwort lautet demnach: Ja, es wäre für alle hilfreich, CRAs und Studienmanager würden beim Besuch vor Ort nicht einmal das gemeinsame Verständnis der Ein- und Ausschlusskriterien voraussetzen!

Zu viel Offenheit kann Aufwand erhöhen!

Die Diskussion ging noch weiter: Die Auseinandersetzung mit Problemen kann anstrengend sein und verlangt viel Expertise von dem CRA vor Ort. Und gegebenenfalls lehnt der potentielle Prüfer danach die Teilnahme an der Studie ab! Und diese Ablehnung führt zu Mehraufwand, die CRA muss nachrekrutieren ... kann also eine Problem(lösungs)diskussion zu diesem Zeitpunkt überhaupt in meinem besten Interesse sein? ist eine berechtigte Frage, vor allem aus der Sicht von CROs mit engen Budgets für diese Aufgabe.

Site Selection: Diagnose oder Beginn von Change Management?

Das führt uns zur Überlegung, für wen eine genaue Diagnose der Machbarkeit des Prüfplans in einer Einrichtung überhaupt von Interesse ist. In vielen Studien sind Prüfer bereits vom Sponsor für die Teilnahme vorgesehen. Manche Teilnehmer meinten, unter diesen Umständen auf eine genaue Analyse der Bedingungen vor Ort verzichten zu können. Denn die Site Selection wird vor allem als Diagnose- und Auswahlinstrument wahrgenommen.

Manchen ist nicht klar, was eine Site Selection wirklich kann: nämlich der Beginn eines Change Managementprozesses sein. Die Informationen, die dabei entstehen können für eine differenzierte Beratung und Unterstützung der Prüfgruppe genutzt werden und zu besseren Rahmenbedingungen für die Studiendurchführung führen. Wenn ... ja, wenn der Sponsor bzw. das CRO bereit wäre, die Ergebnisse der Site Selection dem Prüfer zurückzumelden und ihn zu der Verbesserung kritischer Aspekte aufzufordern.

Tool-Entwicklung

Danach war die Gruppe bereit, sich an das „Auf-den-Zahn-Fühlen“ zu machen. In gemischten Gruppen nahmen wir uns die (echten) Feasibility-Fragebogen zweier Prüfer vor und analysierten ihr Antwortverhalten.

Bei der Analyse zeigte sich, dass ...

- *eine Reihe von Fragen (wie z.B. „Sind Sie an einer Studienteilnahme interessiert?“) für die Einschätzung der Leistungsfähigkeit irrelevant sind. Welche Prüfstelle füllt einen langen Fragebogen aus und will NICHT an der Studie teilnehmen?! Auch in bezug auf diesen Feasibility-Fragebogen bestätigte sich, was wir aus der allgemeinen Standortbestimmung wussten: viel zu viele Fragen!*
- *trotzdem alle Prüfer alle Fragen beantworteten. Das war aber nicht von Vorteil, wie das folgende Beispiel zeigt:
Frage: „Wie können Sie noch Patienten rekrutieren?“ Prüfer antwortet: „online, Anzeige, Flyer.
Auf den ersten Blick zeichneten seine Antworten ein positives Bild (= viele Patientenquellen) der Prüfstelle. Beim Vergleich seiner Antworten mit dem Patientenprofil (z.B. mit dem voraussichtlichen Alter der Studienpatienten und ihrer Mediennutzung) stellte sich heraus, wie (wenig) gut der Prüfer sich mit den Patienten und passenden Rekrutierungsstrategien auszukennen schien! Er hatte war viele Möglichkeiten angegeben, aber keine davon beinhaltete eine berechtigte Hoffnung, dass damit Patienten für diese Studie erreicht würden.
Die Umfrage unter den Prüfstellen wies in eine ähnliche Richtung: Sponsoren/CROs sollten sich keine übertriebenen Hoffnungen im Hinblick auf zahlreiche Patientenquellen machen sollten: Prüfstellen (in der Umfrage wurden ausschliesslich Kliniken befragt) scheinen für alle Studien ausschliesslich auf die eine bewährte Art und Weise zu rekrutieren, nämlich über die Sprechstunde.*

Wie hinterfragt man als CRA vor Ort die Antworten im Feasibility-Fragebogen, ohne dem Prüfer auf die Füsse zu treten? Wie findet man heraus, in welchem Umfang tatsächlich Patienten zu dem Prüfplan vorhanden sind? Wie klärt man, ob die Prüfstelle die für die Umsetzung des Prüfplans erforderlichen Strukturen, Prozesse

und Kompetenzen hat? Die AG stellte zu dem Fallbeispiel von Christiane Hartlieb eine Reihe von spezifischen Fragen für jeden Prüfer und die Studienkoordinatorin zusammen. Die Informationsgewinnung war dabei nicht das einzige Ziel. Wir wollten Probleme an der Prüfstelle aufdecken, um ein Gespräch über mögliche Lösungen möglich zu machen. Unsere Ergebnisse – die Fragen - sind im Protokoll des Treffens nachzulesen.

Der überraschende Knackpunkt: CRO vs. Sponsor

In den Arbeitsgruppen wie im Plenum wurden wir immer wieder auf einen besonderen „Knackpunkt“ aufmerksam, der innovative Vorgehensweisen bei der Site Selection offenbar wirkungsvoll verhindert: das Verhältnis von CRO-Mitarbeitern und Sponsor.

Sponsoren engagieren CROs als Dienstleister für viele Aufgaben im Rahmen einer Studiendurchführung. Die traditionelle Art - wir vertrauen auf unseren CRO-Partner und lassen ihn machen – endete zu oft mit enttäuschenden Ergebnissen.

Ein anderes Modell der Zusammenarbeit setzt auf enge Führung und Kontrolle und verlangt von CROs, sich exakt nach den SOPs des Sponsors zu richten. Auch dieses Modell hat nicht nur positive Auswirkungen:

„Wir müssen nach den SOPs des Sponsors arbeiten“ – aus CRO-Sicht schränken Sponsoren den eigentlich vorhandenen Gestaltungsspielraum durch vorgegebene Strukturen (z.B. den Feasibility-Fragebogen) und andere Vorgaben (z.B. regelmässige Kontakttelefonate mit dem Prüfer zur „Motivierung“) ein. Nach dem Motto „Wer bezahlt, schafft an“ werden die vertraglichen Vereinbarungen dann zwar ausgeführt, aber ohne die Überzeugung, dass sie zu Fortschritten bei der Site Selection/Rekrutierung führen. Auch aus der Sicht der Sponsoren ist die Situation unbefriedigend: mit dem Verweis auf die SOPs kann sich niemand aus der Verantwortung stehlen!

Fazit:

Im Umgang on Sponsor und CRO liegt noch erhebliches Potential für die Verbesserung der Site Selection Ergebnisse.

Wenn wir genauere Ergebnisse der Feasibility erreichen wollen, brauchen wir eine offene Gesprächsatmosphäre, in der auch unterschiedliche Sichtweisen thematisiert und ausgehandelt werden können.

Kompetenz in der klinischen Forschungspraxis:

Dipl.-Psych. Petra Kammerer

Hubertusstr. 7

12163 Berlin

T +49 (0) 30 462 4994

kammerer@klifo-praxis.de

<http://www.klifo-praxis.de/>

Petra Kammerer ist Diplom-Psychologin und ist seit 1995 freiberuflich als CRA für Sponsoren, CROs und KKSen unterwegs. Mit ihrer Kompetenz in der klinischen Forschungspraxis hat sie sich auf Feasibility und die Unterstützung von Studienteams und Prüfrgruppen in der Rekrutierungsphase spezialisiert und bietet zu diesen Arbeitsfeldern Good-Practice Workshops und Dialogtrainings an. Ihre Beiträge in der DZKF und der pharmazeutischen medizin stehen z.T. unter www.klifo-praxis.de als Download zur Verfügung.

Ihre Rückmeldungen und Kommentare sind sehr willkommen!
Bitte schreiben Sie an kammerer@klifo-praxis.de.

Freundliche Grüße

Petra Kammerer