

Ergebnisse der Strategiewerkstatt

Synergien für hohe Studienqualität oder: „Alle ziehen an einem Strang“

Petra Kammerer¹, Annette Schweda², Barbara Arikan², Tanja Goetz³, Yvonne Lautenschlaeger⁴, Susan Gauglitz⁴, Martina Grego⁵, Souad Bourima⁶, Sabine Ginglseder⁷, Jörg Teubner⁷, Michael Uecker⁷, Stefanie Blechner⁷

¹Kompetenz in der klinischen Forschungspraxis, Berlin; ²Klinikum Donaustauf, Donaustauf; ³Klinikum Nürnberg, Nürnberg; Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka; ⁵Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin, Klinikum Spandau, Spandau; ⁶Ruhrlandklinik Essen, Essen; ⁷Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Die Rahmenbedingungen eines Studienprotokolls sowie die Einhaltung der Good-Clinical-Practice(GCP)-Standards des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) gewährleisten zweifelsfrei die hohe Qualität von Studien. Wesentlich bei Planung und organisatorischer Umsetzung klinischer Studien ist in diesem Zusammenhang die frühzeitige Einbeziehung der Perspektiven der Prüfstellen. Dieser Input wird jedoch noch zu selten berücksichtigt [1]. Studienkoordinatoren (SK) und Study Nurses (SN) sollte daher in Zukunft eine zentrale Rolle als Ansprechpartner für interne (u. a. ärztliches Prüfteam) und externe (u. a. Monitore) Kooperationspartner zukommen. Ein Kernthema im Kontext Synergien ist die Kooperationsqualität mit dem Sponsor. Hier sollten bisher schwierig zu adressierende Aspekte, wie z. B. kritische Rückmeldungen angegangen werden. Initiiert wurde der Dialog von den Medical Liaison Managern (MSL) eines Sponsors, die dafür sorgten, dass auch Erfahrungen aus Sicht von Clinical Operations der entsprechenden Sponsor-Organisation eingebracht wurden. Zur Strategiewerkstatt wurden SN und SK, die für die Studiendurchführung und Logistik an den Prüfzentren verantwortlich sind, nach Frankfurt eingeladen. Es sollten Fragen beantwortet werden wie z. B.: *Wie gut unterstützen wir euch als Sponsor/Contract Research Organisation (CRO)? Was können wir anders und besser machen? Was sind Ressourcen und Services, die ihr von uns (den Sponsoren und CROs) noch benötigt, um die erwartete hohe Studienqualität liefern zu können?* Dieser Beitrag stellt ausgewählte Ergebnisse der Strategiewerkstatt zusammen. Es sollen im Folgenden diejenigen Maßnahmen beschrieben werden, die eine engere Zusammenarbeit von Sponsoren und CROs mit SN und SK begründen und dadurch die Studienqualität steigern können.

Ergebnisse

■ Das Erfahrungswissen der Prüfstellen wird bei der Planung von Studien kaum genutzt

Obwohl die jeweiligen Prüfstellen vor Ort für Studienqualität verantwort-

lich sind, können sie auf die Planung einer Studie bisher wenig Einfluss nehmen. Infolgedessen wird ihr Erfahrungswissen weder für die Gestaltung des Protokolls noch für die ganz praktische Organisation und Logistik der Studiendurchführung genutzt. Es passiert also Folgendes: die Rolle, die

für den reibungslosen Ablauf einer Prüfung in den Studienzentren verantwortlich ist, wird erst zu einem späten Zeitpunkt – und i. d. R. auch noch inkomplett – zu relevanten, ihren Tätigkeits- und Aufgabenbereich betreffende Studienaspekte, informiert. Nur wenige Sponsoren stellen anstelle einer hochaggregierten Synopse operative Details zur Verfügung, mit denen sich verlässliche Planungen und Vorgehensweisen aufbauen und kreieren lassen.

■ SN und SK als Projektmanager klinischer Studien

Schon bei der ersten Feasibility-Anfrage zu einem Studienprojekt bearbeiten i. d. R. die Study Nurses (SN) und/oder Studienkoordinatoren (SK) den vom Sponsor oder der Contract Research Organisation (CRO) erstellten Fragebogen. Allerdings werden genau diese SN und SK erst im Vorfeld der Vertragsverhandlung (Zuarbeit der CVs) und später, zur Vorbereitung der Initiierung von den Sponsoren oder der CRO, direkt konkret involviert und kontaktiert. Bislang ist der primäre und oft auch einzige Ansprechpartner des Sponsors der ärztliche Leiter des Prüfteams, die SN „unterstützen ihn irgendwie“. Das „Irgendwie“ bedeutete zumeist, SN und SK bereiten Dokumente für die Behörden und Ethikkommissionen vor, verwalten und pflegen den Studienordner, gewinnen und versenden die Proben, geben die Daten ein und beantworten Queries. Dieses Bild entspricht nicht mehr der tatsächlichen Situation. *„Als Study Nurse sind sie verantwortlich für den reibungslosen Ablauf einer Studie und agieren*

■ **Tabelle 1****Aufgaben von Study Nurses und Studienkoordinator/Innen in Ihrer Prüf-Einrichtung im Vorfeld einer klinischen Prüfung?**

Machbarkeitsprüfung aus Site-Perspektive	Zuständigkeit von SN und SK (in Kliniken und Praxen – je nach Indikation)
Feasibility-Anfrage	Ausfüllen des Feasibility-Fragebogens
Durchführbarkeitscheck der geplanten Visiten in der konkreten Prüfeinrichtung	Welche Geräte werden benötigt?
	Welche Personalqualitäten müssen vorhanden sein? (Prüfgruppe)
	Welche zusätzlichen Kooperationspartner werden benötigt? (innerhalb der Prüfeinrichtung oder auch extern?)
	Überprüfung des Studienprotokolls im Hinblick auf die Verwendbarkeit regionaler und lokaler Richtlinien (z. B. Strahlenschutz)
Rekrutierung und Screening	Einschätzung und Abwägung von Routineaspekten und notwendigem Zusatzbedarf (Zeitbedarf)
	Einschätzung der Zahl potenzieller Patienten in der entsprechenden Indikation, ggf. in Zusammenarbeit mit dem jeweils verantwortlichen Prüfer
Teilnahmebereitschaft der Patienten	Einschätzung der Belastung des Patienten durch die Studienvisiten
	Einschätzung zusätzlicher Anforderungen an den Patienten im Rahmen der Studienplanung
	Einschätzung der voraussichtlichen Drop-out-Rate (auch im Hinblick auf mögliche Zusatzbelastungen von SN und SK, um Studienpatienten bei Abbruchsignalen und Notwendigkeit zu unterstützen)
Kostenkalkulation	Ist das berechnete Aufwand-Ertrags-Verhältnis – also das pro Patienten gezahlte Honorar – realistisch?
	Ist der Monitoring-Zeitaufwand im Budget korrekt eingeplant? (Besuche, Technologie)
	Sind die Dokumentationsanforderungen leistbar? (Entsprechen die Dateneingabe-Erfordernisse auch tatsächlich verfügbaren Daten?)
Electronic-Case-Report-Form(e-CRF)-Praktikabilität testen	Stimmen die Einheiten?
	Ist ausreichender Dokumentationsplatz verfügbar?
	Welche Überprüfungs-/Fehleingabebehebungs-Algorithmen existieren?

als Bindeglied zwischen Patient, Prüfzentrum, klinischem Monitor und Sponsor“ [2]. Die Prüfer und ihre ärztlichen Kollegen konzentrieren sich auf ihre Kernaufgaben im Rahmen des Studienprojekts (informed consent, Körperliche Untersuchung, Bewertung von Befunden u. a.). Alles Weitere ist Aufgabe von SN und SK. Oft wird diese Funktion in den Prüfstellen als „Koordination“ oder „Orga“ benannt, wobei sich in der Abkürzung „Orga“ das verbirgt, was Sponsor und CRO „Projektmanagement“ nennen. Inzwischen übernehmen SN und SK in vielen Zentren folgende weitere Aufgaben vor dem Einschluss des ersten Patienten (Tab. 1).

- In der Study Set-up-Phase erstellen Study Nurses und Studienkoordi-

nator/Innen eine Checkliste für Studien-Arzt/Innen mit dem Workflow der Visite, besprechen die praktische Kooperation mit anderen zu involvierenden Abteilungen (Wann macht wer was?) und informieren die Beteiligten dort über die konkreten Studienprotokoll-Anforderungen.

- Während der Studiendurchführung sind Study Nurses und Studienkoordinator/Innen Ansprechpartner für die Studien-Monitore. Sie übernehmen die Bearbeitung von Queries und die Erstellung des Monitorreports. Desweiteren sind Sie für die Überwachung der notwendigen Trainings (z. B. Protokoll-Amendment) zuständig.

■ Jede Prüfstelle ist anders organisiert

Abhängig von den internen Strukturen der jeweiligen Prüfstelle (hierzu zählen auch Aspekte wie: flache vs. steile Hierarchie im Team) und dem Erfahrungswissen der SN und SK ist jedes Prüfzentrum eigens aufgestellt. Egal auf welche Struktur dies im jeweiligen Prüfzentrum trifft – gemeinsam ist allen, dass sich das notwendige Tätigkeitsfeld in den letzten Jahren immer mehr erweitert. Ein neues Tätigkeitsfeld ist z. B. die Kostenschätzung und Kostenkalkulation einer Studie an einem Zentrum. SN und SK lesen den mit dem Sponsor diskutierten Vertragstext in diesem Kontext genau und prüfen die Anforderungen auf Reali-

sierbarkeit und resultierende Kosten.

Beispiel: In einem Vertragsentwurf wird „Dateneingabe 24h nach der Patientenvisite“ gefordert. Kann das Prüfzentrum dies konkret leisten? Wie muss die Organisation dazu angepasst werden? Ist diese Frist – 24h – in der Phase III tatsächlich notwendig? Wollen und können wir der Vorgabe zustimmen?

Zu dem neuen Tätigkeitsprofil kann es auch gehören, einen strengen Blick auf die Kalkulation und Höhe des Patientenhonorars für die Prüfstelle zu werfen sowie die Kostendeckung und Wirtschaftlichkeit der Studiendurchführung am jeweiligen Zentrum zu prüfen: Werden die zu erbringenden Leistungen kostendeckend im Rahmen der Studie abgedeckt? SN und SK übernehmen oft auch für die sog. Knackpunktliste (bzw. die Risikobewertung) des Studienprotokolls. Ohne über eine systematische Ausbildung im Risiko-Assessment zu verfügen, prüfen SN und SK die Machbarkeit und Durchführbarkeit eines Studienprotokolls (bzw. derjenigen Informationen, die ihnen vorliegen):

- verfügbare Manpower-Kapazitäten recherchieren
- Durchführbarkeit der geforderten Protokoll Untersuchungen (intern bzw. Abteilungsambulanz) klären
- die verfügbaren Patienten in der geforderten Indikation/Erkrankung ermitteln

Allerdings haben die in der Knackpunktliste geäußerten Bedenken trotz des Erfahrungswissens der Ersteller oft noch wenig Stimme, wenn sich der Leiter der Prüfgruppe und der Sponsor bzw. die CRO einig sind, eine konkrete Prüfung zu beginnen.

Verbesserungspotenzial? Jede Menge Luft nach oben!

■ Gute Ergebnisse setzen entsprechend gute Informationen voraus

Eine realistischere Abschätzung der Machbarkeit eines Studienproto-

kolls wäre mit Einsicht des finalen Protokolls, des e-CRF, sowie der einzelnen studienrelevanten Prüfparameter und Untersuchungen durch SN oder SK sehr viel besser möglich. Hier wird oft entgegengehalten, dass es nicht möglich sei: Argumente wie „frühes Diskussionsstadium“, „Vertraulichkeitsaspekte“, „full disclosure erst mit Vertragsunterzeichnung“? Die Erfahrung zeigt: *Es geht doch!* Es gibt offenbar Sponsoren, die diese Notwendigkeit erkannt haben und den SN oder SK bereits Entwürfe, Drafts oder Ideen zur Verfügung stellen:

- Sie benennen einen Ansprechpartner bei Sponsor und CRO für operative Fragen.
- Es wird ein „fact sheet“ mit relevanten operativen Details (Visitenanzahl, geplante Untersuchungen, diskutierte „exclusion criteria“) erstellt und den beteiligten SN und SK übermittelt.

Auf dieser Basis können SN oder SK einschätzen, ob eine jeweilige Studie in ihrer Einrichtung Sinn bzw. keinen Sinn ergibt – und dies in fachlicher wie finanzieller Hinsicht.

■ Die gleiche Sprache sprechen

Auch die SN oder SK machen eine Risikoanalyse zu einem Studienvorhaben, nennen diese aber oft nicht so. Eine Bezeichnung, die die Meeting-Teilnehmer vielfach bejahen, wird „Knackpunktliste“ genannt. Diese Knackpunktliste durchforstet das Protokoll auf operationale Risiken hin. Gleichzeitig verweist der Begriff aber auch auf einen anderen Aspekt. Hier erfolgt keine systematische Risikobewertung, sondern eine vom Erfahrungswissen der SN und SK abhängige Einschätzung. Oft genug bleibt sie im Kopf der SN oder SK und wird auch innerhalb der Prüfstelle nicht mit der entsprechenden Wertigkeit kommuniziert. Die Sprache der Sponsoren ist eine andere – sie sprechen von Risiko-Assessment und Risikomanagement. Meinen alle Beteiligten in den Organisationen damit dasselbe? Was beinhalten diese Begriffe? Einerseits

eine vorausschauende Einschätzung und andererseits einen klug geplanten Umgang mit antizipierten Risiken und geeigneten Gegenmaßnahmen. Eine Fortbildung, die zu einem gemeinsamen Verständnis führt, kann zu einem gemeinsamen und systematischen Vorgehen einer Risikoerschätzung und v. a. eines Risikomanagements beitragen. Berücksichtigt man bei der Studienplanung all diese verschiedenen Punkte, führt dies zu einer verlässlichen, gemeinsam getragenen Einschätzung und Aussagen, die sich doch Sponsoren und CROs im Planungsstadium wünschen und erwarten. Der unbestreitbare Mehrwert dieses Vorgehens hat jedoch seinen Preis. Klarheit und Transparenz für Prüfstellen zu schaffen, bedeutet auch Klarheit nach innen zu schaffen und Prozesse anzupassen. Der Sponsor und die CRO müssen sich mitverändern und -entwickeln, um die Bedürfnisse des Projektmanagements an den Prüfstellen erfüllen zu können.

■ Ein nächster Schritt: Schon im Planungsstadium aktiv dabei

Ein wesentlicher Anpassungsschritt betrifft das Design des e-CRF. Wichtige Anmerkung zur Dokumentation aus Sicht derjenigen, die den größten Anteil an der Dokumentation übernehmen werden, führt zu einem deutlich reibungsloseren Verlauf der gesamten Studienaufzeichnungen. Der derzeitige Ablauf jedoch verläuft i. d. R. wie folgt: Die SN erhalten die vollständigen Inhalte des e-CRF eines Studienprojekts erst nach Abschluss und Dokumentation des ersten Patienten und „dann bricht das Chaos aus“ (O-Ton einer Teilnehmerin), denn der e-CRF bildet das Studienprotokoll oft ungenügend ab. In der Folge kommt es zu unnötigen Queries, die alle Beteiligten Zeit kosten. Deshalb: SN bitte schon im Planungsstadium aktiv in die Gestaltung des e-CRF miteinbinden und die entsprechenden Inputs berücksichtigen.

■ Die Vision: Remote-Monitoring von Daten

Neue Monitoring-Strategien des Sponsors und der beauftragten CRO waren das zentrale Thema unter der Überschrift „Kooperation, Qualität“. Eine Zielsetzung war es auch, SN oder SK über Anpassungen und Entwicklungen im Rahmen der Implementierung eines Addendums zu informieren und sich darüber auszutauschen, welche Auswirkungen angepasste Sponsor-/CRO-Strukturen und Prozesse für die jeweiligen Strukturen und Prozesse an den Prüfstellen und v. a. die SN oder SK bedeuten. Nämlich die Veränderung von Vorgehensweisen durch Digitalisierung sowie die damit erfolgende schrittweise Veränderung der Tools, bis das Remote-Monitoring von Daten sukzessive umgesetzt werden kann. Das Vorgehen und die Idee zum zentralisierten (Remote-)Monitoring wurde vorgestellt und an einigen Beispielen erläutert, wie es bei der frühzeitigen Erkennung von kritischen Qualitätsproblemen behilflich sein kann.

■ Risk-based Monitoring (RBM): Das bedeuten neue Monitoring-Strategien für SN oder SK

Nachdem U. S. Food and Drug Administration (FDA) und Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) vor 5 Jahren Richtlinien (final guidances) veröffentlichten, haben Sponsoren und CROs auf diese Neuerungen reagiert und ihre Monitoring-Strategien angepasst. Der Fokus auf die kritischen Variablen und Prozesse zum Schutz der Patienten und zur Sicherung der Datenqualität hat den bisherigen Goldstandard, die 100 % Source Data Verification (SDV) inzwischen weitgehend abgelöst.

■ „Gemeinsame Sprache“ erschwert Verständnis und Anpassung

Nach der Vorstellung der geplanten Veränderungen bzgl. Monitoring stellt sich für die Teilnehmer des Workshops die Frage: Wie wirken sich diese Veränderungen im Monitoring

auf die Prüfstellen aus? Inzwischen finden es SN oder SK zunehmend schwieriger, die Übersicht über die Monitoring-Strategien verschiedener Prüfprotokolle und Sponsoren zu behalten (vgl. oben: gute Ergebnisse setzen Informationen voraus). Nach Erfahrung der Workshop-Teilnehmer definiert jeder Sponsor Monitoring anders [3]. Das bedeutet z. B., dass hinter denselben Begrifflichkeiten z. T. oder ganz andere Leistungen zusammengefasst werden. Hinzu kommt: Eine Transparenz darüber, welche Leistungen konkret mit den Begriffen (z. B. „Remote-Monitoring“) verbunden sind, ist für SN oder SK nicht verbindlich definiert. Das Fehlen einer solchen vereinheitlichten und gemeingültigen Definition erschwert das Verständnis für erwartete Inhalte und Aufgaben. Oder anders formuliert: „Was muss ich als SN oder SK konkret tun – und was vielleicht nicht?“. Fehlende verbindliche Definitionen sind somit ein kritisches Hindernis für Nachvollziehbarkeit, Annahme, Akzeptanz und Anpassungsleistung seitens der SN oder SK. Ein weiterer erschwerender Faktor stellt das zentralisierte Monitoring dar. Bei dieser Monitoring-Form steigt die Rate gestellter Queries und die Zahl der Ansprechpartner in den CROs wächst. Um eine Klärung von konkreten Aspekten herbeizuführen, bedarf es einer deutlich höheren Zahl an Anrufen und Interaktionen.

■ Remote ist der neue Standard

Als Fazit vieler Diskussionen kann festgehalten werden: Remote ist der neue Standard. Bis vor Kurzem galt der Clinical Research Associate (CRA) als der einzige Ansprechpartner bei CRO oder Sponsor. Es lag sozusagen „alles in einer Hand“. Inzwischen interagieren SN und SK mit mehreren Ansprechpartnern. Der Remote-Monitor in der CRO ist zwar jederzeit ansprechbar, jedoch kann dieser nur bestimmte Fragen beantworten (Query-Bearbeitung). Der Onsite-Monitor, ein weiterer Ansprechpartner, ist dagegen sehr häufig unterwegs. SN und SK

haben u. U. noch einen dritten Kontakt innerhalb der CRO mit der Person, die für das zentralisierte Monitoring verantwortlich ist. Dass das neue Remote nicht das gewohnte Remote ist, ist nicht leicht zu erkennen. Telefonanrufe (CRA nannten sie „motivational calls“) gab es auch zu Zeiten, als das On-site-Monitoring noch der Goldstandard war. Das neue Remote ist aber mit deutlich mehr Aufwand verbunden (Tab. 2).

■ Notwendig: Change-Management auf beiden Seiten

Klar wurde, dass sich die Entwicklung neuer Strategien auf die Prüfstellen auswirkt. Die Unterschiede nehmen v. a. auf die Kapazität der SN und SK Einfluss. Zusätzlich benötigte Zeit wurde, ausgehend von traditionellen Vorstellungen, nicht ausreichend eingeplant: „*Komme nicht zum Rekrutieren angesichts der Arbeitsbelastung, die nicht richtig kalkuliert wurde*“. Damit Remote-Monitoring von SN und SK durchgeführt werden kann, braucht ein Zentrum neue Strukturen und neue Arbeitsprozesse. Aber auch der Monitor muss sich an die Bedürfnisse von SN bzw. SK anpassen, damit das neue Monitoring besser funktioniert (Tab. 3).

■ Auch Study Nurses und Studienkoordinatoren brauchen ein neues „Mindset“

Der Wechsel von 100 % SDV hin zur Fokussierung auf kritische Daten und Prozesse verlangt auch von SN und SK, umzudenken und ein neues Mindset zu entwickeln:

- Nicht 100 % aller Daten im Rahmen einer klinischen Studie *sind gleich wichtig*, einige sind wichtiger (Safety-Daten) als andere. Was sind kritische Datenpunkte? Wer legt die jeweils kritischen Datenpunkte für ein Studienprojekt fest? Welche Daten erfordern eine besondere Aufmerksamkeit? Was bewirkt die höhere Aufmerksamkeit in Form einer internen Qualitätssicherung? Muss nach dem Wegfall der 100 % SDV eine interne Qualitätssicherung [4] etabliert werden?

■ **Tabelle 2**

Wie erleben Sie als SN und SK Monitoring? Was ist ähnlich, was anders als „früher“?

Bisheriges Vorgehen	Änderungen und resultierende Herausforderungen
<ul style="list-style-type: none"> • On-site-Monitoring • gelegentliche Telefonanrufe • gelegentliche Mails 	<ul style="list-style-type: none"> • deutlich weniger Präsenz vor Ort • regelmäßige Telefongespräche und Mailkommunikation • verschiedene Ansprechpartner für verschiedene Anfragarten; Klärung: <i>mit welcher Frage wende ich mich an wen?</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Büro der SN/mehrere Arbeitsplätze • Arbeitsplatz für den Monitor • 1 Telefon für alle (ggf. wird Telefon an die Schulter geklemmt, um in Unterlagen Information zu recherchieren) 	notwendig; Telefonarbeitsplatz (wie im Callcenter), damit verbunden: <ul style="list-style-type: none"> • eigenes Telefon, Headset, Telefonspinne • störungsfreier Raum zum Telefonieren und Platz für die Unterlagen
<ul style="list-style-type: none"> • planbare Vorbereitung (einmalig) auf den Besuch des Monitors (in Abständen von ca. 4–8 Wochen) 	<ul style="list-style-type: none"> • nicht mehr planbare Telefonanrufe mit unterschiedlich hohem Vorbereitungsaufwand • Anzahl der Anrufe nimmt wegen gestiegener Anzahl der Ansprechpartner zu
Ähnlichkeiten mit notwendigen Lösungsansätzen	
<ul style="list-style-type: none"> • keine konkrete Agenda für Besuch im Vorfeld ungünstig: Monitor und SN sehen nicht das Gleiche auf dem Bildschirm	immer noch keine Agenda für Monitorkontakt im Vorfeld immer noch ungünstig: Monitor und SN sehen nicht das Gleiche auf dem Bildschirm
Querie für jeden Datenpunkt	Querie für jeden einzelnen Datenpunkt – kein Fokus auf kritische Datenpunkte erkennbar

■ **Tabelle 3**

Ansatzpunkte für Optimierungen in der Gegenüberstellung zum aktuellen Vorgehen (Wie geht gutes Remote-Monitoring?).

Heutiger Alltag	„Richtig gutes“ Remote-Monitoring aus Sicht der SN und SK
Einfach unangemeldet anrufen: <ul style="list-style-type: none"> • „nur kurz – haben Sie 2 Minuten?“ 	Ankündigen eines Telefonkontakts: <ul style="list-style-type: none"> • mit Terminwunsch (idealerweise mit 2 Wochen Vorlauf) • realistische Zeitdauereinschätzung
Keine Agenda: <ul style="list-style-type: none"> • Fragen erst beim Telefongespräch stellen 	Agenda im Vorfeld verschicken: <ul style="list-style-type: none"> • mit Fragen/Daten, die diskutiert werden sollen und benötigten Unterlagen • Agenden bzw. Monitoranfragen in deutscher Sprache erleichtern eine zügige Bearbeitung.
<ul style="list-style-type: none"> • Anruftermin nicht eingehalten („was dazwischengekommen“) • Anrufdauer überschritten („telefoniere bis zu 2 Stunden“) 	<ul style="list-style-type: none"> • Telefontermin findet zum vereinbarten Zeitpunkt statt. • Telefonat endet nach der vereinbarten Zeit.
<ul style="list-style-type: none"> • keine Struktur in der Datenbesprechung • keine konkreten Anweisungen („das darf nicht mehr vorkommen,“) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reihenfolge der Besprechung ist klar vorgegeben. • Analyse der Daten erfolgt vor dem Telefonat – und entsprechenden Fragen des Monitors. • Anweisungen zur Behebung des „Issues“ sind klar.
<ul style="list-style-type: none"> • keine Verbindung zu Vorgesprächen 	<ul style="list-style-type: none"> • Offene Punkte vom letzten Telefonat werden angesprochen. • ein Gesprächsprotokoll, das ausstehende To-Do-Punkte festhält und für den nächsten Austausch vorliegt
<ul style="list-style-type: none"> • Anforderungen sind nicht konkretisiert („im TMF ablegen“) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Angaben z. B. zur Dokumentenablage (Ablage-/Registernummer) werden gegeben (spart Zeit).

• Mit RBM geht eine *neue Fehlerkultur* einher: Mit dem neuen Denken sind Flüchtigkeitsfehler tolerabel; andere systematische und kriti-

sche „Fehler“ benötigen nicht nur eine Dokumentation, sondern eine ganze Prozessveränderung an der Prüfstelle. Das bedeutet, dass

auf Monitorberichte anders als gewohnt reagiert werden muss. Es bedarf neuer Aktivitäten in diesem Kontext. Diese Aktivitäten

müssen dokumentiert werden [4]. Study Nurses und Studienkoordinator/Innen der Strategiewerkstatt haben nach einer lebhaften Diskussion deutlich gemacht, dass sich hier ein weiteres Arbeitsfeld für SN/SK entwickelt, das mit der von früher gewohnten On-site-Visite eines Monitors nicht mehr viel gemein hat.

- Die Begleitung durch einen Onsite-Monitor fällt auch in Zukunft nicht ganz weg. Rückmeldung zur Qualität der Arbeit gibt es weiterhin. Jedoch wird die *CRA als Person durch Queries ersetzt*, die von unterschiedlichen Ansprechpartnern stammen. Es kommt zu *bislang ungewohnten Rückmeldungen* (z. B.: Eine konkrete Prüfstelle weist eine höhere Rate von „Outlinern“ auf als andere Zentren). Bis sich das Prinzip *„focus on errors that matter“* durchgesetzt hat, müssen Datenmanager u. U. aber ein Querie für jeden Datenpunkt ausfertigen und die Kapazität der SN und SK beanspruchen.

■ SN und SK sind noch keine gleichwertigen Partner

Oft fehlen die Informationen zur Monitoring-Strategie sowie ihren Implikationen und konkreten Auswirkungen im Vorfeld einer Studie. Somit stellt sich die Frage: Können/müssen SN und SK die Informationen über die Monitoring-Strategie einfordern, damit gute Projektarbeit resultieren kann, die auch honoriert wird? Mit solchen Fragen wurde die Beziehung zwischen Sponsor und CRO sowie den SN und SK thematisiert. Werden SN und SK als gleichwertig wahrgenommen – insbesondere, wenn es um kritische Rückmeldungen (z. B. zur Logistik) geht? Die Workshop-Teilnehmer sehen das im Moment nicht gegeben. Sie fragen sich oft: Wollen die Mitarbeiter des Sponsors oder der CRO das hören? Man kann ja was sagen, aber es hilft nichts. Die Beschreibung des *Status quo* lautet: die SN soll liefern, nicht fordern oder reinreden. Das Erfahrungswissen und die Prozesskompetenz werden nicht abgerufen. Gleichzeitig besteht aber auch

Zurückhaltung auf der Seite der SN und SK, möglicher relevanter Input unterbleibt.

Fazit der Workshop-Teilnehmer

Aus dem neuen Vorgehen ergibt sich mehr Verantwortung für die Prüfzentren, da die Qualitätssicherung maßgeblich auch vor Ort stattfindet. Für das neue Monitoring wird Zeitaufwand zu anderen Zeitpunkten erforderlich. Die Zeitplanung erweist sich derzeit i. d. R. als unzureichend. Aufgabe und der daraus entstehende Zeitaufwand müssen sich in der Kostenkalkulation des Zentrums widerspiegeln, deshalb sollten in Zukunft Art des Monitorings und Anforderungen an das Monitoring stets Bestandteil des Studienvertrags zwischen Sponsor und Prüfzentrum sein. Qualität und Quantität des geplanten Monitorings sollten im Studienvertrag eindeutig beschrieben und abgebildet sein. Der Algorithmus der Aufwandsentschädigung darf nicht allein auf der Anzahl der Visiten beruhen, sondern muss den konkreten jeweiligen Aufwand im Prüfzentrum strukturell berücksichtigen.

Resümee

Prüfstellen sind von zentraler Bedeutung für das Erreichen hochwertiger Studienqualität, haben aber noch erstaunlich wenig Einfluss auf die Studienplanung. Die Einführung der Digitalisierung und die Umsetzung von RBM auf Seiten des Sponsors wirken sich auf Prüfstellen aus, insbesondere auf die Arbeitskapazitäten von SN und SK in den Prüfstellen. Sie verantworten durch ihre Planungsaktivitäten die Effektivität und Effizienz der Studiendurchführung. Daher zielte die Strategiewerkstatt darauf ab, SN, SK, Sponsoren und CROs auf einen gemeinsamen Kenntnisstand zu bringen: Wie sehen die Perspektiven und Möglichkeiten aus? Welche Strategien für eine zukünftige Zusammenarbeit werden gebraucht? Welche einfachen Hilfsmittel können die Zusammenar-

beit erleichtern? Dies wurde anhand des Beispiels Monitoring erläutert (Tab. 3). So wird eine proaktive und offene Information über die Monitoring-Strategie dargestellt und besprochen. Diese Information bedeutet eine Abkehr von stillschweigend vorgenommenen Veränderungen hin zu einer Partnerschaft, in der Transparenz, Kommunikation und gemeinsame Entwicklung einen hohen Stellenwert haben.

Danksagung

Besonderer Dank gilt den Teilnehmern der Strategiewerkstatt aus dem Studienzentrum der Thoraxklinik Heidelberg, dem Vivantes-Humboldt Klinikum und dem Klinikum Spandau.

■ LITERATUR

- [1] Michael J. Howley, Peter Malamis, Jim Kremidas: Site Perspectives on Clinical Trial Quality. *Applied Clinical Trials* 01 Dec 2017.
- [2] Tätigkeitsprofil einer Study Nurse auf der Homepage des BUVEBA: https://buveba.de/wp-content/uploads/2017/06/Stellenbeschreibung_Taetigkeitsprofil_SN_V17_final_BUVEBA.pdf
- [3] Penelope Manasco: Risk-Based Monitoring: Barriers to Adoption. *Applied Clinical Trials*, Volume 27, Issue 12, 2018: <http://www.appliedclinicaltrials.com/risk-based-monitoring-barriers-adoption>
- [4] Moe Alsumidaie: Tools for Resolving Monitoring Visit Findings. *Applied Clinical Trials* 15 Jan 2019: <http://www.appliedclinicaltrials.com/tools-resolving-monitoring-visit-findings>

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 15. Okt. 2019.

Korrespondenz:

Stefanie Blechner
Roche Pharma AG, Medical Affairs
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen (Germany)
e-mail: stefanie.blechner@roche.com

Petra Kammerer
Teamwerkstatt Berlin
Hubertusstr. 7
12163 Berlin (Germany)
e-mail: kammerer@klifo-praxis.de
www.klifo-praxis.de