

pharmazeutische medizin 1

ARZNEIMITTELPRÜFUNG

SMART Monitoring:
Can new Approaches Make a Difference?

Das „Risk-Based Monitoring“ und die
Evolution des CRA

Prüfzentren-Vergütung: Schätzen Sie noch
oder rechnen Sie schon?

ZUR SACHE

Anmerkungen zur „Qualität“ und ihrer
Kontrolle im System der Ethik-Kommissionen

ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Die EU Pharmakovigilanz-Gesetzgebung:
Hoher Einsatz seitens der Pharmaindustrie



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.

Kostenkalkulations-Tool für Mitglieder der DGPharMed



Prüfzentren-Vergütung: Schätzen Sie noch oder rechnen Sie schon?

Klinische Prüfungen sind komplexe Projekte, dauern zumeist mehrere Jahre und beschäftigen in der Regel eine große Zahl an Einrichtungen und Personen. Jeder Beteiligte muss dabei seine Kosten im Blick haben und diese, teilweise schon lange im Voraus, möglichst exakt abschätzen. Nicht jedem Beteiligten stehen hierzu ausreichend Know-how, Ressourcen oder Tools zur Verfügung. Bei einem Treffen von Prüfärzten im Rahmen des 28. Jahreskongresses der DGPharMed 2012 zeigte sich der starke Wunsch nach Erfahrungsaustausch und der Unterstützung durch ein Tool zur Kostenkalkulation von klinischen Prüfungen. Nachfolgend werden die Ergebnisse einer in der Folge des Treffens gegründeten Arbeitsgruppe in der DGPharMed zu diesem Thema präsentiert.

| Dr. Andreas Eisenmenger, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg, und Dr. Bettina Bergtholdt, emovis GmbH, Berlin



Einleitung

Die Planung, Organisation und Durchführung einer klinischen Prüfung ist ein komplexes Projekt mit einer großen Zahl an Beteiligten unterschiedlichster Qualifikation und einer oftmals über Jahre gehenden Laufzeit. Je besser eine Studie mit Weitblick und Erfahrung vor Beginn geplant ist, desto eher sind Risiken im Verlauf zu vermeiden bzw. auftretende Probleme rechtzeitig in den Griff zu bekommen.

Grundlage für die erfolgreiche Durchführung ist eine fundierte, zutreffend quantifizierte und zeitgerecht terminierte Budgetplanung. Diese Aufgabe geht alle Beteiligten einer klinischen Prüfung gleichermaßen an: Der Sponsor hat dabei den bedeutendsten Anteil an der Planung, da er für die gesamten Kosten der Studie verantwortlich zeichnet. Aber auch Contract Research Organizations (CROs), sonstige Dienstleister und nicht zuletzt

Prüfzentren müssen ihren anteiligen Aufwand an der Studiendurchführung monetär bewerten und planen.

Pharmazeutische Unternehmen wie auch viele CROs greifen bei der Planung auf eine langjährige Erfahrung, einen großen, spezialisierten Mitarbeiterstamm und professionelle Planungshilfen wie etwa Benchmark-Datenbanken zurück. Prüfzentren hingegen, seien sie professionell oder Teil einer klinischen Versorgungseinrichtung, stehen weit weniger Ressourcen, Erfahrungen und methodische Hilfsmittel zur Verfügung.

Dieser Umstand war Anlass, dass sich 2012 auf dem 28. Jahreskongress der DGPharMed eine Arbeitsgruppe unter dem DGPharMed-Fachbereich Klinische Prüfung zusammenfand, um ein Instrument zur Budgetplanung und Budgetprüfung zu entwickeln. Dieses Instrument sollte einerseits Prüfzentren bei der Kalkulation ihrer Kos-

ten unterstützen, andererseits aber auch die an Prüfstellen entstehenden Kosten für Sponsoren und CROs transparenter und damit nachvollziehbarer machen.

Aktuelle Situation

Welche Vergütungsschemata werden zurzeit angewendet? Weitverbreitet ist die Verwendung der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) resp. Zahnärzte (GOZ). Die Anwendbarkeit von GOÄ und GOZ wurde in der Arbeitsgruppe lange diskutiert, ihre Anwendung für Studienbudgets aber als in der Regel nicht geeignet angesehen. Die Gebührenordnungen sind Grundlage für die Kostenabrechnung ärztlicher Leistungen im Behandlungsalltag. Sie bilden jedoch in vielen Fällen nicht den Aufwand an Dokumentation, Personaleinsatz, Qualität

und Qualifikation im Rahmen einer klinischen Prüfung ab.

Weitere mögliche Ansätze sind die Berechnung des Aufwands je Prozedur in Personenzahl, verrechnet mit individuellen Stundensätzen je Berufsgruppe, oder ganz vereinfacht eine Klassifizierung der klinischen Prüfungen nach Komplexität in z.B. drei Gruppen (einfach, mittel, schwer), basierend auf einer Handvoll Kriterien. Die Wertigkeit und Anwendbarkeit dieser Berechnungsgrundlagen wurden ebenfalls analysiert und diskutiert.

Der Vorzug wurde schließlich der Berechnung des Aufwands nach Zeit und Stundensätzen gegeben. Die Kategorisierung von Budgets nach Komplexitätsgruppen wurde allenfalls eine Berechtigung bei der schnellen Abschätzung von Studienangeboten als ersten Schritt eingeräumt.

Kostenarten

In mehreren Arbeitstreffen wurden Kostenarten, deren Einflussfaktoren wie auch Kalkulationsansätze gesammelt und ihre Relevanz und Eignung bewertet.

• Prozedurale Kosten

Einfach abzubilden scheinen die prozeduralen Kosten, wie sie sich in einem guten Trial Schedule darstellen: Sie sind eindeutig studienbezogen und orientieren sich klar an Leistungen, die bei Auswahl und Behandlung der Studienteilnehmer erbracht werden.

• Nicht-prozedurale Kosten

Neben den prozeduralen Leistungen entstehen den Prüfzentren weitere Kosten, die es bei einer kostendeckenden Budgetierung zu berücksichtigen gilt. Dazu gehören nicht-prozedurale Kosten, die z.B. beim Management und der Vorbereitung der Studie und ggf. auch beim Management des Studienzentrums anteilig anfallen. Beispiele hierfür sind Site Feasibility und Site Selection Maßnahmen, technischer Set-up der Studie, Prüfer-Treffen, Kommunikation mit Sponsor und Monitor, Trainingsmaß-

nahmen zur Studie oder auch Rekrutierungskosten (Werbung) und Archivierung.

• Leistungen von Dritten

Je nach Anforderungen der klinischen Prüfung und Ausstattung des Prüfzentrums werden ggf. auch Leistungen von Dritten (Kurier, Radiologie, Labor, Apotheke) als Durchleitungskosten im Budget zu berücksichtigen sein.

• Optionale Kosten

Hinzu kommen optionale Kosten für ungeplante, damit aber nicht vorhersehbare Aufgaben, die ins Budget aufgenommen werden sollten und bei Bedarf abgerechnet werden. Beispiele sind ungeplante Visiten, Umsetzung von Amendments und Neuaufklärung der Teilnehmer an der Prüfung, Um-Etikettierung der Prüfsubstanz, Audit-Kosten oder verlängerte Studiendauer.

• Infrastruktur-Kosten

Je nach Organisationsstruktur und Geschäftsform der Prüfzentren sind im Budget am Ende auch Infrastrukturkosten (Miete, Ausstattung etc.) und ggf. Gewinnzuschläge abzubilden. Dies kann anteilig über Aufschläge auf das Budget und/oder über die Stundensätze erfolgen, abhängig vom jeweiligen Geschäftsmodell.

Ein brauchbares Kostenkalkulationstool sollte alle als relevant erach-

teten Budgetposten berücksichtigen und eine breite Anwendbarkeit und Flexibilität gewährleisten. In diesem Sinne wurde in der Arbeitsgruppe beschlossen, eine Vorlage basierend auf einer Standard-Software zur Tabellenkalkulation – Microsoft Office Excel – zu erstellen. Das Tool sollte übliche Prüfzentren-Budgetposten in klinischen Prüfungen erfassen, diese automatisiert miteinander verknüpfen und zu einer Übersicht der Studiengesamt-kosten zusammenführen. Die Lösung sollte out-of-the-box verwendbar sein und den Nutzer durch die Anwendung führen, zusätzlich aber auch die Möglichkeit eröffnen, Ergänzungen durch den Nutzer zuzulassen, notwendige Anwenderkenntnisse vorausgesetzt.

Kalkulationstool

Das Tool besteht aus mehreren Modulen (Tabellenblättern), die schrittweise nacheinander ausgefüllt, eine Schätzung für den Aufwand und das Gesamtbudget einer klinischen Prüfung ergeben. Eingebunden in die Excel-Datei ist außerdem eine Anleitung zur Benutzung, die auf einem separaten Tabellenblatt (User Manual) hinterlegt ist.

Die in Abbildung 1 dargestellten Tabellenblätter werden von rechts nach links folgendermaßen ausgefüllt:

Activity per Trial	Renderer	Time [Hours]	Costs per unit/trial	Unit	Factor [x]	Total Costs
Startup Costs						
5 Site Feasibility	I	1.5	270.00 €	per trial	1	270.00 €
6 Site Selection Visit	S	1.5	810.00 €	per trial	1	810.00 €
7 Technical Setup (eCRF etc.)	S	1	810.00 €	per trial	1	810.00 €
8 Providing Documents for Regulatory Procedures	S	1	810.00 €	per trial	1	810.00 €
9 Contract Negotiations	S	2	180.00 €	per trial	1	360.00 €
10 Investigator meeting(s) - Investigator(s)	I	6	1.080.00 €	per trial	1	1.080.00 €
11 Investigator meeting(s) - Study Nurse(s)	S	16	2.880.00 €	number	1	2.880.00 €
12 Travel/Accommodation Costs for Meeting	I/S	16	2.880.00 €	number	1	2.880.00 €
13 Initiation Visit - Investigator(s)	I	3	540.00 €	per trial	1	540.00 €
14 Initiation Visit - Study Nurse(s)	S	3	540.00 €	per trial	1	540.00 €
15 Internal Trainings and Meetings - Investigator(s)	I	1	180.00 €	per trial	1	180.00 €
16 Internal Trainings and Meetings - Study Nurse(s)	S	1	180.00 €	per trial	1	180.00 €
17 Study Specific Training - Investigator(s)	I	1	180.00 €	per trial	1	180.00 €
18 Study Specific Training - Study Nurse(s)	S	1	180.00 €	per trial	1	180.00 €
19 Preparation of Source Documents	I	6	1.440.00 €	per trial	1	1.440.00 €
Sub-total Startup						1.440.00 €
Recruitment Costs						2.320.00 €
25 Recruitment Concept						
26 Advertising Expenses						
27 Data Base for Patient Selection						
28 Patient Referral						
29 Patient Contact						
30 Patient Contact						
31 Patient Contact						
32 Patient Contact						
33 Patient Contact						
Sub-total Recruitment						2.320.00 €
Trial Execution Costs per Patient						400.00 €
35 Hospitalisation / Overnight stay						
36 Hospitalisation / Overnight stay						
37 Hospitalisation / Overnight stay						
38 Hospitalisation / Overnight stay						
Sub-total Execution						400.00 €

25	Recruitment Costs					
26	Recruitment Concept	1	5	900,00 €	per trial	1 900,00 €
27	Advertising Expenses			500,00 €	per trial	0,00 €
28	Data Base for Patient Selection			500,00 €	per trial	0,00 €
29	Patient Referral			200,00 €	per trial	0,00 €
30	Patient Contact			500,00 €	per trial	0,00 €
31						
32						
33	Sub-total Recruitment					
34						900,00 €
35	Trial Execution Costs per Patient					
36	Hospitalisation / Overnight stay			400,00 €	nights, patients	0,00 €
37					per patient	0,00 €
38					per patient	0,00 €
39	Sub-total Execution					
40						0,00 €
41	Archiving			100,00 €	per patient	1 100,00 €
42						
43	Total					
44						3.320,00 €
45						
46						
47						
48						

Abbildung 1: Tabellenblätter sind über die Reiter am unteren Rand aufrufbar.

- Eingabe der zentrumseigenen Personal-Stundensätze für Prüfer und Assistenzpersonal (Tabellenblatt „Hourly Rates“)
- Bewertung und Eingabe des Zeitaufwands für einzelne personen-gebundene Prozeduren (Tabellenblatt „Procedures Timetable“)

In der Arbeitsgruppe diskutierte und als Konsens gefundene Zeiteinheiten für typische Studientätigkeiten (EKG, Blutentnehmen u.a.) wurden bereits hinterlegt, sind jedoch individuell anpassbar. Aus diesen beiden Schritten ergeben sich die Kosten je Prozedur, die der Kalkulation des Gesamtbudgets zugrunde gelegt wird.

- Basierend auf dem Trial-Schedule werden in einer analogen Tabellenstruktur aus Maßnahmen und Visiten-Tagen Studienmaßnahmen markiert und automatisiert die prozeduralen Kosten berechnet (Tabellenblatt „Procedural Costs“)

- In weiteren Schritten werden ...
- die nicht-prozeduralen, studienbedingten Kosten des Prüfzentrums abgefragt und wo sinnvoll über Teilkosten und Faktoren berechnet (Tabellenblatt „Non-procedural Costs“)
- die Durchleitungskosten je Patient wie etwa für externe Bildgebung oder Fahrtkostenerstattungen erfasst (Tabellenblatt „Pass-Through Costs“)
- die optionalen Kosten (on-demand) dargestellt, die im Rahmen der Budgetverhandlungen eine Rolle spielen sollen, wie z.B. für ungeplante Visiten, Umsetzung von Amendments und Neu-Aufklä-

rung der Teilnehmer an der Prüfung, Um-Etikettierung der Prüfsubstanz, Audit-Kosten oder verlängerte Studiendauer.

In einer Budgetübersicht werden die Ergebnisse der vorangegangenen Berechnungen zu einem Überblick mit Kosten je Patient, zusätzlichen und optionalen Kosten sowie Gesamtbudget zusammengefasst. Die Übersicht kann intern Verwendung finden, aber auch zur transparenten Darstellung der Prüfzentren-Kosten in Budgetverhandlungen genutzt und z.B. noch mit gewünschten Zahlungsmodalitäten (Vorauszahlungen, Studienabbruch-Erschädigung u.Ä.) versehen werden.

Für alle Mitglieder der DGPharMed

Das Kostenkalkulationstool steht den Mitgliedern der DGPharMed als Microsoft Excel Dokument im Mitgliederbereich der DGPharMed-Domäne zur Verfügung: www.dgpharmed.de über das Menü „Mitgliederbereich > Nachrichten – Themenbereiche > Dokumente und Materialien zur Klinischen Prüfung“.

Im Rahmen der Testung und bei ersten Anwendungen im Alltag hat sich das Kostenkalkulationstool bereits bewährt und für mehr Transparenz bei der Budgeterstellung gesorgt.

Wir freuen uns, den Mitgliedern der DGPharMed ein einfach zu nutzendes, dabei individuell erweiterbares Werkzeug als Vorlage zur Verfügung stellen zu können, und möchten damit zu offenen und für alle Seiten nachvollziehbaren Verhandlungen um Studienbudgets beitragen. Dies schafft Vertrauen und die Basis für eine lang anhaltende, erfolgreiche und professionelle Zusammenarbeit. |

Die Autoren danken allen, die bei der Diskussion und Entwicklung mitgearbeitet haben, und gedenken Professor Dr. Ralf Kohnen, der im letzten Jahr bei einem Unfall verstarb.

AUTOREN



Dr. rer. medic. Andreas Eisenmenger ist Leiter der Studienzentrale des Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und betreut als Projektmanager seit Jahren akademisch initiierte klinische Prüfungen wie auch den Start-up von Auftragsstudien. Seit 2013 ist er Mitglied im DGPharMed-Fachbereich Klinische Prüfungen.

Kontakt
 Andreas.Eisenmenger@NCT-Heidelberg.de



Dr. med. Bettina Bergtholdt ist seit 2001 geschäftsführende Gesellschafterin der emovis GmbH, einem Prüfzentrum in Berlin. Sie war bisher in ca. 150 Studien der Phasen II–IV Hauptprüferin des Zentrums und als Geschäftsführerin auch für die Kalkulation der Honorare verantwortlich.

Kontakt
 Bettina.Bergtholdt@emovis.de