

F. Krummenauer¹, B. Al-Nawas², C. Baulig¹

Studiendesigns in der Implantologie (VI): Budgetierung Klinischer Studien – was kostet das Ganze???

Designing Clinical Trials in Implantology (VI): Budget Size of Clinical Trials – how much is it in the end???

Die Planung Klinischer Studien umfasst nicht nur die logistische und inhaltliche Planung, sondern auch die finanzielle. Während das Projektmanagement Klinischer Studien primär Meilensteine und Zeithorizonte zu quantifizieren versucht, schätzt die Finanzplanung Personal- und Sachkosten entlang dieser Zeithorizonte. Die jeweiligen Kostenanteile z. B. für die biometrische Begleitung einer Studie, für deren Durchführung am Patienten durch die verantwortlichen Prüf(zahn)ärzte sowie für die zur logistischen Betreuung notwendige Studienassistenten können dann oft über monatsweise Personalkosten-Kalkulationspauschalen aus Arbeitgeber-Perspektive geschätzt werden, proportional entlang der Zeithorizonte laut Projektmanagement-Planung. Dabei sind die Budgets für Klinische Studien nach heute geltenden Standards der GCP (Good Clinical Practice) nicht selten im zweistelligen Millionenbereich angesiedelt.

Schlüsselwörter: Klinische Studie; Projektmanagement; Finanzplanung; Personalkosten

The planning phase of clinical trials does not only cover clinical and logistical determinants, but also pre-specification of the trial's expectable budget requirements. Whereas the project management of clinical trials primarily concentrates on timeline and milestone quantification, sizing trial budgets mainly concentrates on estimation of staff and material costs alongside these project management timelines. The respective cost fractions, for example for biometrical planning and evaluation of the trial, for its implementation by the responsible trial site investigators or for its logistic coordination by study nurses, can then be quantified by means of monthly flat charges from the respective employers' perspective multiplied by project management timeline durations. The budget for a GCP (Good Clinical Practice) concordant clinical trial may then amount to two-digit million totals.

Keywords: clinical trial; project management; budget size; staff costs

Klinische Konzeption und biometrische Planung

Zur Planung einer Klinischen Studie stellt die klinische Konzeption, u. a. die Identifikation sachgerechter (primärer) Endpunkte [1] nebst dafür geeigneter Messinstrumente, einen ebenso etablierten Schritt dar wie die biometrische Planung von Analyse und insbesondere dafür einzubringender effektiver Patientenzahl [2]. Ein häufig jedoch massiv unterschätzter Planungsaspekt bezieht sich auf das zeitliche und davon ableitbar das finanzielle Projektma-

nagement einer Studie. Hierbei ist es meist notwendig, im ersten Schritt die zur logistischen Planung notwendigen Zeithorizonte und Meilensteine [3] der Studie zu quantifizieren, bevor dann entlang dieser Zeithorizonte z. B. der erwartbare Personalbedarf zur Durchführung der Studie am Patienten und übergeordnet zur logistischen Führung des Projekts geschätzt werden kann. Nicht selten wird aber neben diesen direkt anfallenden finanziellen – faktisch Mitarbeiterorientierten – Ressourcen der bei Durchführung einer Studie nach heute geltenden wissenschaftli-

chen Standards anfallende Finanzbedarf zur Qualitätssicherung unterschätzt oder gar übersehen: Die Anforderung der GCP (Good Clinical Practice) Guidelines als Ergebnis eines internationalen Harmonisierungsprozesses zur Qualitätssicherung in Klinischen Prüfungen [4] bedingt für die Implementierung von Qualitätssicherungsmaßnahmen vor, während und nach der Durchführung von Klinischen Studien nicht selten mindestens genauso hohe Personal- und Sachmittelaufwendungen wie schon die Studiendurchführung selbst.

¹ Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. F. Krummenauer), Fakultät für Gesundheit der Universität Witten/Herdecke, Alfred-Herrhausen-Straße 50, 58448 Witten

² Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, plastische Operationen (Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Wagner), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Augustusplatz 2, 55131 Mainz

Exemplarisch erwähnt sei das nach GCP Guideline E6 [4] für Klinische Prüfungen unabdingbare Monitoring, das die vom behandelnden und dokumentierenden Prüf(zahn)arzt unabhängige Überprüfung von Einträgen in die Erhebungsbögen zu Studienpatienten vorschreibt sowie die bei Implausibilitäten oder unvollständigen Angaben rigorose individuelle Abklärung und Korrektur entlang der originalen Patientendokumente im Prüfzentrum. Das Monitoring bedingt selbst bei einer stichprobenweisen Durchführung enorme Personal- und Reisekosten durch mehrtägige Besuche der monitorierenden Personen im Studienzentrum. Hinzu kommt die Arbeitszeit zur Vor- und Nachbereitung solcher Monitorbesuche für die Mitarbeiter des Prüfzentrums, die ebenfalls „nur“ der Qualitätssicherung anheimfällt und somit personelle Ressourcen jenseits der eigentlichen Studiendurchführung bindet.

Dieses einfache Beispiel zeigt, dass der Finanzbedarf einer Klinischen Studie weit über die augenfälligen personellen und sachlichen Aufwendungen zur Durchführung am Patienten hinausreicht. Zumindest in forschenseitig motivierten Klinischen Prüfungen (Investigator Initiated Trials, IITs) ohne nennenswerte finanzielle Unterstützung seitens eines Arzneimittel- oder Medizinprodukteherstellers fallen diese Mehrkosten der Budgetierung des leitenden Studienzentrums anheim und müssen entweder durch anderweitige externe Förderung oder aus bestehenden personellen Ressourcen abgedeckt werden. Im letzteren Fall entstehen dem Studienzentrum bzw. der das Studienzentrum beherbergenden Klinik also indirekte Kosten durch den Arbeitszeitausfall der Studienmitarbeiter im klinischen Versorgungsbetrieb während ihrer Tätigkeit für die studienbedingte Qualitätssicherung.

Kostenarten in Klinischen Studien

Im Folgenden wird versucht, entlang der Regeln der GCP und ihrer Konsequenzen für Durchführung und Qualitätssicherung Klinischer Studien charakteristische Kostenquellen zusammenzustellen. Es sei jedoch vorab betont, dass eine solche Zusammenstel-

lung niemals Anspruch auf Vollständigkeit haben kann: Während in einer monozentrischen Studie Reisekosten des Studienpersonals kaum ins Gewicht fallen werden und nur für externe Dienstleister anfallen würden, stellen diese Kosten für multizentrische Studien einen nicht unerheblichen Posten dar aufgrund der dann periodisch notwendigen zentralen Prüf(zahn)ärzte-Treffen zur Abstimmung von Erfahrungen im Studienablauf und der Verfolgung von lokalen Rekrutierungsprofilen in den Zentren.

Auch die konkrete Formatierung der Kostenquellen kann einen massiven Einfluss auf die Höhe der zu kalkulierenden Teilkosten haben: Wird eine Klinische Studie entlang Papier-Erhebungsbögen dokumentiert, erfolgt die Dateneingabe üblicherweise auch „händisch“ durch eine unabhängige Doppelseiteingabe und einen entsprechenden Abgleich der doppelten Eingabe mittels einer programmisierten Plausibilitätsprüfung; hier werden die zu kalkulierenden Kosten vor allem die Mitarbeiterzeit für eine doppelte händische Eingabe und die Programmierung der Plausibilitätsprüfung betreffen. Wird die Studie stattdessen über eine elektronische Dateneingabe über verteilte Studienplätze (Remote Data Entry, RDE) vorgenommen, so sind keine Doppelseiteingabe und posteriore Plausibilitätsprogrammierung notwendig, da die Eingabesoftware diese Prüfungen direkt während der Eingabe vornehmen sowie ggf. notwendige Korrekturen einfordern und dokumentieren kann. In dieser Situation werden jedoch massive direkte Kosten für die Implementierung der elektronischen Erhebungsinstrumente in der Hintergrundsoftware des RDE-Anbieters sowie nicht selten zur Anzahl der Patienten in der Studie proportionale Nutzungsgebühren entstehen. Diese vermeintlich Ressourcen-sparende Strategie kann netto in deutlich höhere Kosten münden als die „klassische“ papierbasierte Vorgehensweise.

Ferner sei betont, dass auch vermeintlich als Fixkosten bepreispbare Leistungen in einer Klinischen Studie nicht zwingend „fix“ sein müssen: Während z. B. klar ist, dass für die biometrische Planung und Analyse einer Studie finanzielle/personelle Ressourcen einzubringen sind und diese meist gut entlang des Umfangs der Erhebungsinstrumente

pro Patient (also der Anzahl auszuwertender Endpunkte) kalkuliert werden können, werden sich die biometriebedingten Kostenanteile einer Klinischen Studie schlagartig erhöhen, wenn z. B. aufgrund einer Häufung schwerer unerwünschter Ereignisse in der Studie eine ungeplante Interimanalyse vorgenommen werden muss. In diesem Fall kommen zumindest anteilig zusätzliche Kosten für Programmierung, Tabellierung und Berichterstellung der Interimanalyse zum Tragen gegenüber der eigentlich budgetierten „Haupt“-Analyse.

Die nachfolgend gelisteten Kostenquellen sind somit als charakteristisch für eine Klinische Prüfung zu verstehen, in keinem Fall aber zwingend oder gar ausschließlich.

Gebühren

Bevor eine Studie gestartet werden kann, ist deren Votierung durch eine unabhängige Ethikkommission notwendig, bei multizentrischen Studien lokal für jedes der teilnehmenden Zentren. Mit der Anzahl der Studienzentren erhöht sich somit auch die Höhe der insgesamt zu kalkulierenden Gebühren für deren Votierung, sodass fünfstellige Beträge einzustellen sind. Die gleiche Größenordnung ist nicht selten für den Publikationsprozess nach Abschluss und Berichterstellung der Studie zu kalkulieren.

Patientenbezogene Kosten

In den wenigsten Studien wird für die teilnehmenden Patienten ein explizites Honorar gezahlt, eine Mindestanforderung zur erfolgreichen Rekrutierung ist jedoch die Erstattung von studienbedingten Mehrkosten für die Studienteilnehmer: Wird nach der eigentlichen Studienversorgung eine zweijährige individuelle Nachbeobachtung angestrebt und jeder Patient vierteljährlich im behandelnden Studienzentrum zur Kontrolle vorstellig, so sind pro Patient achtfache Fahrt- und eventuell auch Übernachtungskosten bereitzustellen. Auch wenn initial erwartet wird, dass ein Großteil der Studienteilnehmer im lokalen Umfeld des Studienzentrums lebt und keine nennenswerten Fahrtkosten fordern wird, sollte vor allem bei Studien zu implantologischen Fragestellungen für einen Anteil von mindestens

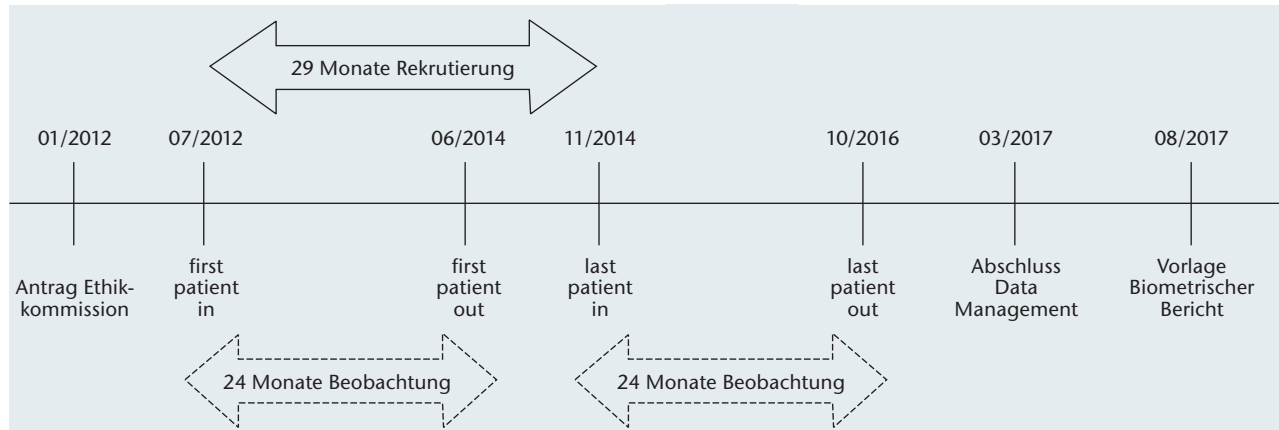


Abbildung 1 Schematisierte Planung [3] von Meilensteinen, Zeithorizont und erwartbarer Rekrutierungsdauer für eine klinische Studie unter Annahme einer Drop out-Rate von 20 % und einem maximalen Anteil rekrutierbarer Patienten von 10 % unter allen mit der Studientherapie grundsätzlich versorgbaren Patienten eines Studienzentrums.

10 %–20 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer eine mittlere Distanz von 2 x 200 Bahnkilometern und eine studienbedingte Übernachtung vor Ort einkalkuliert werden: Erfahrungsgemäß suchen Patienten gerade im Bereich der elektiven Implantologie ihren Behandler nicht in erster Priorität nach Nähe aus, sondern nach dem Umfang seines Behandlungsangebotes bzw. entlang ggf. spezieller privater Zusatzleistungen. Die Bereitschaft zur Mehrzahlung und die Zurücklegung höherer Entfernungen sinkt dann jedoch proportional zum Interesse an einer Fahrtkosten-erstattung. Viel höher als diese vereinzelt aufkommenden Nebenkosten und direkt proportional zur Anzahl der Studienteilnehmer schlagen jedoch oft zur besseren Motivation und Rekrutierbarkeit der Patienten eigens in die Studie eingebrachte Broschüren oder sonstige Informationsmaterialien (CDs) zur Studienversorgung zu Buche.

Prüferbezogene Kosten

Vor allem in forschenseitig motivierten klinischen Prüfungen werden die verantwortlichen Prüf(zahn)ärzte kein direktes Honorar zur Rekrutierung und Dokumentation ihrer Studienpatienten vor Ort erhalten; stattdessen fallen für die Ausübung dieser studienbedingten Tätigkeiten für die durchführenden Studienzentren direkte oder indirekte Personalkosten an: Werden die Prüf(zahn)ärzte zur Durchführung der Studie z. B. halbtägig freigestellt, resultiert

ein monatlicher Arbeitsausfall für deren eigentliche Krankenversorgungsaufgabe in Höhe von 50 % des Monatsgehaltes aus Arbeitgebersicht. Diese Kosten schlagen als indirekte Kosten in der Klinik durch Umlagerung oder gar Entfallen der Versorgungsleistung oder als direkte Kosten durch Einstellung einer höheren Personaldecke während der Studienlaufzeit zu Buche. Der Irrglaube, dass eine Studie nach GCP „nebenher“ während der (zahn)ärztlichen Versorgungsaufgabe führbar ist, hat bereits viele Studienleiter in massive Bedrängnis gebracht, sobald die erste lokale Qualitätsprüfung der Studie durch externe Überwachungsbehörden vorgenommen wurde.

Studienassistenten

Die (zahn)ärztliche Versorgung der Studienpatienten steht außer Frage im Vordergrund der Studiendurchführung. Für die Planung jedoch nicht zu unterschätzen sind die notwendigen personellen Ressourcen zur „Hintergrund“-Führung einer Studie z. B. für die sachgerechte Archivierung und Vervollständigung der Studiendokumente, für die Vor- und Nachbereitung von Audits einer Überwachungsbehörde oder von Monitorbesuchen (die das Personal nicht selten tageweise komplett binden). Insbesondere ist die aktive Sicherstellung der Ablaufkonformität von Studienversorgung und -nachbeobachtung gemäß dem obligaten Studienprotokoll faktisch nur von einer eigens in die Studie zu inte-

grierenden Studienassistenten zu leisten. Während der angloamerikanische Begriff der „study nurse“ primär eine die Prüferaufgaben am Patienten unterstützende Tätigkeit wie z. B. die Abnahme von Blutproben und die Begleitung der Nachbeobachtungstermine suggeriert, zählt zu den zeitfressenden Aufgaben einer Studienassistentin vor allem auch die logistische Führung des Projekts bis hin zur Koordination von Prüfer- und Studienleitertreffen. Selbst in einer monozentrischen Studie muss für die gesamte Studienlaufzeit die Investition mindestens einer 50%-Kraft zur Studienassistentin gesichert werden, um eine Konzentration der Prüf(zahn)ärzte auf ihre eigentlichen Studienaufgaben zu ermöglichen (und dort anfallende – teurere und nicht immer studienerefahrenere – personelle Ressourcen einsparen zu können).

Studienleiter- und Prüfertreffen

In multizentrischen Studien werden meist mindestens halbjährliche Treffen sämtlicher Prüf(zahn)ärzte und/oder Studienassistenten organisiert, um aus lokal in den Studienzentren gemachten Ablaufferfahrungen für den Verlauf der Gesamtstudie konstruktive Konsequenzen ziehen zu können. Vor allem der Abgleich von Rekrutierungsprofilen und Vollständigkeitsraten in Nachbeobachtungen (*compliance*) sowie die Kommunikation von lokal erfolgreichen Strategien zu deren Erhöhung ist nicht selten die Rettung des Studienverlaufs in

einzelnen Standorten mit „Startproblemen“. Wird in einer Studie mit fünf Zentren und einer vierjährigen Gesamtlaufzeit (Rekrutierung plus Nachbeobachtung) halbjährlich ein Treffen des Studienpersonals angesetzt und nehmen pro Zentrum nur zwei Personen (verantwortlicher Prüfer und Studienassistent) teil, erwachsen Reisekosten für mindestens zehn Personen zu jeweils acht Studientreffen. Mit Reise- und Übernachtungskosten von summarisch 150 € pro Person und Treffen erwachsen selbst aus dieser marginalen organisatorischen Kostenquelle fünfstellige Kosten. Ein initialisierender Zentrenbesuch zum Briefing des Studienpersonals vor Ort durch die Studienleitung ist ferner nicht selten genauso zeit- und kostenintensiv wie die zusätzlich für die Studienleitungen periodisch notwendigen Zusammenkünfte zur Steuerung der Studie.

Monitoring

Eine der am meisten unterschätzten Kostenquellen in Klinischen Studien ist das Monitoring der Studie! Gemäß einer schon im Studienprotokoll festgeschriebenen (meist stichprobenweisen) Strategie werden vom monitorierenden Personal die vom Studienpersonal in die papierenen Erhebungsbögen der Patienten eingetragenen Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft. Die Plausibilitätskontrolle reicht hier von der Kontrolle zu überprüfender Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie über die Einhaltung von biologisch realistischen Wertebereichen bei Angaben z. B. aus Laborbefunden bis hin zur inhaltlich übergreifenden Interpretation verschiedener Daten auf Widerspruchsfreiheit: Eine offensichtliche Quelle für eine Rückfrage (*query*) ist dabei das fälschliche Ankreuzen eines angeblich vorgenommenen Schwangerschaftstests bei einem männlichen Studienteilnehmer; komplexer stellt sich die Situation jedoch dar bei nicht konsistent wirkenden klinischen Endpunktverläufen. Wird z. B. in einer Studie zur Parodontistherapie im zweiwöchentlichen Rhythmus die Sondierungstaschentiefe [mm] bestimmt, und sinkt diese plötzlich nach initial anscheinendem Therapieerfolg, um dann nach zwei nicht dokumentierten „fehlenden“ Nachuntersuchungsterminen in der finalen Nachuntersuchung wieder auf sehr gutem Ni-

veau angegeben zu sein, wird eine Rückfrage im Studienzentrum nicht zu vermeiden sein: Von einem versehentlichen Schreibfehler in der zeitlich letzten Angabe (die faktisch zu einem schlechten Therapieergebnis korrespondiert nach Korrektur) über eine jenseits der Studientherapie protokollverletzende vorgenommene Zusatzversorgung während des nicht dokumentierten Nachbeobachtungszeitraums bis hin zu einem aktiven Täuschungsversuch muss dann jede mögliche Erklärung in Betracht gezogen werden.

Diese einfachen Beispiele demonstrieren Detailfreudigkeit und zugleich Intensität der Arbeit des Monitoringpersonals. Die detaillierte Sondierung der Studienunterlagen vor Ort in Studienzentren (*source data verification*), die Klärung von Rückfragen und Korrekturen vor Ort (*queries*) und das damit verbundene hohe Reise- und Übernachtungsaufkommen legen es nahe, diese Leistung nicht von externen Anbietern vornehmen zu lassen. Sollte eine Studienleitung über zum Monitoring qualifiziertes eigenes Personal verfügen, ist für die Studienlaufzeit zwischen Rekrutierung und Abschluss der Datenakquisition in monozentrischen Studien mit einer vor Ort agierenden 20%-Kraft oft der aufkommende Bedarf bereits mit begrenzten Kosten „intern“ abdeckbar (in multizentrischen Studien sollte mit Blick auf die Reisetätigkeit und den Abstimmungsbedarf zwischen den Zentren eine Verdopplung dieser Ressource angenommen werden). Externe Anbieter rechnen jedoch Monitoringdienste meist tageweise ab, wobei ein „Monitoringtag“ nicht selten im obersten dreistelligen Kostenbereich zu erwarten ist zuzüglich sämtlicher Nebenkosten. Für das GCP-konforme Monitoring einer multizentrischen Studie mit hoher Fallzahl und vielen Nachbeobachtungsterminen pro Patient fallen somit nicht selten summarisch mittlere bis höhere sechsstellige Summen an.

Safety Board

GCP empfiehlt (wenn auch nicht zwingend) das Vorhalten eines von den eigentlichen Studienzentren und der Studienleitung unabhängigen Data Steering Committee, das oft auch kurz als *safety board* bezeichnet wird. Aufgabe dieses meist aus den Disziplinen Kli-

nische Pharmakologie und Medizinische Biometrie sowie der in der Studie fokussierten klinischen Disziplin interdisziplinär besetzten Gremiums ist die periodische oder bei Bedarf ad hoc vorzunehmende Bewertung von aus Studienzentren berichteten (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen. Erkennt beispielsweise das monitorierende Personal in einzelnen Studienzentren einen Anstieg solcher Ereignisraten jenseits der erwarteten Inzidenz, kann die Studienleitung kurzfristig dieses Gremium anrufen zur – bei Bedarf sogar entblindeten – Bewertung der Vorkommnisse und deren Kausalität bezüglich der Studienversorgung. Das Safety Board kann sogar eine ad-hoc-Interimanalyse empfehlen und vornehmen, wenn aus Sicht der Studienleitung oder der begleitenden Ethikkommissionen aus ethischer Perspektive eine Weiterführung der Studie den Patienteninteressen zu widersprechen oder gar die Patienten zu gefährden droht aufgrund im Studienverlauf aufgekommener Informationen.

Reisekosten und Sachmittel

Studientypische Reisekosten sind bereits zu oben genannten Kostenquellen angesprochen worden; darüber hinaus sollten selbstredend Sachkosten in angemessener Form vorkalkuliert werden. Diese reichen von den Druckkosten für Studiendokumente (Protokolle, Erhebungsbögen, Randomisationsunterlagen etc.) bis hin zu für die Studie spezifisch erstellten Broschüren oder sonstigen Informationsmaterialien, die die Rekrutierbarkeit und Compliance der Studienpatienten positiv unterstützen sollen. Nicht zuletzt müssen die Kosten für die eigentlich zu untersuchende Prüfmedikation oder das zu bewertende Medizinprodukt bei Nichtvorliegen externer Finanzierung im Falle einer durch die Studie beleuchteten Ausweitung der Zulassung oder CE-Zertifizierung von der Studienleitung getragen werden: Auch wenn inzwischen die Versorgung von Studienpatienten jenseits der studienspezifisch zu untersuchenden Therapie von den Leistungserstattern wieder übernommen wird – dies war bis 2010 für Studienpatienten grundsätzlich ausgeschlossen – sind die explizit von der Studie zu untersuchenden Aspekte von der Erstattung meist ausgenommen. Werden in einer Studie etwa zwei CE-

zertifizierte Implantate bezüglich ihrer Verweildauer im Kiefer verglichen, so wird die eigentliche zahnärztliche Versorgung der Studienpatienten entsprechend der vorliegenden Indikation bezuschusst, die Kosten für die Implantate selbst jedoch nicht notwendig, selbst im Falle einer grundsätzlichen Bezuschussbarkeit.

Data Management

Die anfallenden personellen Ressourcen zur händischen Doppeleingabe von Patientendokumentationen wurden bereits angesprochen. Letztlich ist hier eine Anzahl der zu dokumentierenden Angaben pro Patient proportionale Eingabekapazität zu kalkulieren, z. B. auf Basis einer unter Zeitmessung erfolgten Probeeingabe. Zumeist sind dann mehrere Personenmonate (x 2 aufgrund der unabhängigen Doppeleingabe!) zu kalkulieren und bedingen eine Aufwendung im unteren fünfstelligen Bereich. Nicht zu unterschätzen ist jedoch im Falle dieser „klassischen“ papierbasierten Vorgehensweise die zusätzlich anstehende Programmierung und Durchführung von Plausibilitätskontrollen: Mehrere Personenmonate von zumeist höher qualifiziertem wissenschaftlichem Personal sowie intensiver Rücksprachebedarf bedingten nicht selten eine Verdreifachung der für die eigentliche Eingabe anfallenden Kosten. Meist ist dieser Weg aber dennoch wesentlich kostengünstiger zu erwarten als die gebührenbasierte Nutzung einer extern vorgehaltenen Remote Data Entry-Software, die die anfallenden Kosten meist proportional zur Anzahl der Patienten und Fragebogenseiten pro Patient kalkuliert (nicht selten zuzüglich einer initialen Gebühr für die Erstellung des studienspezifischen Erhebungsinstruments in dieser Software und die Auslesung des Datensatzes nach Klärung von Implausibilitäten). Beide Zugänge zu einem GCP-konformen Data Management müssen im mittleren bis höheren fünfstelligen Kostensegment erwartet werden. Derzeit gibt es keine fundierten Belege für die Vermutung, dass der Aufwand zur Klärung von Implausibilitäten oder Monitoring-Rückfragen durch eine der beiden Strategien gegenüber der anderen Strategie nennenswert sinkt. Besteht jedoch für die Leitung eines universitären Studienzentrums eine kostenreduzierte

Möglichkeit zur Nutzung einer RDE-Software etwa durch besondere lokale Konditionen eines Dienstleisters für Klinische Studien – verwiesen sei hier beispielsweise auf die inzwischen bundesweit an Medizinischen Fakultäten etablierten universitären Koordinierungszentren für Klinische Studien und deren Netzwerk KKS – kann sich diese Bilanz durchaus anderweitig zugunsten des Remote Data Entry darstellen.

Medizinische Biometrie

Die in den Jahren 2007–2011 in dieser Zeitschrift eingebrachte Serie von „Biometrie-Splittern“ (etwa [1]–[3]) sollte demonstrieren, dass die Anforderungen an die Medizinische Biometrie in einer Klinischen Studie weit mehr umfassen als statistische Auswertungskompetenz. Von der gleichberechtigten Planung des Designs einer Studie über die Gewährleistung von v. a. bei multizentrischen Studien oft komplexen Methoden zur Maskierung und Randomisation reichen die Aufgaben der Biometrie bis hin zur aktiven Berichterstattung der Studienergebnisse nach abgeschlossener Programmierung und Durchführung der statistischen Analyse. Nicht selten sind für die biometrische Begleitung einer Studie nach GCP summarisch Aufwendungen in mittlerer fünfstelliger Höhe zu kalkulieren: Die GCP-Guideline E6 [4] schreibt formal detaillierte Anforderungen an Planung wie auch Auswertung und Berichterstattung einer Klinischen Prüfung fest, die nicht selten summarisch neun bis zwölf Personenmonate für zum Teil hochqualifiziertes Personal bedingen. Die biometrische Begleitung einer Studie nach GCP erfordert dabei die A-priori-Erstellung eines Statistischen Analyseplans – ein Dokument von zumeist mehreren hundert Seiten – durch hinreichend studienerefarne Ansprechpartner, wobei „hinreichende Erfahrung“ üblicherweise dokumentiert wird durch das Vorliegen des Zertifikates „Biometrie in der Medizin“ der einschlägigen Fachgesellschaften. Dieses Zertifikat ist vergleichbar einer Facharztanerkennung und wird erst auf der Basis einer mindestens fünfjährigen Berufstätigkeit in Klinischen Studien und einer persönlichen Fachprüfung zu Belangen der Good Clinical Practice zuerkannt. Der Nicht-Einbezug biometrischer Mindestkompetenz in diesem Sinne in Kli-

nische Prüfungen kann nach einem Audit durch die zuständigen Überwachungsbehörden zu aktiven Konsequenzen für die Studienleitung führen.

Größenordnung dieser Kostenarten

Die obigen Kostenquellen und deren in einer „klassisch“ konzipierten multizentrischen Studie zu erwartender Umfang sollen am Beispiel der Projektmanagement-Planung einer fiktiven Studie zum Vergleich der Komplikationsraten nach konservativer versus wurzelkanalstiftgestützter Endodontie von Prämolaren demonstriert werden [3]. Als primärer Endpunkt der Studie werde das „Aufreten einer zum Zahnverlust führenden Komplikation bis zu 24 Monate nach Abschluss der definitiven Versorgung [ja/ nein]“ festgesetzt; insbesondere soll also jeder Studienteilnehmer 24 Monate nach Studieneintritt nachbeobachtet werden. Weiter werde nach konservativer Versorgung eine Komplikationsrate von 4 %, nach stiftgestützter von 8 % erwartet; dieser Unterschied sei von der Studienleitung als klinisch relevant erachtet. Für diesen Unterschied von 4 % zwischen den Komplikationsraten ergibt sich, wenn die Studie ein Signifikanzniveau von 5 % und eine statistische Power von 80 % einhalten soll, eine effektive Fallzahl von 602 Prämolaren/Patienten pro Studienarm [2]. Abbildung 1 zeigt einen entlang der Kalenderjahre erwartbaren Ablauf der Studie [3]: Mit einer 29-monatigen Rekrutierungs- und 24-monatigen individuellen Nachbeobachtungsdauer kann die Laufzeit dieser Studie durchaus als charakteristisch betrachtet werden.

Weiter soll im Folgenden davon ausgegangen werden, dass die Studie multizentrisch von insgesamt fünf Zentren durchgeführt werde. Zur Personalkostenkalkulation werden ferner mittlere Sätze nach TVL angenommen, d. h., es wird eine Durchführung an fünf Zentren unterstellt, die Studienpersonal angelehnt an TVL einstellen. Damit können folgende mittlere monatliche Gehaltszahlungen aus Arbeitgeberperspektive angesetzt werden: Für höher qualifiziertes wissenschaftliches Personal, wie es für die lokal verantwortliche Prüf(zahn)arztztätigkeit (unter Forde-

Kostenart	Teilkostenschätzung
Gebühren	25.000 €
Studienassistentz	840.000 €
Patientenbezogene Kosten	70.000 €
Prüf(zahn)arztstätigkeit	270.000 €
Monitoring	300.000 €
Studientreffen	15.000 €
Safety Board	10.000 €
Data Management	50.000 €
Medizinische Biometrie	65.000 €
Summe	1.645.000 €
zzgl. Projektpauschale 20 %	329.000 €

Tabelle 1 Exemplarische Kalkulation der Teilkosten und des Gesamtbudgets einer multizentrischen, zweiarmligen randomisierten Klinischen Prüfung nach GCP (Good Clinical Practice) unter Annahme von TVL-basierten monatlichen Gehaltspauschalen aus Arbeitgeberperspektive und eines bis zu fünf Jahre (60 Monate) andauernden Studienverlaufs für Zentrenvorbereitung, Rekrutierung und Nachbeobachtung von 1204 Studienteilnehmern.

zung einer Facharztanerkennung) und im Monitoring eingesetzt wird, bedingt eine Dotierung nach TVL-14 eine monatliche Aufwendung von rund 5.000 €. Für mittleres wissenschaftliches Personal (Programmierung der Auswertung, Durchführung der Prüf(zahn)arztstätigkeit unter Anleitung) kann aus einer Dotierung nach TVL-13 eine monatliche Aufwendung von 4.500 € erwartet werden, für höheres nichtwissenschaftliches Personal (Studienassistentz) nach TVL-10 eine monatliche Aufwendung von 4.000 €.

Gebühren

Für die fünf Zentren wird jeweils ein Votum der lokalen Ethikkommission anfallen, das mit 2.000 € pro Standort angenommen werde. Zu diesen summarischen 10.000 € sind ferner nochmals summarisch 10.000–15.000 € Gebühren und Nebenkosten für Publikationen und Kongresspräsentationen anzunehmen, d. h. ein Gesamtposten von 20.000–25.000 €, mithin in unterer fünfstelliger Größenordnung, ist hier einzustellen.

Patientenbezogene Kosten

Es werde wie oben motiviert angenommen, dass bei etwa 10 % der 1204 Stu-

dienpatienten Reise- und Übernachtungskosten in Höhe von 150 € pro Nachuntersuchungstermin anfallen werden. Bei einem sechsmonatigen Recall-Takt und somit mindestens vier studienbedingten Reisen pro Patient bedingt dieser Posten eine Summe von immerhin $4 \times 120 \times 150 \text{ €} = 72.000 \text{ €}$, d. h. eine Bereitstellung von Mitteln in höherer fünfstelliger Größenordnung.

Studienassistentz

Es werde unterstellt, dass jedes der fünf Prüfzentren eine lokal agierende Studienassistentz als 50%-Kraft vorhält über den Gesamtzeitraum der Studie, ferner werde eine übergeordnet agierende zusätzliche Studienkoordination als 100%-Kraft eingestellt. Für die Laufzeit der Studie „am Patienten“ ($29 + 24 = 53$ Monate) zuzüglich einer entsprechenden Vor- und Nachbereitungszeit in den Zentren kann eine personelle Kapazität von 60 Personenmonaten in jedem der fünf Studienzentren für dessen 50%-Kraft unterstellt werden, ebenso für die übergeordnete globale Studienkoordination. Hieraus resultiert eine Gesamtkapazität von summarisch $60 + 5 \times 60 \times 50 \% = 210$ Personenmonaten für den Bereich der Studienassistentz. Bei Annahme einer Dotierung von 4.000 € pro Monat wie oben motiviert resultie-

ren hieraus Gesamtkosten von $210 \times 4.000 \text{ €} = 840.000 \text{ €}$!

Prüferbezogene Kosten

Durch das Vorhalten einer Vollkraft für die globale und einer 50%-Kraft für die lokale Studienassistentz kann die zur eigentlichen Prüf(zahn)arztstätigkeit anfallende personelle Ressource mit einer 25%-Kraft pro Studienzentrum als ausreichend angenommen werden. Wie für die Studienassistentz motiviert, muss dabei pro Zentrum eine personelle Verfügbarkeit über 60 Monate für diese 20%-Kräfte sichergestellt werden. Es ergeben sich summarisch für diese Kostenquelle Aufwendungen von $60 \times 5 \times 20 \% = 60$ Personenmonate für die Prüf(zahn)arztstätigkeit in der Studie. Bei einer Dotierung von 4.500 € pro Monat gemäß einem Verständnis dieser 25%-Kräfte als lokale „*sub investigator*“ resultieren hieraus Personalkosten von $60 \times 4.500 \text{ €} = 270.000 \text{ €}$.

Studienleiter- und Prüfertreffen

Für den Zeitraum von 60 Monaten wie oben motiviert werde eine halbjährliche Serie von studienbezogenen Zusammenkünften an je einem der fünf Studienorte unterstellt. Dann entstehen für jedes von 10 Treffen Reisekosten für jeweils zwei Personen aus je 4 der 5 Zentren; mit einer Pauschale von 150 € pro Reise und Person resultiert eine Summe von $10 \times 2 \times 4 \times 150 \text{ €} = 12.000 \text{ €}$. Hinzu kommen Reiseaktivitäten der Studienleitung an die vier kooperierenden Zentren zu Beginn der Studie (Zentreninitialisierung) mit Monitoringpersonal und globaler Studienassistentz, sodass auch hierfür 4 Reisen für mindestens fünf Personen anfallen, also zusätzlich 3.000 €. Mit 15.000 € stellt sich auch dieser Posten im immerhin unteren fünfstelligen Segment dar.

Monitoring

Über 60 Monate Studienlaufzeit hinweg wird pro Zentrum mindestens eine 20%-Kraft zum lokalen Monitoring benötigt werden; letztlich bietet es sich also in der bestehenden Situation an, ein Vollzeit-Stellenäquivalent über diese 60 Monate mit dem Monitoring der gesamten Studie zu schaffen. Diese zu besagtem fünfjährig ausgelegtem Voll-

zeitäquivalent korrespondierende Person muss mindestens quartalsweise zu den Zentren reisen, d. h., es stehen mindestens 20 Reisen zu jeweils vier der Zentren an, summarisch sind für das Monitoring $4 \times 20 \times 150 \text{ €} = 12.000 \text{ €}$ Nebenkosten zu erwarten, zusätzlich zu den direkten Personalkosten von $60 \times 5.000 \text{ €} = 300.000 \text{ €}$.

Safety Board

Es werde unterstellt, dass die vorliegende Studie über ihre Laufzeit von 60 Monaten hinweg ein Safety Board vorhält, das sich zusammensetzt aus jeweils einem Vertreter der Bereiche Orale Endoprothetik, Medizinische Biometrie und Klinische Pharmakologie. Tritt dieses Board jährlich zweimal zusammen (Reisekosten von $3 \times 10 \times 150 \text{ €} = 4.500 \text{ €}$) und nimmt einmal eine ungeplante Interimanalyse vor (Pauschalannahme 6.000 €), so wird auch für diesen Aspekt der Qualitätssicherung eine Summe im unteren fünfstelligen Bereich einzustellen sein, unabhängig von ggf. noch zusätzlichen Honorarforderungen der drei Personen für diese Gremientätigkeit.

Reisekosten und Sachmittel

Die erwartbaren Reisekosten wurden oben bereits für die jeweils reisenden Personen zusammengestellt; für die Studie selbst sollte jedoch zusätzlich ein nicht zu geringer Pauschalbetrag für Verbrauchsmaterialien bereitgestellt werden (Erhebungsinstrumente, Portokosten, Rechnerplatzausstattungen für das Studienpersonal). Inzwischen ist es anerkannt und auch bei Förderern akzeptiert, für diese generellen Verbrauchskosten eines Forschungsprojekts – zu denen je nach Studienzentrum auch Raummieten und Betreiberfixkosten zählen können – eine „Projektpauschale“ (*lump sum*) von 10–20 % des Gesamtbudgets der Studie einzustellen.

Data Management

Für diese Studie werde eine händische Doppeleingabe vorgenommen zu einem Festpreis von 4 € pro eingegebenem Fragebogenset eines Patienten. Für 1204 Patienten sind also für die Doppeleingabe Kosten von $2 \times 1204 \times 4 \text{ €} = 9.632 \text{ €}$ zu kalkulieren. Hinzu kommen jedoch noch Personalkosten zur Programmie-

rung und Umsetzung der Plausibilitätsprüfungen, für die Erzeugung der vom Monitoringpersonal darauf basierend lokal zu klärenden Queries sowie für die Korrektur und Finalisierung des Datensatzes, bevor dieser zur Auswertung übergeben werden kann. Hierfür sind summarisch mindestens neun bis zwölf Personenmonate notwendig (meist verteilt über einen längeren Zeitraum als 50%-Kraft, um im laufenden Eingabebetrieb schon Plausibilitätsprüfungen vornehmen zu können). Bei Annahme einer Dotierung von 12 Personenmonaten entlang TVL-13 entstehen hierfür Personalkosten von $9 \times 4.500 \text{ €} = 40.500 \text{ €}$, d. h., auch das Data Management muss mit einer Summe im mittleren fünfstelligen Bereich kalkuliert werden.

Medizinische Biometrie

Die biometrische Planung inklusive einer anteiligen Erstellung des Studienprotokolls (Methodenabschnitt) bedingt ebenso Personalkosten wie die vor Beginn der Auswertung abzuschließende Verfassung des Statistischen Analyseplans (SAP) nach GCP, eines Dokumentes von üblicherweise mehreren hundert Seiten und genauer Vorspezifikation der in der Auswertung zu erstellenden Tabellenformate, Graphiken, der zu prüfenden Hypothesen und angestrebten deskriptiven Analysen. Diese planerische Leistung muss mit mindestens sechs Personenmonaten angesetzt werden. Hinzu kommen mindestens noch-

malige sechs Personenmonate für die Programmierung, Durchführung und Tabellierung der eigentlichen Auswertung entlang des SAP sowie zwei Monate für deren textlicher Fixierung im biometrischen Ergebnisbericht. Wird für die Planung (1 Monat) und Berichterstellung (2 Monate) eine im Sinne von GCP hinreichend erfahrene Kraft – also etwa deren Inhaberschaft des Zertifikates „Biometrie in der Medizin“ – unterstellt, resultieren drei Personenmonate entlang einer Dotierung von 5.000 € . Wird für die Detaillierung des SAP (5 Monate) und dessen Programmierung und Umsetzung (6 Monate) eine Dotierung von 4.500 € pro Monat entsprechend TVL-13 angenommen, so resultieren für die biometrische Begleitung einer Klinischen Studie summarisch mindestens Personalkosten in Höhe von $3 \times 5.000 \text{ €} + 11 \times 4.500 \text{ €} = 64.500 \text{ €}$ als Pauschale.

Tabelle 1 stellt die hier exemplarisch zumindest in den charakteristischen Positionen kalkulierten Kostenarten einer „klassischen“ multizentrischen Studie nochmals zusammen; summarisch wäre das Budget dieser forscherseitig motivierten Klinischen Studie nicht unter 2 Millionen € zu kalkulieren.

Zusammenfassung

Obige Erwägungen zur Budgetplanung einer Klinischen Studie mögen in der Sache trivial erscheinen, sind aber mit Blick auf den üblicherweise mehrjährigen Zeithorizont und die Millionen

Summarisch sollten mindestens folgende charakteristischen Kostenarten zur Planung einer Klinischen Studie nach Good Clinical Practice (GCP) angemessen kalkuliert werden, wobei personalbezogene Kosten das Gesamtbudget zumeist dominieren werden:

<i>Gebühren:</i>	untere fünfstellige Größenordnung
<i>Patientenbezogene Kosten:</i>	mittlere fünfstellige Größenordnung
<i>Prüferbezogene Kosten:</i>	mittlere sechsstellige Größenordnung
<i>Studienassistentz:</i>	höhere sechsstellige Größenordnung
<i>Monitoring:</i>	mittlere sechsstellige Größenordnung
<i>Studienleiter- und Prüfertreffen:</i>	untere fünfstellige Größenordnung
<i>Safety Board:</i>	untere fünfstellige Größenordnung
<i>Data Management:</i>	mittlere fünfstellige Größenordnung
<i>Medizinische Biometrie:</i>	mittlere fünfstellige Größenordnung
zuzüglich <i>Projektpauschale (lump sum):</i>	üblicherweise 20 % des Gesamtbudget

umfassenden Gesamtkosten der Studien meist essenziell. Vor allem „versteckte Kostentreiber“, die weniger aus der Studiendurchführung als aus der nach GCP notwendigen Qualitätssicherung erwachsen, bedingen nicht selten finanzielle Anforderungen an Arzneimittel- oder Medizinproduktstudien in zweistelliger Millionenhöhe. Aber auch für forschersseitig motivierte Klinische Prüfungen jenseits von Zulassungs- oder Zertifizierungszielen sind Beträge von mehreren Millionen vorzuhalten, um eine GCP-Studien(durch)führung gewährleisten zu können.

Zur Realisierung dieser Summen in wissenschaftsgetriebenen Studien ist durch das gemeinsame Förderprogramm „Klinische Studien“ [5] von Deutscher Forschungsgemeinschaft (DFG) und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ein Quantensprung ab-

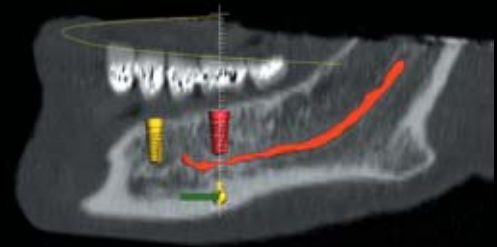
solviert worden: Jährlich werden derzeit 30 Millionen € für die Finanzierung innovativer wissenschaftsgetriebener, multizentrischer Studien ausgelobt. An forschersseitig motivierten Klinischen Prüfungen interessierte Leserinnen und Leser mögen diese attraktive Möglichkeit für deren Finanzierung als Motivation zur eigenen Studienplanung erkennen und aktiv wahrnehmen!

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Frank Krummenauer
Institut für Medizinische Biometrie und
Epidemiologie
Fakultät für Gesundheit der Universität
Witten/Herdecke
Alfred-Herrhausen-Straße 50
D-58448 Witten
Tel.: (02302) 926 760
Fax: (02302) 926 701
E-Mail: Frank.Krummenauer@uni-wh.de

Literatur

1. Krummenauer F, Al-Nawas B, Baulig C: Primäre Endpunkte in klinischen Studien der Implantologie. *Z Zahnärztl Impl* 2008;24:211–214
2. Krummenauer F, Baulig C, Al-Nawas B: Studiendesigns in der Implantologie (II): Fallzahlplanung – zwischen Hoffen und Wissen... *Z Zahnärztl Impl* 2010;26:278–284
3. Krummenauer F, Baulig C, Al-Nawas B: Studiendesigns in der Implantologie (IV): Projektmanagement in Klinischen Studien – Meilensteine und Zeithorizont. *Z Zahnärztl Impl* 2010;27:177–181
4. International Conference on Harmonization of Clinical Trials (ICH, 2011): Good Clinical Practice (GCP) Guidelines for the Conductance of Clinical Trials. <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
5. Deutsche Forschungsgemeinschaft (2011): Gemeinsames Förderprogramm „Klinische Studien“ von Deutscher Forschungsgemeinschaft (DFG) und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). http://www.dfg.de/foerderung/programme/einzelfoerderung/klinische_studien/index.html



CeHa imPLANT[®] powered by med 3D

Einfach

**Einfach durch klares
und strukturiertes
Arbeiten**

**CeHa imPLANT – das
3D-Planungs-System
für Zahnarzt und Zahn-
techniker**

**Weitere Informationen:
www.c-hafner.de und
Tel. 0180 17231 01-04**

0,039 EUR/min aus dem Festnetz der T-Com

C. HAFNER

FÜR DENTALE EXZELLENZ

C. Hafner GmbH + Co. KG
Gold- und Silberscheideanstalt
Bleichstraße 13-17
D-75173 Pforzheim
Tel. (07231) 920-0
Fax (07231) 920-159
dental@c-hafner.de
www.c-hafner.de