

zungen bei biotechnologischen Produkten schärfer definiert. Erleichterte Bedingungen könnten künftig dagegen für das *Microdosing* gelten. Dennoch gibt es trotz einschlägiger u. a. europäischer Richtlinien keine schematische Methode, nach der die Dosis oder Anwendungsdauer festgelegt werden könnten.

## 2.4 Organisatorisches Umfeld

Das organisatorische Umfeld einer klinischen Prüfung ist die Voraussetzung, um Patienten erfolgreich in die Studie aufzunehmen (Tab. 2-19). Die Möglichkeit der Nutzung bestimmter organisatorischer Umfelder ist durch die Indikation eingeschränkt, d. h. dass bei z. B. reiner Klinikindikation die Studie nur dort durchgeführt werden kann. Darüber hinaus besteht jedoch weitgehend Wahlfreiheit, wo eine klinische Prüfung durchgeführt wird. Die Vermutung, dass so genannte *Key Opinion Leaders* oft wenig Zeit für klinische Prüfungen haben und deshalb weniger Patienten aufnehmen, ist durch die Erfahrung in vielen Fällen abgesichert (Abb. 2-4).

■ **Wichtige Qualitätsaspekte der Prüfstelle** (Miskin u. Neuer 2004): An einer Prüfstelle sollte die organisatorische Durchführung aller klinischen Studien unter einer einheitlichen Leitung stehen, die man in den USA als *Principal Investigator* (PI) bezeichnet. In Deutschland könnte man den Prüfer in dieser Funktion sehen. Neben dieser Funktion benötigt jede größere Prüfstelle eine Qualitätssicherungsfunktion, die entsprechend ISO 9000 entsprechend der Arbeitsbelastung oft schon mit einer Teilzeitstelle ausreichend besetzt ist. Diese Funktion sollte direkt an den Klinikvorstand berichten. Ihre Aufgaben sind:

- Compliance mit GCP
- Compliance mit regulatorischen Vorschriften
- Compliance mit SOP
- Durchsicht aller Einwilligungserklärungen
- Durchsicht der Quelldokumentation

- Überblick über die operative Durchführung der Studie

Weitere Funktionen sind nach Bedarf das Datenmanagement, Expertise für regulatorische Fragen (Ethikkommission, Bundesoberbehörden) und Monitore sowie Studienkoordinatoren. Eine akademische Institution, die selbst IITs durchführen will, sollte über ein Minimum an SOPs verfügen (Tab. 2-20).

Eine SOP sollte wie folgt gegliedert sein:

- Titel der SOP
- Ziel
- Geltungsbereich
- Definitionen
- Verwandte SOPs
- Prozesse
- Anlagen

Beim organisatorischen Umfeld sind neben der organisatorischen Infrastruktur, die weiter unten beschrieben wird, jedoch weiterhin folgende Aspekte zu bedenken.

### Outsourcing, Insourcing und Offshoring

Je nach verfügbaren Ressourcen des Sponsors können nicht alle Aktivitäten selbst durchgeführt werden. Aktivitäten nach außen zu kontrahieren nennt man *Outsourcing*, bestimmte Mitarbeiter auf Zeit zum Sponsor zu holen *Insourcing*. Temporäre Arbeitsverträge sind hier ebenfalls eine Möglichkeit.

Die Möglichkeit des so genannten *Offshoring* ist selten gegeben, sie wird bei großen Pharmaunternehmen vorwiegend für das Datenmanagement (z. B. Indien) genutzt.

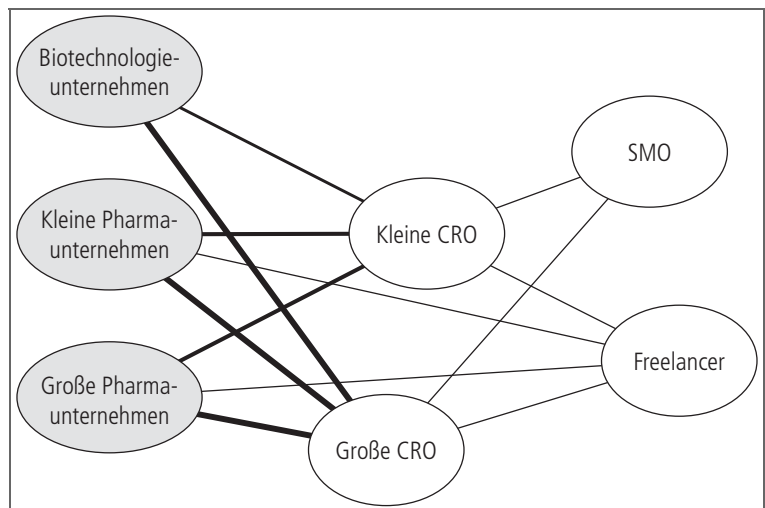
■ **Verhandlungen:** Die Regeln für die Verhandlungen gelten auch zwischen Sponsor und Prüfern, CROs und anderen Beteiligten am Prozess. Während die Win-Win-Regeln allgemein bekannt sind und auch der menschlichen Erfahrung weitgehend entsprechen (»man sieht sich meist zweimal im Leben«), müssen bei Verhandlungen gelegentlich auch andere Methoden angewandt werden, insbesondere um eine Blockade bei Verhandlungen

**Tab. 2-19** Voraussetzungen am Prüfzentrum.

Kategorie	Beschreibung	Bemerkungen
Personelle Voraussetzungen	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prüfer, nicht ärztliches Personal</li></ul>	CV bei Ärzten notwendig, sofern sie als Prüfer tätig sind; bei anderem ärztlichem und bei nicht ärztlichem Personal ist die Ausbildung, nicht aber die Funktion (Study Nurse, Koordinator) anzugeben
Technische Voraussetzungen	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geräte für Studie</li><li>• Voraussetzungen EDC</li></ul>	Besonders wichtig: notfallmäßige Ausstattung und Training, Zugang zu notfallmäßiger Versorgung (wo ist die nächste Klinik?)
Abläufe	<ul style="list-style-type: none"><li>• Öffnungszeiten</li><li>• Entgegennahme des Materials</li><li>• Versandprozesse</li></ul>	Cave bei Kliniken: Abhängigkeiten oder Konflikte zwischen an der Studie beteiligten Abteilungen, vor allem des Geldes wegen
Vertrag	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autorisierung</li></ul>	Klinik: Prüfer und Verwaltung, zusätzliches Dokument für alle beteiligten Ärzte, damit sie das Lesen von Prüfplan, Patientenaufklärung und IB (und deren Amendments) bestätigen; in Kliniken Tendenz zu mehreren Verträgen mit beteiligten Abteilungen
Monitoring	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quelldatenvergleich</li><li>• Verfügbarkeit von Raum und Zeit</li></ul>	Prüfer zur zumindest gelegentlichen Anwesenheit vertraglich verpflichtet!
Patienten	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verfügbarkeit</li><li>• Erfahrung mit Studien</li></ul>	Erfahrung schwierig zu objektivieren
Zeitplanung	<ul style="list-style-type: none"><li>• Start, Ende und Urlaube</li></ul>	Stundenzahl pro Patient und Funktion und Visite angeben, um Belastbarkeitsgrenze der Ressourcen festzustellen

CV = Curriculum Vitae; EDC = Electronic Data Capture; IB = Investigator's Brochure

**Abb. 2-4** Zusammenwirken unterschiedlicher Firmentypen bei der Arzneimittelentwicklung. Dicke Linien geben häufige, dünne Linien eher weniger häufige Interaktionen zwischen den Akteuren wieder (CRO = Clinical Research Organisation; SMO = Site Management Organisation).



zu vermeiden oder zu lösen. Hier sollten die Regeln des fairen Streitens angewandt werden. Ansonsten kann ein für weitere Verhandlungen ungünstiges Image entstehen oder es werden Verhandlungen mit »dubiosen« Verhandlungspartnern von vornherein abgelehnt.

■ **Regeln:** Das Berufsrecht gibt den Ärzten, auch den in der Industrie tätigen, Regeln auf. Der Pharmakodex, dem die Unternehmen des VFA und andere Unternehmen zugestimmt

haben, regelt den Umgang zwischen Sponsor und Ärzten. Die Regeln sind streng, so dass großzügige Prüfertreffen oder andere Veranstaltungen nicht mehr möglich sind.

■ **Informationssuche:** Aus der Erfahrung zeigt sich, dass auch große CROs in ihren Datenbanken nicht unbedingt die besten Prüfer haben. Deshalb sollte die Informationssuche vielfältig ausgelegt sein. Zum einem kann man die vorhandene Literatur dahingehend studie-

**Tab. 2-20** Minimalkatalog der Standard Operating Procedures (SOP).

SOP	Bemerkungen
Aufgabenverteilung der bei klinischen Prüfungen involvierten Mitarbeiter (Sponsor)	Kann auch als Muster für die Anlage zum CRO-Vertrag verwendet werden, um die Delegation von Aufgaben zu bestimmen
SOP zur Aufstellung und Änderung einer SOP	»Mother of SOPs«
Investigator's Brochure	Struktur, Verantwortlichkeiten, Prozess des Updating
Prüfplanerstellung	Musterstruktur angelehnt an ICH-GCP
Patientenaufklärung und -einwilligungserklärung	Muster mit unveränderlichen Bestandteilen vorgeben!
Prüfgenehmigung bei Ethikkommissionen	Verantwortlichkeit für Dialog
Prüfgenehmigung bei Bundesoberbehörden	Verantwortlichkeit für Dialog
Monitoring	Inkl. Monitoring Manual bzgl. Monitoringintervallen und Umfang sofern nicht im Prüfplan beschrieben
Anmeldung bzw. Abmeldung der Studie bei Überwachungsbehörde	Verantwortliche definieren
Feasibility	Nur wesentliche Dinge erfragen, dabei auch Überzeugung des Prüfers zum Sinn der Prüfung
Honorierung von Studien und Standardverträge	Ableitung von GOÄ (Multiplikatoren!)
Prüfmuster	Überprüfung ob Handelsware möglich
Pharmakovigilanz	Meldepflichtungen an Prüfer, EK, Behörden, innerhalb des Sponsors
Biometrie und Datenmanagement	Insbesondere Dateneingabe, Analysenplan
Studienbericht	Integriert; Varianten für kleine Studien und vorzeitig abgebrochene Studien oder Entwicklungsprogramme
Publizierung von Studien	www.clinicaltrials.gov, Clinical Trial Register, z. B. VFA/EFPIA-Portal
Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung	Inkl. Audits
Trainingsplan und Trainingsakte	Auch für Zeitarbeitskräfte, ggf. auch CRO-Mitarbeiter
Dokumentation und Verteilung von SOPs	Möglichst schriftlich, da Intranetversionen kaum gelesen werden; auch Bestätigung schriftlich

CRO = Clinical Research Organisation; EFPIA = European Federation of Pharmaceutical Industries Associations, GOÄ = Gebührenordnung für Ärzte; VFA/EFPIA = Verband der forschenden Arzneimittelhersteller/European Federation of Pharmaceutical Industries und Associations

ren, welchen Beitrag jemand bei einer Studie geleistet hat (meist ist dies im Anhang durch die Anzahl der beigetragenen Patienten dokumentiert). Zum anderen empfiehlt es sich, einen Arzt, der sich bereits als guter Prüfer etabliert hat, auf Kollegen anzusprechen, die er für die Teilnahme an der Studie empfehlen würde.

Darüber hinaus ist eine Datenbank beim Sponsor als »Gedächtnis« notwendig, in dem die Performance der Ärzte in klinischen Prüfungen über Jahre dokumentiert wird. Hier sollte bezüglich des Nichtwiederansprechens von Prüfern eher zu viel als zu wenig getan werden, da bereits Verdachtsfälle von GCP-widrigem Verhalten oft nicht aufzuklären sind, aber dennoch den Wert einer Studie beeinträchtigen können. Es sei auch an das »goldene Gedächtnis« der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. erinnert, über das Einzelheiten nicht publiziert sind. Vorstandsmitglieder dieser Fachgesellschaft geben hierüber Auskunft.

■ **Grundlagen von Verträgen:** Die Grundlage von Verträgen ist die Schriftlichkeit. Verträge per Handschlag dürfen auf keinen Fall geschlossen werden. Verträge mit Einzelpersonen sind möglich, sofern diesen Einzelpersonen nicht weitere abhängige Vertragspartner angegliedert sind. Nicht akzeptabel sind z.B. Vermittlerverträge mit Einzelpersonen, die als Einzelkaufmann nachgeordnete Verträge mit Ärzten haben, die wiederum als klinische Prüfer tätig sind. Sollte der direkte Vertragspartner des Sponsors ausfallen, so gäbe es keinen Rechtsnachfolger und die Durchführung der klinischen Prüfung wäre beeinträchtigt. Besonders problematisch können Verträge mit akademischen Studiengruppen werden, da diese oft keine juristische Person darstellen. Es ist zu raten, solche Verträge nicht zu schließen und den Partner zu bitten, eine Rechtsform, z.B. eine GmbH, zu gründen.

■ **Gesetze:** Das Sozialgesetzbuch V regelt die Kostenfrage bei klinischen Prüfungen für Studien an Krankenhäusern. Es bestimmt, dass nur studienspezifische Leistungen vom Spon-

sor zu finanzieren sind. Es gilt die Annahme, dass das Gleiche für Studien im niedergelassenen Bereich zutrifft, d.h. nur die über die übliche Diagnostik und Therapie hinausgehenden Leistungen müssten vom Sponsor bezahlt werden.

Wichtiger noch ist die Antikorruptionsgesetzgebung, die sich im Strafgesetzbuch findet und die Vorteilsannahme und Vorteilsgewährung, Bestechung und Bestechlichkeit ahndet. Diese Antikorruptionsgesetze gelten nur für Amtsträger und vergleichbare Personen und damit nicht im niedergelassenen Bereich und prinzipiell nicht bei privaten Kliniken. Bei privaten Kliniken könnte bei vergleichbaren Delikten der Tatbestand der Untreue herangezogen werden.

### 2.4.1 Privatpraxis

Als Privatpraxis definiert ist die Praxis eines Arztes, der alleine oder mit mehreren Ärzten als freier Unternehmer diese Praxis betreibt. Eine solche Praxis kann zu unterschiedlichen Anteilen das Einkommen aus der Beteiligung an klinischen Prüfungen gewinnen.

Eine Privatpraxis kommt typischerweise über kleine, einfache klinische Prüfungen in das »Prüfungsgeschäft«. Wann immer Patienten für Studien geeignet waren, nahm der Arzt diese Patienten im Rahmen eines Gespräches nach entsprechender Aufklärung in die Studien auf. Bei der Organisation klinischer Prüfungen ist eine Reihe von Aspekten zu berücksichtigen, damit eine klinische Prüfung in dem von GPC vorgesehenen Rahmen ablaufen kann.

Die technischen Voraussetzungen für die klinische Prüfung sollten gegeben sein. Dazu gehört ein abschließbarer Schrank, möglichst mit einem abschließbaren und nicht für Patienten allgemein zugänglichen Raum, in dem Medikation und anderes vertrauliches Material aufbewahrt werden kann. Hinzu kommt mit der Zunahme des *Electronic Data Capture* (EDC) ein Zugriff auf das Internet, der am besten über DSL, UMTS oder im Rahmen von WLAN anzustreben ist. Eine solche Lösung