



## **Empfehlungen der DOG für die Planung klinischer Studien im Auftrage Dritter März 2018**

### **Präambel**

Als wissenschaftliche Fachgesellschaft gehört es zu den vornehmsten Aufgaben der DOG, die augenheilkundliche Forschung und Wissenschaft zu fördern. Dazu gehört die Förderung von Forschern und Forschergruppen und ihrer konkreten Projekte, aber auch die Unterstützung von Institutionen und Organisationen, innerhalb derer ophthalmologische Forschung durchgeführt wird. Die Ressourcen, die für augenheilkundliche Forschung zur Verfügung stehen, sind knapp. Daher ist anzustreben, diese Ressourcen so effizient wie möglich einzusetzen. Um forschende Einrichtungen und ihre Auftraggeber dabei zu unterstützen und ferner ein möglichst hohes Maß an Planungssicherheit zu erreichen, gibt die DOG die folgenden Empfehlungen heraus, die als Anhaltspunkte für die Budgetplanung interventioneller sowie nicht-interventioneller klinischer Studien dienen sollen.

### **1. Hauptansprechpartner/Hauptansprechpartnerin in multizentrischen Studien**

Im Falle von multizentrischen Studien ist es sowohl für die teilnehmenden Studienzentren als auch für den Auftraggeber (Sponsor bzw. von ihm benannte „Contract Research Organisation“ [CRO]) sinnvoll, dass möglichst frühzeitig ein Hauptansprechpartner/Hauptansprechpartnerin unter den deutschen Prüfern („Coordinating Investigator“ bzw. früher „Leiter der klinischen Prüfung“ [LKP]) identifiziert wird. Empfehlenswert ist, einen solchen Hauptansprechpartner/Hauptansprechpartnerin bereits nach Durchführung der „Pre Study Visit“ bzw. der „Site Selection Visit“ zu benennen. Diese/r kann zu Beginn erfragen, welche Studienzentren an der Studie teilnehmen werden bzw. klären, ob sie/er stellvertretend für alle beteiligten deutschen Zentren die Verhandlungen führen kann. Sowohl für die beteiligten Zentren als auch für den Sponsor/CRO kann dies eine deutliche Zeit- und Aufwandsersparnis bedeuten. Bei Bedarf stehen die Experten der DOG-Arbeitsgemeinschaft Klinische Studienzentren beratend zur Verfügung.

Für alle Beteiligten scheint ein möglichst früher Verhandlungsbeginn vorteilhaft.

Es erscheint sinnvoll, dass der Hauptansprechpartner/Hauptansprechpartnerin mit dem Auftraggeber ein für alle Zentren einheitliches Studienbudget vereinbart, wobei etwa aufgrund bestimmter Leistungsunterschiede oder zusätzlicher Leistungen, die ein Zentrum zu erbringen hat, Abweichungen auftreten könnten. Auch unterschiedliche Gemeinkosten-Sätze der Zentren (s. unten) können zu Budgetunterschieden führen. Damit der sämtliche Aufwand im Sinne des Punktes 2 vollständig erfasst werden kann, erscheint es sinnvoll, dass der Auftraggeber die geplanten Einzelmaßnahmen auflistet und dass für jede dieser Maßnahmen eine spezifische Vergütung vereinbart wird (z.B. anhand von Visitentabellen). Im Vergleich zu einer Vergütung mittels Pauschalen pro Visite kann so eine deutliche Verbesserung der Planungssicherheit sowohl für die Zentren als auch für den Sponsor erreicht werden.



## 2. Anhaltspunkte für die Kalkulation von Studienbudgets

Die Grundlagen für die Budgetüberlegungen ergeben sich in der Regel aus dem Studienprotokoll, eventuell aus Handbüchern, Dokumentationsbögen (Worksheets) und/oder e-CRF, in welchen sämtliche geplanten Maßnahmen und Studien-Leistungen genau beschrieben sein sollten. Das Leistungsspektrum sollte umfassend analysiert und bewertet werden, wobei folgende Rahmenbedingungen beachtet werden sollten:

### 2.1. EU – Direktive

Zunächst ist bei allen Budgetverhandlungen unbedingt die EU-Direktive „Gemeinschaftsrahmen für staatliche Beihilfen für Forschung, Entwicklung und Innovation“ (Punkt 3.2.1. Forschung im Auftrag von Unternehmen [Auftragsforschung oder Forschungsdienstleistungen]) zu beachten. Sie besagt, dass Leistungen, die öffentliche Institutionen für Dritte, z.B. also für Industrieunternehmen erbringen, generell kostendeckend und mit Gewinnspanne zu kalkulieren sind.

### 2.2. Höherer Aufwand ophthalmologischer Leistungen

Ophthalmologische Untersuchungen, Maßnahmen und Behandlungen, die im Rahmen von klinischen Studien erbracht werden, können im Vergleich zum klinischen Alltag mit einem deutlich höheren Aufwand verbunden sein. Eine angemessene Vergütung dieser Leistungen ist dabei für das Studienzentrum als auch für den Sponsor anzustreben.

Potenzieller Mehraufwand könnte sich etwa ergeben aus:

- a. einem höherem Zeitaufwand für protokollkonforme Untersuchungen, Maßnahmen, Behandlungen,
- b. einem höherem Anspruch an das durchführende Personal; dieses muss i.d.R. spezielle Qualifikationen nachweisen, um überhaupt an klinischen Prüfungen mitwirken zu dürfen, und explizit für die entsprechende Studie gemeldet, trainiert und zertifiziert sein und
- c. einer erheblich aufwändigeren Dokumentation und Evaluation der gewonnenen Daten.

### 2.3. Zusätzliches Personal und Kostenbereiche

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, ob sich erhöhter Aufwand durch zusätzlich benötigtes Personal ergeben könnte, z.B. für Prüfärzte, maskierte / unmaskierte Studienassistenten oder Studienkoordinatoren und deren Stellvertreter (mindestens ein „Back-up“ gefordert), der in der Budgetplanung zu berücksichtigen wäre.

Neben den patienten- und visitenbezogenen Kosten gilt es, weitere mögliche Kostenbereiche zu berücksichtigen. Dies kann erforderlich sein für die Rekrutierung von Patienten (Datenbank-Abfragen, Aktenstudium, Führen sog. Pre-Screening-Listen), die Dokumentation von Studiendaten im eCRF, das Verarbeiten und Weiterleiten von Daten an Auswertezentralen, sog. Reading Center, Medikations-Logistik und die Koordination, Dokumentation und Organisation von Studienvisiten etc.. Ferner kann auch die GCP-konforme Archivierung von Studienunterlagen sowie die Kommunikation



und Korrespondenz mit CRO / Auftraggeber während des Studienverlaufs Kosten verursachen, die es zu bedenken gilt.

In Abhängigkeit vom Einzugsgebiet des Studienzentrums sind in der Budgetplanung Patientenfahrtskosten in ausreichender Höhe für die Rekrutierung bedeutsam. Falls z.B. bei aufwändigen Visiten eine Aufwandsentschädigung für Patienten vorgesehen ist, die nach europäischem und nationalem Recht zulässig sind, müssten auch sie Berücksichtigung finden.

#### **2.4. Kosten für Monitoring, Audits und Trainingsmaßnahmen während der Studie**

Im Zusammenhang mit dem Monitoring (insbesondere bei Monitor-Wechsel oder sog. „Remote-Monitoring“), mit Audits und Inspektionen (und deren Vorbereitung) sowie zusätzlichen Trainingsmaßnahmen während der Studie kann in Studienzentren ein signifikant höherer Zeitaufwand entstehen, der bei Vertragsabschluss ggf. noch nicht absehbar ist. Sinnvoll erscheint es, für diese Leistungen aller beteiligten Mitglieder des Studienteams einen Stundensatz zu vereinbaren, nach dem dann dieser zusätzliche Zeitaufwand abgerechnet werden kann. Im Übrigen erscheint es für Auftraggeber und Zentren sinnvoll, zu vereinbaren, dass Audits mindestens zwei Wochen vorher angekündigt werden. Im Falle kürzerer Fristen wäre mit einem erheblichen Mehraufwand zu rechnen, weil dann laufend die entsprechenden Kapazitäts-Reserven vorgehalten – und weiterberechnet – werden müssten.

#### **2.5. Kosten für die Studienvorbereitung**

Bereits in der Studienvorbereitungsphase können Kosten in signifikanter Höhe anfallen, z.B. weil über längere Zeiträume Personalressourcen bereitgestellt werden müssen (Erstellung von Lebensläufen, Führen von Qualifikationslogs und weiteren Dokumenten). Sinnvoll erscheint es, in diesen Fällen dafür eine Studienvorbereitungsgebühr (sog. „set-up fee“) zu berücksichtigen. Die Studienvorbereitung beinhaltet zudem häufig aufwändige Trainingsmaßnahmen und Zertifizierungen, z.B. i.R. eines „Investigator-Meetings“, vor Ort am Zentrum oder Online-basiert. Für die Berechnung einer adäquaten Vergütung dieser Trainings und Zertifizierungen sollte vom Auftraggeber im Vorfeld eine Übersicht inkl. des zeitlichen Aufwandes der vorgesehenen Aktivitäten vorgelegt werden. Diese Kosten können sinnvoller Weise in die Berechnung der Set-up Fee einbezogen werden. Auch in diesem Zusammenhang ist es sinnvoll, frühzeitig angemessene Stundensätze zu vereinbaren, die dann zum Einsatz kommen können.

#### **2.6 Gemeinkosten („Overhead“)**

Hierunter sind indirekte/unmittelbare Kosten zu verstehen, die einem Projekt zwar nicht direkt zugeordnet werden können, aber durch Nutzung von Räumen, Strom, Heizung, Telefon, Reinigung, Verwaltungs- und technischem Personal etc. - auch bei der Durchführung klinischer Studien - entstehen.

Die Anspruchsgrundlagen der Hochschulen auf Vergütung dieser unmittelbaren Kosten ergeben sich aus dem Gesetz. (s. z.B. Hochschulgesetz des Landes Nordrhein-Westfalen § 71 [Forschung mit Mitteln Dritter] Abs. 3 Satz 2; Gesetz über die Hochschulen in Baden-Württemberg §41 [Forschung mit Mitteln Dritter] Abs. 5 Satz 1).



Im Zuge von Budget-Verhandlungen sollte frühzeitig mit den Auftraggebern geklärt werden, ob die Gemeinkosten auf einzelne Prozeduren umgelegt werden oder ob sie separat im Budget ausgewiesen werden sollen. Da an den einzelnen Standorten unterschiedliche Gemeinkosten entstehen/erhoben werden, ist eine separate Aufführung der Gemeinkosten im Budget anzustreben. Hierbei sollte der Auftraggeber frühzeitig darüber informiert werden (siehe 1.), dass unterschiedliche Gemeinkosten-Sätze an einzelnen Standorten erhoben werden und dass erstrebenswert ist, dass dieser Budget-Posten je nach Standort angepasst wird.

## **2.7. Vorzeitiger Studienabbruch**

Da – insbesondere in frühen Phasen der klinischen Prüfung von neuen Therapieansätzen – das vom Studienzentrum nicht zu beeinflussende Risiko besteht, dass eine klinische Prüfung oder gar die Gesamtentwicklung einer neuen Therapie abgebrochen werden muss, kann für diesen Fall eine „early termination fee“ vereinbart werden. Bei dieser Pauschalgebühr sind auch Kompensationen von Ressourcen zu berücksichtigen, die für die Durchführung der Studie bereitgestellt und damit nicht kurzfristig für andere Projekte eingesetzt werden können (Opportunitätskosten).

Sollte der Auftraggeber es für sinnvoll halten, dass mit der Erbringung von Leistungen – etwa Trainings - aus terminlichen Erwägungen bereits vor Vertragsabschluss begonnen werden soll, erscheint es sinnvoll, dass in einer schriftlichen Absichtserklärung die Vergütung für diese vorvertraglichen Leistungen bereits der Höhe nach vereinbart und zugesichert wird. Andernfalls mögen die Leistungserbringer erwägen, die fraglichen Leistungen erst nach Vertragsabschluss zu erbringen, weil ansonsten im Falle eines Studienabbruchs vor Vertragsabschluss eine schriftlich fixierte Anspruchsgrundlage für die Abrechnung dieser Leistungen fehlt.

## **2.8. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Es empfiehlt sich, bereits zu Beginn der Studie zu vereinbaren, wie die Bearbeitung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE), deren Dokumentation, Weiterverfolgung und Beendigung vergütet werden soll, weil der damit verbundene Aufwand häufig deutlich höher sein kann, als der Aufwand bei komplikationslosem Verlauf. Sinnvoll erscheint z.B. die Vereinbarung einer Pauschalsumme, die pro Ereignis gesondert berechnet werden kann. Alternativ kann auch hier vertraglich festgelegt werden, dass die Vergütung über angemessene Stundensätze erfolgt.



### 3. „Konsilstudien“

Hierunter sind Studien zu verstehen, bei der das ophthalmologische Zentrum als ‚Sub-Zentrum‘ für Untersuchungen zur Verfügung steht, die im Rahmen klinischer Studien anderer Fachabteilungen durchgeführt werden. Hier könnten bei der Budget-Berechnung die gleichen Empfehlungen wie für primär ophthalmologische Studien herangezogen werden. Wichtig erscheint, innerhalb des jeweiligen Klinikums auf die möglichst frühzeitige Einbindung der Augenklinik hinzuwirken. Zudem erscheint es sinnvoll, dass für das ophthalmologische Zentrum ein gesonderter Vertrag oder zumindest ein entsprechender Zusatz zum Prüfarztvertrag erstellt wird, welcher eine separate Rechnungsstellung des „Sub-Zentrums“ an den Sponsor (Stichwort LOM-Mittel) ermöglicht. Auch für Konsilstudien kann eine detaillierte Auflistung und Beschreibung der geforderten Maßnahmen als Grundlage der Budgeterstellung den Verhandlungsprozess erleichtern.

Überarbeitete Fassung der DOG-Arbeitsgemeinschaft Klinische Studienzentren  
Sprecherin: Prof. Dr. med. Barbara Wilhelm,  
Stellv. Sprecherin: Prof. Dr. med. Monika Fleckenstein  
Tübingen / Bonn, im März 2018

#### **Redaktionskomitee:**

Prof. Dr. Barbara Wilhelm, Universitäts-Augenklinik Tübingen (federführend)  
Prof. Dr. Monika Fleckenstein, Universitäts-Augenklinik Bonn (federführend)  
Prof. Dr. Daniel Böhringer, Universitäts-Augenklinik Freiburg  
Prof. Dr. Christoph Deuter, Universitäts-Augenklinik Tübingen  
Prof. Dr. Nicolas Feltgen, Universitäts-Augenklinik Göttingen  
PD Dr. Dr. Katrin Lorenz, Universitäts-Augenklinik Mainz  
Dr. Tobias Peters, Universitäts-Augenklinik Tübingen  
Dr. Amelie Pielen Universitäts-Augenklinik Hannover

## Angaben zu den Interessenkonflikten

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittel-industrie, Medizinprodukt-industrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte
Böhringer, Prof .Dr. Daniel	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Merck (Ehefrau) in geringem Umfang	Nein	DOG	Nein	Universitätsklinikum Freiburg	Nein
Deuter, Prof. Dr. Christoph	Nein	Ja Honorare (Vorträge, Autorenschaft) von AbbVie, Santen, Roche	Nein	Nein	Nein	Ja	DOG/BVA	Nein	Universitätsklinikum Tübingen	Nein
Feltgen Prof. Dr. Nicolas	Nein	Ja Novartis, Allergan, Bayer, Alimera, Heidelberg Engineering	Ja Novartis, Bayer, Roche, Allergan, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied Gesamtpräsidium der DOG	Nein	Universitätsklinikum Göttingen	Nein
Fleckenstein, Prof. Dr. Monika	Ja Roche, Alcon/Novartis	Ja Roche, Alcon/Novartis, Bayer, Heidelberg Engineering	Ja Heidelberg Engineering, Genetech, CenterVue, Carl Zeiss Meditech	Ja US20140303013 A1	Nein	Nein	Ja DOG, BVA Retinologische Gesellschaft, Mitglied Gesamtpräsidium der DOG	Nein	Universitätsklinikum Bonn	Nein

## Angaben zu den Interessenkonflikten

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Berater- bzw. Gutachter Tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittel-industrie, Medizinprodukt-industrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte
Lorenz Dr. Katrin	Ja Boehringer Ingelheim GmbH, Roche Pharma AG, Synteract HCR, Croma Pharma AG, Isarna Therapeutics	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied DOG	Nein	Universitätsmedizin Mainz	Nein
Peters, Dr. Tobias	Ja Covance Münster, Isarna München	Nein	Nein	Ja Patent Group: 5402P479; Marble Electrode Pat.# DE102012101337.3	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitätsklinikum Tübingen	Nein
Pielen, Dr. Amelie	Ja Beratung Bayer, Novartis	Ja Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Bayer, Novartis, Allergan, Thea, Sanofi	Ja Drittmittel für Investigator-initiated-clinical trial (IIT) von Böhlinger Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Ja BVA, DOG, RG	Nein	Medizinische Hochschule Hannover	Nein
Wilhelm, Prof. Dr. Barbara	Ja Pulsinvest, Adenovir, EBS, Formycon	Nein	Ja Retina Implant AG	Nein	Nein	Nein	Ja DOG	Nein	Selbständige Leiterin des Steinbeis-Transferzentrums eyetrial am Dept. f. Augenheilkunde Universitätsklinikum Tübingen	Nein