



Machbarkeitsstudie

Befragung von teilnehmenden Personen an klinischen Versuchen

Jana Gerold
Aita Signorell
Christian Burri

Interner Bericht (vs2)
Erstellt im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit

Basel, Dezember 2019

Kontakt



Associated Institute of the University of Basel

Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut

Socinstrasse 57

Postfach

4002 Basel

Schweiz

www.swisstph.ch

Prof. Dr. Christian Burri

Deputy Head Department of Medicine

Head Medicines Implementation Research Unit

Department of Medicine

Tel: +41 (0) 61 284 89 61

christian.burri@swisstph.ch

Danksagung

Das Studienteam möchte den engagierten Expertinnen und Experten sehr herzlich danken, die trotz der hohen Arbeitsbelastung an dieser Machbarkeitsstudie teilnahmen.

Disclaimer

Die hier dargestellten Ansichten und Inhalte sind die der Autoren und spiegeln nicht immer die Ansichten des Instituts wieder.

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesem Dokument teilweise nur eine Geschlechtsform verwendet. Diese gilt jeweils für beide Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Auftrag und Zielsetzung	3
1.2	Methodik	3
2	Resultate	5
2.1	Referenzen zu ähnlichen Studien	5
2.2	Persönliche Einschätzung zur Rekrutierung und methodische Herausforderungen	5
2.3	Ermöglichung des Zugangs	8
2.4	Zusammenfassung	8
3	Szenario 1 - Quantitative Studie: Fragebogen	9
3.1	Methodologie	9
3.2	Entwicklung des Fragebogens	9
3.3	Stichprobengrösse	9
3.4	Management und Logistik	10
4	Szenario 2 - Qualitative Studie: Interviews	12
4.1	Methodologie	12
4.2	Entwicklung der Interviewleitfragen	12
4.3	Auswertung	12
4.4	Stichprobengrösse	13
4.5	Management und Logistik	13
	Anhang 1: Fragebogen Machbarkeitsstudie	15
	Anhang 2: Referenzen	16

1 Einleitung

1.1 Auftrag und Zielsetzung

Ziel der Machbarkeitsstudie war es, eine Vorab-Überprüfung für die Durchführung einer Befragung Teilnehmender zu ihren Erfahrungen an klinischen Versuchen in der Schweiz, zu erarbeiten. Die Machbarkeitsstudie wurde im Zeitraum von November 2018 bis September 2019 durchgeführt und gliederte sich in zwei Teile: Eine systematische Literaturrecherche und eine systematische Expertenbefragung. Im Folgenden werden hauptsächlich die Ergebnisse der Expertenbefragung vorgestellt. Die Ergebnisse der Literaturstudie (Scoping Review) wurden, wie mit dem BAG besprochen, als ausführliches Manuskript zur Einreichung bei Trials vorgestellt.

In der Befragung ging es erstens um die Abklärung der unterschiedlichen Zugangsmöglichkeiten zu den Studienteilnehmenden klinischer Studien. Diese Fragestellung wurde vom BAG als kritisches „Bottleneck“ identifiziert. Zweitens ging es um die Abklärung der Bereitschaft von Studienärztinnen und Studienärzten aus industriellen und akademischen Forschungsinstitutionen, ehemalige Teilnehmende in Klinischen Studien für eine potentielle Befragung zu gewinnen.

Im Folgenden werden zuerst das Vorgehen und die Resultate der Machbarkeitsstudie vorgestellt. Im zweiten Teil (Kapitel 3 und 4) werden zwei Szenarien, als Ergebnisse der Expertenbefragung, unterschiedlicher Studienmethodologie (quantitativ und qualitativ) vorgestellt.

1.2 Methodik

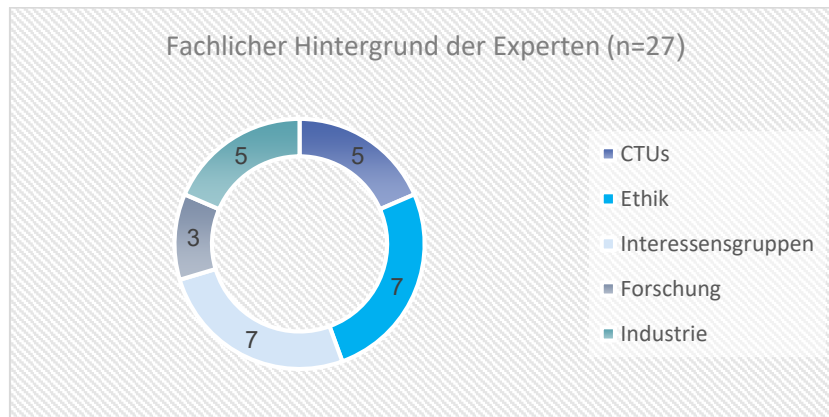
Die Durchführung einer standardisierten telefonischen Befragung wurde mit ausgewählten Experten¹ der akademischen und industriellen klinischen Forschung, der Ethikkommissionen, der Clinical Trial Units (CTUs) und Interessensgruppen durchgeführt. Es wurden diejenigen Vertreter der Institutionen ausgewählt, die massgeblich darüber Auskunft geben konnten, wie Teilnehmende klinischer Studien für eine Befragung gewonnen werden können. Die vom Swiss TPH vorgeschlagene Expertenliste wurden mit dem BAG zu Beginn der Studie abgestimmt und ergänzt.

1.2.1 Die teilnehmenden Experten der Machbarkeitsstudie

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie wurden 43 Experten personalisiert per Email angeschrieben. Es wurden 25 Telefoninterviews durchgeführt; 2 Rückantworten via Email ausgewertet; 8 Experten gaben an, aktuell keine Erfahrung beitragen zu können oder momentan nicht verfügbar zu sein. Die folgende Abbildung 1 zeigt die fachliche Zuordnung der befragten Experten. Diese setzte sich zusammen aus Forschenden, Vorsitzenden der regionalen Ethikkommissionen, Vorsitzenden von Interessensgruppen, Leitende der CTUs, und Leitende der Industrieforschung.

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesem Dokument teilweise nur eine Geschlechtsform verwendet. Diese gilt jeweils für beide Geschlechter

Abbildung 1: Fachlicher Hintergrund der Experten



1.2.2 Fragebogen und Telefoninterviews

Die telefonische Befragung wurde anhand eines systematischen Interviewleitfadens durchgeführt und dauerte zwischen 15-90 Minuten, im Schnitt etwa 30 min. Die Länge der einzelnen Interviews variierte bei den Forschenden zwischen 15-20 Minuten, bei den Experten der Ethikkommissionen zwischen 25-60 Minuten, bei den Experten der Interessensgruppen zwischen 15-25 Minuten, bei den Experten der CTUs zwischen 15-90 Minuten, und bei den Experten der Industrieforschung zwischen 30-35 Minuten.

Der Inhalt und Aufbau des Fragebogens (Anhang 1) wurde mit dem BAG abgestimmt. Der Fragebogen gliederte sich in fünf Themenblöcke: 1. Einstiegsfrage zur Schnittstelle der Organisation mit klinischen Studien und dem Humanforschungsgesetz (Frage 1); 2. Referenzen zu Studien, die retrospektiv eine Befragung Teilnehmender klinischer Studien durchführten (Fragen 2-3); 3. Persönliche Einschätzung zur Rekrutierung und methodische Schwierigkeiten (Fragen 4-5); 4. Nur für CTUs, Studienleitende: Ermöglichung des Zugangs zu Teilnehmenden klinischer Studien (Fragen 6-9); und 5. die Schlussfrage nach zusätzlichen Anmerkungen (Frage 10).

Vorab wurden den zu befragenden Experten der Fragebogen (entsprechend in Deutsch und Italienisch) zugeschickt, da es um ihre Expertenmeinung und Einschätzung ging. Zu Beginn der Interviews wurde der Hintergrund der Expertenbefragung nach Wunsch detailliert erläutert. Im folgenden Gespräch wurde der Fragebogen systematisch abgefragt, wobei sich je nach individuellem Gesprächsverlauf die Fragenreihung änderte. Die einzelnen Themenblöcke des Fragebogens wurden je nach Hintergrund der befragten Experten ausführlicher oder gekürzter anhand gemachter Erfahrungen und/oder persönlicher oder institutioneller Einschätzung beantwortet.

Generell wurden von allen Experten die Fragen 4-5 und von den CTUs/Studienleitenden die Fragen 6-9 am ausführlichsten beantwortet.

Alle Interviews wurden mit der mündlichen Einverständniserklärung der Experten aufgezeichnet und es wurden Gesprächsprotokolle angefertigt. Auf Wunsch, wurden einige dieser Gesprächsprotokolle von den Experten gegengelesen und auf ihre Richtigkeit überprüft.

1.2.3 Analyse der Befragungen

Die Gesprächsprotokolle wurden explorativ gesichtet, der Inhalt zusammengefasst, abstrahiert und im Hinblick auf die Rubriken der Hauptfragestellungen zu Kategorien zusammengefasst und interpretiert.

2 Resultate

Die Auswertung der Interviews wird im Folgenden nach der Einschätzung der Experten zu den Kategorien des Fragebogens, nämlich, Referenz zu ähnlichen Studien, Persönliche Einschätzung zur Rekrutierung und methodische Herausforderungen, Ermöglichung des Zugangs zu Teilnehmenden klinischer Studien und weitere Anmerkungen dargestellt.

Wenn nicht ausdrücklich dargelegt, unterscheiden sich die Rückmeldungen nicht nach Hintergrund (akademisch und industriell klinische Forschung, Ethikkommission, CTUs, Interessensgruppen) der Experten.

2.1 Referenzen zu ähnlichen Studien

Allgemein hiessen die befragten Experten eine Studie zur Erhebung von Patientenerfahrungen in der Schweiz als sehr gut und willkommen. Es wurden vielfältige Vorschläge gemacht, wie Patientenerfahrungen aus ihrer Perspektive abgefragt werden sollten. Dabei wurde immer wieder die Patientenaufklärung und wie diese verstanden wird (bspw., dass jederzeit zurückgetreten werden kann, oder das Verständnis von Studieneinschluss/Studienarm) genannt, oder allgemeiner wie gut sich Patienten informiert (Transparenz über Therapieoptionen) und betreut fühlten (Standardbehandlung vs. Studienbehandlung). Auch mehr über die Motivation der Probanden zur Teilnahme an der Studie und generell über ihre Zufriedenheit mit dem Verlauf der Studie zu erfahren, wurde von den Experten als wichtig hervorgehoben. Das Recht auf Information des Patienten und die Kommunikation über die Studienresultate wurde als weiterer wichtiger Aspekt genannt, ebenso wie die Wahrnehmung des Patienten zu Risiko und Sicherheit als Teilnehmende eines Forschungsprojektes. Einige Experten (Ethik, Forschende, Industrie) betonten auch, wie wichtig eine qualitative Evaluierung durchgeführter Studien aus Sicht der Patienten (bspw. zur Belastung der Studienteilnahme für schwer erkrankte Menschen) und Verbesserungsvorschläge aus Sicht der Patienten wären.

Den Experten waren jedoch keine ähnlichen Forschungsprojekte oder Forschungsvorhaben unter Teilnehmenden klinischer Versuche, wie die von Mello et al. mit einem retrospektiven Studiendesign, bekannt. Es wurden jedoch Referenzen zu anderen Forschungsschwerpunkten mit Teilnehmenden klinischer Studien genannt. Zwei Experten der CTUs verwiesen auf Institutionen aus dem Englischsprachigen Ausland, die einerseits Umfragen für Industrie-Auftraggeber klinischer Studien durchführen (bspw. Center for Information and Study on Clinical Research Participation, USA), zum anderen Patienten aktiv in Forschungsvorhaben einbeziehen (National Institute for Health Research, UK). Ein Experte einer Interessensgruppe berichtete von ersten Diskussionen mit dem Patientenrat über ein angedachtes Forschungsprojekt innerhalb onkologischer klinischer Studien zu der Erfahrung von Patienten hauptsächlich in Bezug auf die Studienaufklärung und - einwilligung, aber auch generell zur Durchführung klinischer Versuche.

2.2 Persönliche Einschätzung zur Rekrutierung und methodische Herausforderungen

Die befragten Experten (CTUs, Ethik, Industrie, Interessensgruppen, Forschung) nannten drei mögliche Rekrutierungsstrategien für ein retrospektives Studiendesign: Erstens die Rekrutierung über die Studienärzte; Zweitens über Patientenorganisationen; Und drittens über Social-Media Kanäle. Auch waren sich die befragten Experten einig darüber, dass ein retrospektives Studiendesign aus Gründen des Datenschutzes noch laufende und nicht abgeschlossene Studien berücksichtigen müsse.

Als methodische Herausforderungen wurde von den Experten die Administration der Studie, potentielle Biases und Limitationen sowie die Auswahl der Studien genannt.

2.2.1 Rekrutierung über Studienärzte/Study Nurses/Studienkoordinatoren

Alle interviewten Experten waren sich einig, dass der retrospektive Zugang zu Teilnehmenden klinischer Forschung aus datenschutzrechtlichen Gründen nur über die Prüfarzte/Studienkoordinatoren getätigt werden kann. Des Weiteren

spiele auch der persönliche Kontakt zwischen Studienarzt/Study Nurse und Patient eine wichtige Rolle in einer potentiellen Rekrutierung von Teilnehmenden: »Ich finde es wichtig, dass die Studie über persönliche Kontakte, Prüfärzte etc., also über Personen, zu denen die Patienten eine Beziehung haben, läuft. Bei klinischen Studien ist ja das Verhältnis zwischen Arzt und Patient sehr wichtig. Und die Teilnahme ist teilweise ja was sehr Persönliches« (Experte Ethik).

So wurde aber auch der Zeitmangel der Prüfärzte als wichtiges Kriterium ihrer Verfügbarkeit und ihrer Bereitschaft, Studienteilnehmende zu rekrutieren, angesprochen: «Die grösste Schwierigkeit wird es sein, die Studienärzte für die extra Arbeit zu gewinnen. Meiner Erfahrung nach ist es schon schwierig die Studienärzte für ein gutes Protokoll zu motivieren [...] die haben einfach keine Zeit» (Experte Ethik).

Als Lösung wurde eine Art Kompensation oder Anreiz vorgeschlagen, und der zeitliche Mehraufwand müsse so gering wie möglich gehalten werden. Konkret wurde von Experten der CTUs eine Vergütung nach Zusatzaufwand oder ein Voucher für die Teilnahme an einem kostenpflichtigen Good Clinical Practice (GCP) Kurs vorgeschlagen. Einige CTUs erklärten sich zusätzlich bereit, in der Kontaktherstellung zu den Prüfärzten behilflich zu sein. Es wurde vorgeschlagen, dass beispielsweise ein Brief des BAG über eine Befragung Teilnehmender klinischer Versuche, via den CTUs an Prüfärzte/Study Nurses/Studienleitende weitergeleitet werden könne. Für die potentielle Bereitschaft der Teilnahme von Studienärzten wurde auch das Schweizer Recht genannt: «Der Mehraufwand für die Zentren sollte mitbedacht werden, aber andererseits es geht hier um das Schweizer Recht und da sollte die Kooperationswilligkeit erwartet werden und eventuell auch eine verpflichtende Teilnahme der Zentren. Das BAG hat hier schon nochmal ein anderes Gewicht» (Experte Industrie).

Von Seiten der Industrieforschung wurde betont, dass der Sponsor keine aktive Rolle in der Kontaktherstellung zu den Patienten spielen darf. Die Frage nach einer eventuellen zusätzlichen Bewilligung durch den Sponsor - bei Industrie gesponserten Studien - zu einer potentiellen Teilnahme an der geplanten Studie, müsste im Bedarfsfall dann geklärt werden (CTU, Industrie).

2.2.2 Rekrutierung über Patientenorganisationen

In den Experteninterviews wurden verschiedene weitere Vorschläge der Rekrutierung für ein retrospektives Studiendesign angesprochen. Die Rekrutierung über Patientenorganisationen wurde von einigen Experten als weitere erfolgversprechende Strategie genannt (CTUs, Ethik, Interessensgruppen). In diesem Kontext wurden Patientenorganisationen wie die Lungenliga, MS, Brustkrebs, Paraplegie, die SAKK genannt. Dabei könnten Patientenvertreter aktiv in die Bekanntmachung und Rekrutierung mit einbezogen werden, so Vertreter der Interessensgruppen.

2.2.3 Rekrutierung über Social Media und Wartesäle

Es wurde auch eine mögliche Rekrutierung via Socialmedia-Kanäle, Aushänge in Wartesälen von Spitälern oder einem Internetaufruf bspw. durch das BAG im Sinne von «Haben Sie schon einmal an einem klinischen Forschungsprojekt teilgenommen, und haben Sie Interesse, an einer Befragung über Ihre Erfahrungen teilzunehmen?» vorgeschlagen. Somit würde das Problem des Datenschutzes umgangen werden, gleichzeitig schätzten die Experten (Ethik, Industrie) jedoch die Erfolgsraten einer solchen Rekrutierung als nicht sonderlich hoch ein.

2.2.4 Methodischen Herausforderungen: Administration der Studie

Für ein quantitatives Studiendesign wurde eine Kombination aus online Befragung (use your own device) und Papierfragebogen als die vielversprechendste Methodik vorgeschlagen, um eine möglichst breite Zielgruppe zu erreichen und um alle Altersgruppen anzusprechen (CTU, Industrie, Interessensgruppe). Basierend auf Erfahrungen von Industrie gesponserten Studien war die Rücklaufquote/Resonanz bei den Patienten, die selbständig ihre Daten Zuhause elektronisch eingeben konnten, grösser (Industrie). Es wurde vorgeschlagen, dass Patienten auch während einer der Studienbesuche ihre Wartezeit im Spital sinnvoll nutzen könnten, nach dem Prinzip der freiwilligen Teilnahme, um einen

Fragebogen auszufüllen. Ein solches Vorhaben müsste aber auch von den Studienleitern/Prüfärzten unterstützt werden. Um einen guten Rücklauf für bspw. einen Fragebogen zu gewährleisten wurde ein Voucher als Incentive vorgeschlagen, wobei als Richtlinie für eine Kompensierung von Studienteilnehmenden ein Positionspapier der Ethikkommissionen genannt wurde (Ethik).

Andere Experten waren der Meinung, dass persönliche Interviews die bessere Methode für die Erhebung von Patienten-Erfahrungen mit klinischen Studien sind. Gleichzeitig wurde betont, dass ein qualitatives Studiendesign teurer und aufwändiger als die Durchführung einer Studie via Fragebogen wäre (CTU, Ethik, Interessensgruppe).

Für die Entwicklung und Validierung der Befragungstools wurde vorgeschlagen, Patientenvertreter und Patientenorganisationen mit einzubeziehen (Ethik, Interessensgruppen). Die Kontakte der European Patients` Academy (EUPATI) und Vertreter des Patientenrates der Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) könnten bei Bedarf angefragt werden. Auch wurde von Experten der Ethikkommissionen betont, dass ab 2020 jeweils 3 Patientenvertreter pro Kommission vorgesehen sind, und diese könnten auch bspw. für die Mitentwicklung der Tools angefragt werden.

2.2.5 Methodischen Herausforderungen: Bias und Limitationen

In Bezug auf ein retrospektives Studiendesign mit einer Rekrutierung der Teilnehmenden über die CTUs, wurden mehrere Einschränkungen, die es bei der Planung einer Befragung zu berücksichtigen gilt, angesprochen.

1. Wenn die Teilnahme an einer Studie zu weit zurückliegt (bspw. 2014) kann sich ein starker Erinnerungsbias ergeben, d.h. Patienten wissen Details zu der Studie nicht mehr (Phase, Titel der Studie, Informed Consent, Studienteilnahme vs. Routinebehandlung), deswegen sollte der Studienbeginn nicht mehr als zwei Jahre zurück liegen (CTUs).
2. Wenn die Auswahl der Studienteilnehmenden über die Prüfärzte/Studienkoordinatoren/Study Nurses laufen würde, wäre das Zufallsprinzip verletzt und es könnten bewusst nur die zufriedenen Patienten ausgewählt werden (CTUs, Forschung); entsprechend besteht generell das Risiko des Selektionsbias, da vermehrt zufriedene oder umgekehrt unzufriedene Teilnehmende sich bereit erklären, an der Studie teilzunehmen.
3. Sollte der Fragebogen und die Interviewtermine über die CTUs administriert werden, könnte sich ein gewisses Unbehagen und eine Skepsis der Ärzte/Study Nurses/Studienkoordinatoren ergeben, in dem Sinne, dass sie das Gefühl bekommen, dass ihre Arbeit evaluiert wird (Bspw. mit Fragen zu dem Informed Consent). Eine solche Einschränkung müsste dann einfach durch eine klare Kommunikation der CTUs entkräftet werden (CTUs).
4. Die Abfrage der Patienten zur Zufriedenheit in einer Studie hängt wesentlich von der Diagnose und dem Krankheitsverlauf ab, und muss in der Konzeptualisierung berücksichtigt werden (Interessensgruppe).

2.2.6 Methodische Herausforderungen: Auswahl der klinischen Studien

Von Experten der Ethikkommissionen wurde darauf hingewiesen, dass bei der Auswahl der Studien alle Sprachregionen der Schweiz berücksichtigt werden sollten. Als ein weiterer wichtiger Aspekt in der Auswahl der Studien wurde betont, dass diese intensiv interventionell sein sollten, d.h. mit recht vielen Patienten-Arzt Kontakten (CTUs), denn nur unter Berücksichtigung solcher Studien könnten wirkliche Erfahrungswerte der Patienten erfragt werden.

Von einem Experten (CTU) wurde ganz konkret die Swiss Spinal Cord Injury Study die für eine Studienausswahl vorgeschlagen. Ein Experte der Ethik schlägt vor, einen Mix aus Industrie- und Akademischen Studien der Phasen 1, 2, und 3 mit dem Schwerpunkt Pharmakologie und Medizinprodukte auszuwählen, um eine gewisse Vielfalt abzubilden.

Als ein wesentlicher Aspekt wurde sowohl von Experten der Ethik als auch der Interessensgruppen der Einschluss/Ausschluss von Studien mit lebensbedrohlich erkrankten Patienten und Studien mit Kindern und Jugendlichen angesprochen. Studien mit Jugendlichen und Kindern sind in der Regel eine kleine Population und es ist sehr schwierig und

komplex, diese für eine Befragung zu rekrutieren, es sei denn es wäre ein ganz spezifischer Fokus auf Kinder und Jugendliche.

2.3 Ermöglichung des Zugangs

Dieser Fragenkomplex wurde von denjenigen Experten beantwortet, die direkten Zugang zu Studienärzten/Studienkoordinatoren/Study Nurses haben (CTUs, Interessensgruppen, Industrie).

Die Experten der CTUs betonten, dass mehrere Faktoren einen potentiellen Zugang zu Studienteilnehmenden beeinflussen: die Anzahl der durchgeführten Studien an einer CTU; die Anzahl der Study Nurses und Koordinatoren in einem Team der CTUs; die Anzahl der Standorte (Spitäler), an denen die Studien durchgeführt werden und die Aufgabenbereiche der CTUs, vor allem wenn sie nur mit Datenmanagement, dem Monitoring oder der Statistik betraut sind. Von CTUs mit kleinen Studienpopulationen wurde generell eher zurückhaltende Rückmeldung gegeben im Vergleich zu denjenigen mit grösseren Studienpopulationen (ZH, GE).

Die Experten der Industrie waren sich einig, dass für Industriestudien (die mehrheitlich an Universitäts- und Kantonsspitalern oder spezialisierten Arztpraxen durchgeführt werden), der Kontakt immer über die CTUs bzw. die Studienärzte laufen müsse, und nicht über die Sponsoren. Abzuklären wäre eventuell noch, ob die Sponsoren zusätzlich eine Einwilligung geben müssen, oder ob dies durch die Bewilligung eines Ethikantrages und als Auftragsforschung des BAG hinfällig wäre.

Experten der Interessensgruppen (SAKK, interpharma) boten an, über ihre Mitglieder, Netzwerke und einen Patientenrat auf eine mögliche Studie aufmerksam zu machen. Ausführlicher wurde dies unter den Kapitel 2.2.2 Rekrutierung über Patientenorganisationen dargelegt.

2.4 Zusammenfassung

Aus den Resultaten der Expertenbefragung ergeben sich zwei potentielle Szenarien für eine Befragung Teilnehmender klinischer Studien, denen jeweils ein unterschiedliches Studiendesign zugrunde liegt. Eine quantitative Studie, die eine Befragung via Fragebogen (Papier und Digital) vorsieht und eine qualitative Studie, die standardisierte Telefoninterviews vorschlägt. Die befragten Experten waren einer Meinung, dass bei der Entwicklung der Befragungstools (Fragebogen und Interviewleitfaden) Patientenorganisationen und Patientenvertreter eine wichtige Rolle spielen sollten. Kost et al. (Kost, Lee et al. 2011) hat in einem ähnlichen Verfahren mit Fokusgruppendifkussionen Tools für eine ähnliche Studie erarbeitet, und kann hierzu als Referenzrahmen dienen.

In einem kürzlich veröffentlichten Scoping Review (Planner, Bower et al. 2019) mit dem Titel «Trial need participants but not their feedback? A scoping review of published papers on the measurement of participant experience of taking part in clinical trials» wurden 22 Artikel untersucht, anhand welcher Kategorien/Domänen Erfahrungen klinischer Studienteilnehmer untersucht werden. Dieser Artikel kann als Grundlage für die Konzeptualisierung von Patientenerfahrung für die geplante Studie dienen.

3 Szenario 1 - Quantitative Studie: Fragebogen

Quantitative Methoden sind geeignet für eine mengenmässige Befragung, und Erlauben den Fokus in die Breite. Die Ergebnisse einer quantitativen Befragung sollen repräsentativ sein, und somit müssen verschiedene Annahmen für die Stichprobengrösse getroffen werden.

3.1 Methodologie

Dieses Studiendesign für eine Befragung von teilnehmenden Personen an klinischen Versuchen ist angelehnt an die Resultate der Machbarkeitsstudie und an die 2018 publizierte Studie von M. Mello et al. (Mello, Lieou et al. 2018) der Stanford University. Prof. Mello wurde im Rahmen der Machbarkeitsstudie interviewt und sie hat ihr Studienprotokoll zugänglich gemacht. Das vorgeschlagene Szenario 1 ist an die Erfahrungen von Mello angelehnt, jedoch für den Schweizer Kontext modifiziert, um den kontextspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden.

3.2 Entwicklung des Fragebogens

Es wird vorgeschlagen, die Feinabstimmung des Fragebogens mit Vertretern von Patientengruppen durchzuführen, um ein optimales Forschungstool zu gewährleisten, welches bestmöglich auf diese besondere Zielgruppe «Teilnehmende klinischer Studien» abgestimmt ist. Fokusgruppendifkussionen eignen sich hierfür sehr gut. Diese sollten eine ideale Grösse von 6-8 Teilnehmenden haben, und Alter und Geschlecht der Teilnehmenden und Erfahrung in klinischen Studien sollen in der Auswahl berücksichtigt werden. Es wird vorgeschlagen, entweder die 2-3 Fokusgruppendifkussionen im Räumlichkeiten des BAG, oder wenn existierend, in Räumlichkeiten der Patientenvereinigung durchzuführen. Die Dauer der Fokusgruppendifkussion sollte mit einer Kaffeepause für 2,5 Stunden angesetzt werden und vom Studienteam moderiert und dokumentiert werden.

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie wurden bereits Vertreterinnen und Vertreter der Patientenvereinigung der Krebsliga und der Paraplegie kontaktiert, die Interesse an der Mitarbeit in Fokusgruppen signalisiert haben. Des Weiteren werden Patientenvertretern/innen in den Ethikkommissionen für eine Mitarbeit angefragt werden.

Das Studienteam sollte den Fragebogen auf Verständlichkeit und inhaltliche Struktur mittels Kognitiver Interviews pilotieren. Kognitive Interviews sind ein wichtiges Pretest-Verfahren in der Entwicklung und Evaluation von Fragebögen und Interviewleitfäden. Dabei wird mit unterschiedlichen Probing-Ansätzen die Verständlichkeit und das Verständnis von Fragen überprüft und Schwierigkeiten der Befragten bei der Beantwortung aufgedeckt.

Bezüglich der Länge des Fragebogens sollte angestrebt werden, dass dieser in etwa 20 Minuten ausgefüllt werden kann. Dies entspricht einem guten Erfahrungswert in Bezug auf eine positive Rücklaufquote.

Des Weiteren wird vorgeschlagen, den Fragebogen nicht nur als Papierversion, sondern auch als online Version anzubieten, um digital affine Patienten zu erreichen.

3.3 Stichprobengrösse

Haupthypothese: Es besteht ein Unterschied zwischen jungen und alten Studienteilnehmenden bezüglich ihrer Erfahrungen zur Studienteilnahme.

Die Stichprobe wurde berechnet für die Fragestellung nach der «Probandenerfahrung bemessen an spezifischen Aspekten der Studienprozesse». Diese Frage beinhaltet die folgenden Teilaspekte:

- Prozess der Studienaufklärung und – einwilligung, Vermittlung von studienspezifischen Informationen während der Studienteilnahme: wie informiert sind / fühlen sich Studienteilnehmende?
- Fähigkeit zur Unterscheidung von studienspezifischen Prozeduren und Routineprozeduren
- Verständnis zur Behandlungszuweisung, Randomisierung, Placebo etc.
- Wahrnehmung des Patienten zu Risiko und Sicherheit

Zur Berechnung der Stichprobengrößen wurden folgende Annahmen getroffen:

- binärer Vorhersagewert jung / alt (NB: in Realität handelt es sich um die kontinuierliche Grösse Alter in Jahren)
- binärer Outcome zufrieden / unzufrieden, oder fühlt sich informiert / fühlt sich nicht informiert etc. (NB: für die Studie würde eher eine abgestufte Bewertung verwendet, z.B. mittels eines Punktesystems)

Die Mindeststichprobengröße von **348 Teilnehmende** basiert auf der Berechnung der Unterschiede in den Proportionen, die es ermöglichen, einen Unterschied von 15% zwischen jungen und alten Teilnehmenden mit 80% Power und einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ zu erkennen. Die Stichprobengröße wurde unter der Annahme berechnet, dass der Unterschied zwischen alt und jung 42,5% vs. 57,5% beträgt, was am schwersten zu erkennen ist; wenn der Unterschied z.B. 60% vs. 75% beträgt, ist die Stichprobengröße 304; bei 80% vs. 95% beträgt sie sogar nur 152.

Nach Berücksichtigung von möglichen Fallhäufungen und einer antizipierten Antwortrate von ca. 75% ergibt sich eine Bruttostichprobe von **464 Teilnehmenden**.

Zur Zeit sind 70 klinische Studien bei Swissethics als in 2019 laufend registriert, 2018 waren es total 145, 2017 total 154 Studien. Die weitaus grösste Mehrheit der klinischen Studien betreffen Arzneimittel (Medikamente, Impfstoffe und Diagnostika), wenige registrierte Studien erforschen Medizinprodukte («medical devices») und ein auch eine relativ kleine Zahl andere Fragestellungen. Mit weitem Abstand werden am meisten Studien in den «klassischen» Phasen 2 und 3 durchgeführt (Wirksamkeit in Patienten)

Die Teilnehmenden sollten aus unterschiedlichen Clustern (Typ Studie: Arzneimittel, Medizinprodukte, Gesundheitsbezogene Interventionen und Risikokategorie) rekrutiert werden. Es wird vorgeschlagen, wenn möglich, jeweils 10 Studien pro Typ Studien zu berücksichtigen, was eine Gesamtheit von ca. 30 eingeschlossenen Studien beinhaltet; auf Grund der erwähnten ungleichmässigen Verteilung wird dieser Ansatz vermutlich der Realität (relative Häufigkeit) angepasst werden müssen.

Da jedoch die Bereitschaft zur Studienteilnahme die freiwillige Entscheidung der Prüfärzte ist, muss hier eventuell ein Kompromiss angestrebt werden. Es sollten aktuell noch laufende Studien ausgewählt werden, mit dem Vorbehalt, dass nach 3 Monaten in der Rekrutierungsphase eine Bilanz gezogen werden sollte, ob eventuell noch kürzlich abgeschlossene Studien in die Auswahl eingeschlossen werden müssten, um die angestrebte Fallzahl zu erreichen.

3.4 Management und Logistik

Für die Rekrutierung der Studienteilnehmenden sollte eine Koordinatorin zur Ergänzung des Teams eingestellt werden. Es wird vorgeschlagen, zwei mögliche Ansätze der Rekrutierung zu verfolgen:

1. Die primäre Rekrutierung sollte über die Kontaktaufnahme mit den Studienzentren laufen. Diese wiederum werden die Studienärzte/Studienkoordinatoren kontaktieren, die dann wiederum die Study Nurses involvieren.
2. Es werden Prüfärzte, die viele klinische Studien durchführen direkt angefragt werden.

In Anlehnung an Mello wird vorgeschlagen, die anonymisierten Fragebögen über zwei Kanäle via die Studienteams (Study Nurses, Studienärzte/Studienkoordinatoren) zu verbreiten. Die Rücklaufquote der Fragebögen bei Mello belie-

fen sich bei der Rekrutierung über die Warteräume bei über 90% und bei der postalischen Zustellung bei 60%. Basierend auf dieser positiven Erfahrung wird vorgeschlagen, die Fragebögen den Patienten, die einen Termin haben, auszuhändigen. Die Fragebögen können dann während der Wartezeit ausgefüllt werden. Dieses Verfahren eignet sich vor allem für Studien, in denen die Patienten regelmässige Termine haben.

Der zweite Verfahren, der postalische Versandt des Fragebogens, würde auch über das Studienteam laufen, da aus Datenschutzgründen die Patienten nicht direkt von uns angeschrieben werden dürfen.

Es wird angenommen, dass die meiste Arbeit, wie das aushändigen des Fragebogens, tatsächlich bei den Study Nurses liegt. Es ist gedacht, dass die Studienkoordinatorin sehr eng mit den Study Nurses zusammenarbeitet um diese weitestgehend zu entlasten.

Nach Abschluss der Studie soll der Endbericht mit einem Dankeschreiben des BAG an alle teilnehmenden CTUs, Prüfärzte und Study Nurses verschickt werden.

4 Szenario 2 - Qualitative Studie: Interviews

4.1 Methodologie

Qualitative Methoden eignen sich für Fragestellungen zu Warum und Wie. Sie erlauben einen detaillierten Blick in die Tiefe und erlauben Wirkungszusammenhänge zu erkennen. Die Ergebnisse sind jedoch nur bedingt repräsentativ, da qualitative Erhebungen nur bei einer kleineren Anzahl von Personen durchgeführt werden. Wenn jedoch die ausgewählten Gesprächspartner die Vielfalt einer Personengruppe wiedergeben und nach dem Prinzip der theoretischen Sättigung ausgewählt werden, sind ihre Aussagen bis zu einem gewissen Grad verallgemeinerbar.

Für die qualitative Studie wird eine standardisierte telefonische Befragung mit einer Dauer von 45- bis max. 60 Minuten angestrebt. Jedes Telefoninterview wird 'so lang wie nötig und so kurz wie möglich' gehalten. Die Interviewteilnahme ist freiwillig. Mit Zustimmung der Teilnehmenden wird das Interview aufgezeichnet und es wird im Anschluss ein anonymisiertes Interviewprotokoll erstellt werden.

4.2 Entwicklung der Interviewleitfragen

Ähnlich wie für Szenario 1 wird vorgeschlagen, die Feinabstimmung der Interviewleitfragen mit Vertretern von Patientengruppen durchzuführen, um ein optimales Forschungstool zu gewährleisten, welches bestmöglich auf diese besondere Zielgruppe «Teilnehmende klinischer Studien» abgestimmt ist. Fokusgruppendifkussionen eignen sich hierfür sehr gut. Diese sollten eine ideale Grösse von 6-8 Teilnehmenden haben, und Alter und Geschlecht der Teilnehmenden und Erfahrung in klinischen Studien sollen in der Auswahl berücksichtigt werden. Es wird vorgeschlagen, entweder die 2-3 Fokusgruppendifkussionen in Räumlichkeiten des BAG, oder wenn existierend, in Räumlichkeiten der Patientenvereinigung durchzuführen. Die Dauer der Fokusgruppendifkussion sollte mit einer Kaffeepause für 2,5 Stunden angesetzt werden und vom Studienteam moderiert und dokumentiert werden.

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie wurden bereits Vertreterinnen und Vertreter der Patientenvereinigung der Krebsliga und der Paraplegie kontaktiert, die Interesse an der Mitarbeit in Fokusgruppen signalisiert haben. Des Weiteren sollten Patientenvertreterinnen in den Ethikkommissionen für eine Mitarbeit angefragt werden.

Das Interview sollte mit 3-5 Teilnehmenden pilotiert werden, mittels kognitiver Interviews. Kognitive Interviews sind ein wichtiges Pretest-Verfahren in der Entwicklung und Evaluation von Interviewleitfäden. Dabei wird mit unterschiedlichen Probing-Ansätzen die Verständlichkeit und das Verständnis von Fragen überprüft und Schwierigkeiten der Befragten bei der Beantwortung aufgedeckt.

4.3 Auswertung

Die Auswertung der Einzelinterviews sollte sich auf die Gesprächsprotokolle stützen. Die Gesprächsprotokolle sollten explorativ gesichtet werden, der Inhalt zusammengefasst, abstrahiert und im Hinblick auf die Rubriken der Hauptfragestellungen zu Kategorien oder sogenannten Codes zusammengefasst und interpretiert (Hennink, Kaiser et al. 2017) werden. Das Analyseverfahren kann sich an die systematische qualitative Inhaltsanalyse nach P. Mayring (Mayring 2015) anlehnen oder die Framework Methode nach Gale et al. (Gale, Heath et al. 2013). Interviewübergreifend sollte auf Konsistenz und Widersprüche geachtet werden.

4.4 Stichprobengrösse

Die definitive Anzahl der Interviews sollte nach dem Prinzip der theoretischen Sättigung festgelegt werden, d.h. wenn aus einem weiteren Gespräch keine zusätzlichen Erkenntnisse gewonnen werden können. Als ideales Grund-sampling wird vorgeschlagen, jeweils 20 Gesprächspartner aus den drei Studien Typen zu rekrutieren (Arzneimittel, Medizinprodukte; Gesundheitsbezogene Interventionen und Risikokategorie) und weiterhin sollen Geschlecht und Alter in der Auswahl berücksichtigt werden.

4.5 Management und Logistik

Ähnlich wie in Szenario 1, wird das Management und die Rekrutierungsansätze der Befragung vorgeschlagen. Für die Rekrutierung der Studienteilnehmenden sollte eine Koordinatorin zur Ergänzung des Teams eingestellt werden. Es sollten zwei mögliche Ansätze der Rekrutierung verfolgt werden:

1. Die primäre Rekrutierung wird über die Kontaktaufnahme mit den Studienzentren laufen. Diese wiederum werden die Studienärzte/Studienkoordinatoren kontaktieren, die dann wiederum die Study Nurses involvieren.
2. Es sollten Prüfärzte, die viele klinische Studien durchführen direkt angefragt werden.

Es wird vorgeschlagen, Einladungsschreiben zu einem Interview über die Studienteams (Study Nurses, PIs) zu verbreiten. Dies kann eine persönliche Einladung im Arzt- oder Study Nurse Gespräch aber auch eine postalisch verschickte Einladung sein.

Es wird angenommen, dass die meiste Arbeit, wie das Aushändigen des Fragebogens, tatsächlich bei den Study Nurses liegt. Es ist gedacht, dass die Studienkoordinatorin sehr eng mit den Study Nurses zusammenarbeitet um diese weitestgehend zu entlasten.

Nach Abschluss der Studie soll der Endbericht mit einem Dankeschreiben des BAG an alle teilnehmenden CTUs, Prüfärzte und Study Nurses verschickt werden.

Anhang 1: Fragebogen Machbarkeitsstudie

Ziel der Machbarkeitsstudie	Wie können Teilnehmende klinischer Studien seit 2014 in einer retrospektiven Studie zu Ihren Erfahrungen in der Forschung befragt werden?
Einstiegsfrage	1. Welche Rolle spielen Sie in der Umsetzung des HFG mit speziellem Fokus auf teilnehmende Personen klinischer Versuche?
Referenzen zu ähnlichen Studien, Literatur	2. Es gibt eine publizierte Studie im New England Journal of Medicine von 2018 von einer Forschungsgruppe der Stanford University ² , die eine retrospektive Befragung von teilnehmenden klinischer Studien durchgeführt hat. Der Zugang wurde über persönliche Netzwerke zu den StudienleiterInnen/StudienkoordinatorInnen hergestellt. Halten Sie dieses Vorgehen für vertretbar / machbar im Kontext Schweiz? 3. Kennen Sie relevante Studien und Publikationen zur Methodik der Befragung teilnehmender Personen klinischer Studien, die Sie mit uns teilen können?
Persönliche Einschätzung	4. Welche alternativen Vorgehensweisen zur Kontakt-Herstellung mit ehemaligen und derzeit Teilnehmenden klinischer Studien können Sie sich vorstellen? 5. Worin bestehen Ihrer Ansicht nach die grössten methodischen Schwierigkeiten, wenn das Ziel sein soll, möglichst valide Einschätzungen von Teilnehmenden an klinischen Studien zu ihren Erfahrungen mit der Forschung zu erlangen?
NUR FÜR CTUs, StudienleiterInnen/StudienkoordinatorInnen	6. Wären Sie bereit, uns Zugang zu Ihren StudienteilnehmerInnen zu verschaffen? Wenn ja, unter welchen Voraussetzungen? Wenn nein, warum nicht? 7. Welches Format würden Sie bevorzugen (online-Fragebogen, Papierfragebogen, pers. Interviews) für die Befragung der StudienteilnehmerInnen? 8. Was wäre eine realistische Anzahl an StudienteilnehmerInnen, die Sie anfragen könnten? 9. Enthält Ihre Patienteninformation und Ihr Consent einen Zusatz zur Einwilligung für Folgestudien? Denken Sie, dass Ihre Patienten in eine derartige Befragung zu Ihren Erfahrungen in klinischen Studien einwilligen würden?
Schluss	10. Haben wir Ihrer Meinung nach alle wichtigen Aspekte in Bezug auf die geplante Befragung angesprochen?

² DOI: 10.1056/NEJMSa1713258

Anhang 2: Referenzen

Gale, N. K., G. Heath, E. Cameron, S. Rashid and S. Redwood (2013). "Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research." BMC Medical Research Methodology **13**(1): 117.

Hennink, M. M., B. N. Kaiser and V. C. Marconi (2017). "Code Saturation Versus Meaning Saturation: How Many Interviews Are Enough?" Qualitative Health Research **27**(4): 591-608.

Kost, R. G., L. M. Lee, J. Yessis, B. S. Coller, D. K. Henderson and S. Research Participant Perception Survey Focus Group (2011). "Assessing research participants' perceptions of their clinical research experiences." Clin Transl Sci **4**(6): 403-413.

Mayring, P. (2015). "Qualitative Content Analysis: Theoretical Background and Procedures." Approaches to Qualitative Research in Mathematics Education: Examples of Methodology and Methods: 365-380.

Mello, M. M., V. Lieou and S. N. Goodman (2018). "Clinical Trial Participants' Views of the Risks and Benefits of Data Sharing." N Engl J Med **378**(23): 2202-2211.

Planner, C., P. Bower, A. Donnelly, K. Gillies, K. Turner and B. Young (2019). "Trials need participants but not their feedback? A scoping review of published papers on the measurement of participant experience of taking part in clinical trials." Trials **20**(1): 381.