

Joint recommendations for a total services account as a factor in simplifying contracts

Abstract

The objective of clinical trials is to transfer findings gained from basic research to patients and to result in innovative treatment approaches. Along with basic research, results from clinical trials thus represent a core area of medical advances. As a location for clinical trials, Germany is currently well-positioned and internationally competitive. This is evident in its position as No. 2 in Europe and No. 3 worldwide – behind the US and UK – in clinical trials of pharmaceuticals [1]. Maintaining and further improving this favorable positioning as a location for clinical trials is in the mutual interest of all parties involved in the field of clinical research, patients, trial sites and sponsors of clinical trials.

For patients, clinical trials offer opportunities to gain early access to innovative therapy options. In addition to the scientific interest from medical faculties, clinical research is thereby an important aspect for university clinics in Germany as they fulfill their medical care mandate. Their involvement in clinical trials gives physicians the ability to gather experience with new treatment approaches at an early stage and to pass this know-how on to their patients. A location's clinical research is thus an important competitive factor in terms of international comparison as well. Industry likewise benefits from the favorable research infrastructure in Germany, which provides rapid patient recruitment and outstanding quality of results obtained and can thus contribute to the early approval of new drugs. From the perspective of the authors, it is therefore essential that Germany continues to remain competitive as a location for conducting clinical trials, precisely because the number of clinical trials is decreasing overall. Companies themselves are in international competition internally and externally, which often creates a certain pressure on trial preparation and thus on the start of a clinical trial. To ensure that a clinical trial can begin early, it is essential that contracts related to the trial are concluded quickly and simply, including remuneration for participants and full, transparent and comprehensible coverage of content for the business relationship. The swift agreement of key contractual and budgetary aspects is therefore in the interest of everyone involved.

Against this backdrop, the German Association of Medical Faculties (MFT), the German Association of Academic Medical Centers (VUD), the Coordination Center for Clinical Studies (KKS-Netzwerk) and the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (vfa) have held joint discussions regarding an important aspect of the contract negotiations – the cost consideration of clinical trials.

As a result of these talks, these organizations have developed and published joint “Recommendations for the preparation of a total services calculation for remuneration related to the conduct of a clinical trial in a trial center” [2], [3]. The parties concerned share the conviction that, against the backdrops described, it would be helpful if the potential contract partners had access to recommendations that offer examples of constantly recurring cost positions in order to more precisely determine remuneration related to the conduct of a clinical trial.

This article explains how the “Recommendations for the preparation of a total services calculation for remuneration related to the conduct of a clinical trial in a trial center” [2], [3] were developed and provides an overview of their content.

Insa Bruns¹

**Carmen
Schade-Brittinger²**

Frank Wissing³

Thorsten Ruppert⁴

Martin Trillsch⁵

1 Coordination Center for Clinical Studies (KKS-Netzwerk e.V.), Berlin, Germany

2 Coordinating Centre for Clinical Trials Marburg (KKS Marburg), Philipps University Marburg, Germany

3 German Association of Medical Faculties (MFT), Berlin, Germany

4 German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (vfa), Berlin, Germany

5 German Association of Academic Medical Centers (VUD), Berlin, Germany

Baseline

Conducting patient-oriented clinical trials is of tremendous importance. Clinical research is an essential requirement for the successful development and adoption of new pharmaceuticals and forms of therapy and constitutes an important foundation of evidence-based medical care. Clinical trials improve the quality of physician treatment and provide the necessary requirements and decision certainty for the efficient use of pharmaceuticals. In order to safeguard the quality of clinical trials, they must be conducted in compliance with strict national and international guidelines. These concern both patient care and safety and the qualification of physicians and participating clinics, one example being the regulation requiring implementation of good clinical practice (ICH-GCP) in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

The investments from university medicine faculties in Germany, and in particular the supporting programs of the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) that established the Coordination Center for Clinical Studies (KKS) and subsequent funding for clinical trial sites have boosted the competitiveness of Germany as a location. In addition, the approval of requests for clinical trials launched EU-wide in 2004 is carried out in Germany in a proper and timely, scientifically sound manner by the higher federal authorities, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), and the Paul Ehrlich Institute (PEI). The current system of rating multi-center clinical trials by a leading ethics commission, in place since 2004, has proven itself successful for the most part, even if the details show some need for improvement (e.g. further balancing of requirements from individual ethics commissions, reducing bureaucratic requirements).

Germany, currently the third largest market for the pharmaceutical industry worldwide, offers favorable conditions overall for efficient patient-oriented research. With 2.3 medical specialists per 1,000 residents, Germany has the highest concentration of such medical specialists compared to other industrialized nations [1], [4] a factor that represents an important condition for conducting clinical trials. Germany's relatively high population density with an associated higher-than-average number of patients in the vicinity of very well-equipped medical care facilities, such as university clinics, is another favorable basic condition for patient-oriented research. However, Germany is considered an attractive location for clinical trials first and foremost because of the high quality standards that exist in research and the fundamental scientific know-how of its practicing physicians. Together, these factors contributed to Germany taking the No. 2 position in Europe and No. 3 position in the world behind the USA and in Europe from 2007 to 2016 as No. 1 in Europe, falling behind the UK just in 2017 – based on the number of clinical trials held [1]. In an international ranking, Germany remains in position No. 2 with 7,359 trial sites; it is behind the USA (49,472) and far ahead of its international and European competitors

(France (4,628), Canada (4,186), Italy (3,246), and UK (2,866) [4]).

Maintaining and further improving critical aspects of Germany's favorable positioning as a place to conduct studies is a shared concern of all interested parties and was the reason for discussions between the German Association of Medical Faculties (MFT), the German Association of Academic Medical Centers (VUD), the Coordination Center for Clinical Studies (KKS-Netzwerk), and the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (vfa).

In connection with these talks, the associations identified two areas which, in their view, could contribute to substantial shortening of contract negotiations before clinical trials: preparation of templates for contractual clauses and a mutual understanding of the total services account. The parties worked together on both aspects.

The starting point in the discussion surrounding the total services account was the varying experience of the partners involved, which is briefly summarized from the perspective of the relevant partner and presented as follows.

Current problems with the total services calculation for remuneration of sites

From the point of view of the trial sites, coverage of overhead costs or site-specific costs is not always guaranteed. If these costs are not accounted for in the course of clinical trials, the trial sites are not guaranteed remuneration that fully covers costs as is provided for in the state aid law. The consequence is underfunding of clinical trials that support the research infrastructure overall. In the medium term, insufficient financing of clinical trials that support research infrastructure could lead to the risk of diminished quality and thus a weakening of Germany as a place to conduct studies. To date, for reasons of administrative simplicity, the trial sites have billed the costs as a lump sum overhead charge.

From the point of view of industrial sponsors, a lump sum settlement of mutual costs as overhead is problematic because the basis for their calculation does not depict the actual business relationship with sufficient transparency. When individual locations negotiate separate contracts with separate budgets for trial-based services (e.g. radiology, pharmacy, etc.), scheduling delays are often the result. In addition, claims are increasingly made in the form of initiation costs (often referred to as set-up costs). The member companies consider these claims to be acceptable only if they correspond with the services actually rendered, not when they are charged as a 'lost opportunity' in the event of a terminated trial or lack of recruiting. Member companies of the vfa consider time delays in trial preparation and non-transparent cost calculations in particular to be competitive drawbacks for conducting clinical trials in Germany.

The aspects mentioned are increasingly topics that require discussion, which can lead to extended contract negotiations and thus a delay in the start of the trial. The high quality of research achievements in connection with clinical trials in Germany is very attractive in the international competitive field and must be utilized. The objective of the participants was therefore to ensure that contract negotiations do not unnecessarily delay trial preparation, which could lead to trials being relocated to other regions. All participants hope that the joint recommendations for the preparation of a total services calculation for remuneration related to the conduct of a clinical trial in a trial site will further strengthen Germany as a place to conduct studies overall.

Joint recommendations

Against this backdrop, in mid-2016, representatives from the German Association of Medical Faculties (MFT), the German Association of Academic Medical Centers (VUD), the Coordination Center for Clinical Studies (KKS-Netzwerk), and the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (vfa) came together to discuss cost trends of clinical trials. The parties considered it wise to prepare joint “Recommendations for the preparation of a total services calculation for remuneration related to the conduct of a clinical trial in a trial center” as a basis for future collaboration [2], [3]. The recommendations were worked out jointly in multiple meetings and intensively discussed with respective members of the involved associations in parallel.

The parties agreed that financing for all extra expenses arising from the conduct of a clinical trial must be ensured. This also includes the research infrastructure required for the trials. There was also agreement that, pursuant to the ban on double billing, no additional remuneration would be made for standard of care activities that were already reimbursed by health insurance funds – even if the patient is enclosed in a clinical trial. Another issue raised here is that of limiting trial-related additional expenses. Clarification is therefore needed to determine which of the measures performed when conducting a clinical trial according to protocol would be a required part of standard treatment and which are performed specifically in connection with the conduct of the clinical trial.

On this basis, the services to be remunerated by the sponsor include all services in direct connection with the clinical trial that are provided to or with the patient, such as a consultation (patient information), blood draws, physical and instrumental diagnostics, ECG, etc., and the preparation of necessary trial-specific documentation (reports, certificates). The patient information meeting, explanation and evaluation of questionnaires can thus be included. It might be necessary to divide remuneration into individual services per visit and to pay only for the service rendered. It should be determined in advance which services will be remunerated for patient screening

if, after the screening, the patient is not accepted into the trial. A false incentive to take part in a “pointless” screening, caused by a too generous remuneration of screening services, should be avoided. Yet an insufficient remuneration of needed screening efforts actually undertaken should be avoided as well.

Costs for inpatient admission to hospital are to be assumed by the sponsor only if these are necessary for the proper and safe conduct of the trial according to the trial protocol. In addition to patient and treatment-specific expenditures, other costs also need to be considered; these are likely to be covered by lump sum payments and include items such as electricity costs, telephone/fax/Internet, office supplies and the use of other materials and facilities. This might also include internal transportation costs for patients, such as to the diagnostic center if x-ray exams are needed.

Figures for some of these infrastructure costs (indirect costs/general expenses) can only be estimated, since documenting and verifying individual charges would require an unreasonably great effort. However, estimated amounts must still be realistic, verifiable and comprehensible and be adequately proportional to the length of time of the clinical trial, as well as comply with local market prices. The amount should also take into account costs estimated for rooms and equipment use. This includes items such as rooms for patient consultation and rooms provided for clinical monitors. These rooms are often reserved by clinics and used outside of clinical trials as well. It is not disputed that the use must be compensated; however, settling the proportional costs in a transparent and comprehensible manner with reasonable administrative effort on a case-by-case basis is not a trivial issue.

By agreeing on the joint “Recommendations for the preparation of a total services calculation for remuneration related to the conduct of a clinical trial in a trial center” [2], [3] we were able to formulate a basis that is mutually accepted by both parties (university trial sites and sponsors of commercial clinical trials).

If the respective trial protocol and the present joint recommendation are considered, they should help facilitate comprehensive remuneration of all trial-related costs in connection with a total services account based on the principle of payment for services rendered. The recommendations should be regarded as supplementary to the payments/activities listed in the trial protocol. On the one hand, the core of the recommendations is to provide guidance for precisely calculating costs derived directly from the trial protocol. In addition, indirect costs/general expenses are to be reflected in the respective employee rates. Along with the purely tariff-based remuneration, these should take into account calculated indirect costs/general expenses, as is customary for other services. Site-specific indirect costs/general expenses and possibly other operational costs must be considered in the respective total services account, provided that they are directly related to the conduct of the clinical trial. From the point of view of the partners it is also clear that

no other percentage lump sum surcharge (overhead) should be applied.

In any event, care should be taken to ensure that the test site is remunerated in full for the service rendered. Participation in clinical trials cannot and must not be a loss-making business for university trial sites.

The following aspects and their effect on the total services account should be observed when implementing the joint recommendations.

- Various members of a trial group may be involved simultaneously in the activities listed.
- Activities *before* completion of a written contract are not covered by these recommendations. For these activities, additional remuneration can be agreed in a separate written contract (e.g. in the case of separate screening of the patient population in the context of expensive feasibility activities).
- The activities/tasks listed in the recommendations must be checked in each case for their relevance to the respective clinical trial. Remuneration based on the total services account is performed according to the principle of payment for services rendered.
- The total remuneration for a clinical trial project will be proposed on the basis of the total services account. This total remuneration also includes the trial-related services of all sub-contracted service providers, e.g. radiology departments or pharmacies. This proposal forms the basis for contract negotiation.
- Costs that are covered by other cost centers (e.g. statutory health insurance) – such as costs of standard treatment/diagnostic tests – cannot be recovered again/additionally with regard to a clinical trial.
- These joint recommendations cannot be binding due to antitrust legislation, but they are intended to be a jointly adopted guideline for the negotiation of clinical trial contracts by members of the above-mentioned organizations and other third parties.
- The recommendations include tasks that may be performed depending on the project in the context of conducting a clinical trial, and are not (or only insufficiently) described in relevant service specifications.

Conclusion

Clinical trials are an essential requirement for the development and adoption of new pharmaceuticals and forms of therapy. They constitute the foundation for evidence-based medical care. Germany is an important and attractive location for conducting clinical trials.

The authors of these joint recommendations [2], [3] are united by their interest in boosting Germany's international positioning as a location for clinical trials and in preserving the high standards established in Germany in the future as well. In this connection, it is essential to provide financing for clinical trials that is appropriate, comprehensive and aligned with the principle of adequate payment for services rendered. The joint recommendations developed by the German Association of Medical Faculties

(MFT), the German Association of Academic Medical Centers (VUD), the Coordination Center for Clinical Studies (KKS-Netzwerk), and the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (vfa) provide a sound basis for discussions in connection with contract negotiations related to the conduct of clinical trials at university clinics in Germany.

Notes

Acknowledgments

The joint “Recommendations for the preparation of a total services calculation for remuneration related to the conduct of a clinical trial in a trial center” were formulated in a joint work group in 2016/2017 and are available in English [2] and German [3]. Members of the work group included:

- Insa Bruns; KKS-Netzwerk e.V.†
- Susanne Busta; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- Dr. Annette Grüters-Kieslich; Charité Berlin
- Ralf Heyder; German Association of Academic Medical Centers (VUD)
- Dr. Torsten Hoppe-Tichy; University Hospital of Heidelberg
- Dr. Sebastian John; Janssen-Cilag GmbH
- Dr. Matthias Klüglich; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- Claudia Kuchler; MSD SHARP & DOHME GMBH
- Nina Reinwald; University Hospital of Cologne
- Dr. Thorsten Ruppert; German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies e.V.
- Dr. Hagen Russ; Lilly Deutschland GmbH
- Carmen Schade-Brittinger; KKS Marburg
- Martin Trillsch; University Hospital of Heidelberg, VUD
- Dr. Frank Wissing; German Association of Medical Faculties e.V. (MFT)

Obituary Insa Bruns

On January 21, 2018, Insa Bruns passed away after a brief and serious illness. The members of the work group that developed these recommendations are shocked and stunned at the sudden loss of such an esteemed colleague who was always highly dedicated and driven. We are all very grateful for her expertise and her tireless dedication. Her expert knowledge and perseverance in our joint endeavor to support high-quality medical research were much appreciated by all. Insa Bruns made a very valuable contribution to the issues of clinical research in Germany. She also became a personal friend to many of us over the years.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. vfa Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Deutschland als Standort für Pharmaforschung und -entwicklung. 2019 Jan 29 [Accessed 2019 Oct 11]. Available from: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/amf-standortfaktoren.html>
2. KKS-Netzwerk e.V. – Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien; MFT Medizinischer Fakultätentag der Bundesrepublik Deutschland e.V.; vfa Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Recommendations for the preparation of a total services calculation for remuneration related to the conduct of a clinical trial in a trial center. 2017 Oct 12 [Accessed 2019 Oct 11]. Available from: <https://www.vfa.de/download/empfehlungen-gesamtleistungsrechnung-en.pdf>
3. KKS-Netzwerk e.V. – Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien; MFT Medizinischer Fakultätentag der Bundesrepublik Deutschland e.V.; vfa Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Gemeinsame Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum. 2017 Okt 12 [letzter Zugriff 2019 Okt 11]. Verfügbar unter: <https://www.vfa.de/download/empfehlungen-gesamtleistungsrechnung-dt.pdf>
4. Clinical Trial Magnifier. 2017 Feb [Accessed 2019 Oct 11]. Available from: <http://www.clinicaltrialmagnifier.org/>

Please cite as

Bruns I, Schade-Brittinger C, Wissing F, Ruppert T, Trillsch M. Joint recommendations for a total services account as a factor in simplifying contracts. *GMS Ger Med Sci.* 2019;17:Doc10.
DOI: 10.3205/000276, URN: urn:nbn:de:0183-000276

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/gms/2019-17/000276.shtml>

Received: 2019-01-22

Published: 2019-10-24

Copyright

©2019 Bruns et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Gemeinsame Empfehlungen zur Gesamtleistungsrechnung als Baustein zur Vereinfachung der Vertragsgestaltung

Zusammenfassung

Klinische Prüfungen haben zum Ziel, die in der Grundlagenforschung gewonnenen Erkenntnisse auf den Patienten zu übertragen und innovative Behandlungsansätze zu schaffen. Neben der Grundlagenforschung bilden die Ergebnisse klinischer Prüfungen damit einen Kernbereich medizinischen Fortschritts. Derzeit ist Deutschland als Standort für die Durchführung klinischer Prüfungen gut aufgestellt und international wettbewerbsfähig. Dies zeigt sich an seiner Position als Nummer 2 in Europa und Nummer 2 weltweit – hinter den USA bzw. UK – bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln [1]. Diese gute Positionierung des Studienstandortes zu erhalten und weiter zu verbessern, liegt im gemeinsamen Interesse aller Beteiligten im Bereich der klinischen Forschung, der Patienten, der Studienzentren und der Sponsoren klinischer Prüfungen.

Für Patienten bieten klinische Prüfungen die Möglichkeiten, frühzeitig Zugang zu innovativen Therapiemöglichkeiten zu erhalten. Neben dem wissenschaftlichen Interesse der medizinischen Fakultäten ist die klinische Forschung damit für die Universitätskliniken in Deutschland ein wichtiger Aspekt bei der Wahrnehmung ihres Auftrags der Krankenversorgung. Die Einbindung in klinische Prüfungen gibt den Ärzten frühzeitig die Möglichkeit, Erfahrungen mit neuen Behandlungsansätzen zu sammeln und an die Patienten weitergeben zu können. Klinische Forschung an einem Standort ist damit ein wichtiger Wettbewerbsfaktor auch im internationalen Vergleich. Die Industrie profitiert auf der anderen Seite von der guten Forschungsinfrastruktur in Deutschland, da diese einen schnellen Patienteneinschluss und eine sehr hohe Qualität der gewonnenen Ergebnisse gewährleisten und damit zu einer frühzeitigen Zulassung eines neuen Arzneimittels beiträgt. Aus Sicht der Verfasser ist es daher wichtig, dass der Standort Deutschland bei der Durchführung klinischer Prüfungen auch zukünftig wettbewerbsfähig bleibt, gerade weil die Zahlen klinischer Prüfungen insgesamt zurückgehen. Die Unternehmen stehen ihrerseits im internationalen Wettbewerb, so dass die Vorbereitung der Studiendurchführung und damit der Start einer klinischen Prüfung häufig einem gewissen zeitlichen Druck unterliegen. Um eine klinische Prüfung frühzeitig beginnen zu können, ist es unerlässlich, Studienverträge inklusive der darin enthaltenden Vergütung zwischen den Beteiligten schnell und einfach, dabei aber inhaltlich umfassend, transparent und nachvollziehbar in der Leistungsbeziehung abzuschließen. Die zügige Einigung der wesentlichen vertraglichen sowie budgetären Aspekte liegt damit im Interesse aller Beteiligten.

Vor diesem Hintergrund haben der Medizinische Fakultätentag (MFT), der Verband der Universitätsklinika Deutschlands (VUD), die Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) und der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) gemeinsam einen wichtigen Aspekt im Hinblick auf die Vertragsverhandlungen diskutiert – die Kostenbetrachtung klinischer Prüfungen.

Als Ergebnis dieser Diskussionen haben diese Organisationen „Gemeinsame Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum“ erarbeitet und veröffentlicht [2], [3]. Die Beteiligten sind gemeinsam der Überzeugung, dass es vor dem beschriebenen Hinter-

Insa Bruns¹

Carmen

Schade-Brittinger²

Frank Wissing³

Thorsten Ruppert⁴

Martin Trillsch⁵

1 Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk e.V.), Berlin, Deutschland

2 Koordinierungszentrum für Klinische Studien Marburg (KKS Marburg), Philipps University Marburg, Deutschland

3 MFT Medizinischer Fakultätentag der Bundesrepublik Deutschland e.V., Berlin, Deutschland

4 Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa), Berlin, Deutschland

5 Verband der Universitätsklinika Deutschlands e.V. (VUD), Berlin, Deutschland

grund hilfreich erscheint, wenn die potentiellen Vertragspartner in ihren jeweiligen Verhandlungen über Empfehlungen verfügen, die stetig wiederkehrende Kostenpositionen zur näheren Bestimmung der Vergütung im Rahmen der Durchführung einer klinischen Prüfung beispielhaft benennen.

Dieser Artikel erörtert die Hintergründe der „Gemeinsamen Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum“ [2], [3] und ermöglicht einen Überblick über deren Inhalt.

Ausgangslage

Die Durchführung patientenorientierter klinischer Prüfungen ist von herausragender Bedeutung. Klinische Forschung ist eine notwendige Voraussetzung für die erfolgreiche Entwicklung und Einführung neuer Arzneimittel und Therapieformen und bildet eine wesentliche Grundlage evidenzbasierter medizinischer Versorgung. Klinische Prüfungen verbessern die Qualität der ärztlichen Behandlung und schaffen die notwendigen Voraussetzungen und damit Entscheidungssicherheit für einen effizienten Einsatz von Arzneimitteln. Um die Qualität klinischer Prüfungen zu sichern, müssen bei deren Durchführung hohe nationale und internationale Richtlinien eingehalten werden. Diese betreffen sowohl die Patientenversorgung und -sicherheit, als auch die Qualifizierung der Ärzte und der teilnehmenden Kliniken, so beispielsweise die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen fordert. Die Investitionen der deutschen Hochschulmedizin, insbesondere aber auch die Förderprogramme des Bundesforschungsministeriums (BMBF) zum Aufbau von Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) und anschließend zur Förderung von Klinischen Studienzentren, haben zur Stärkung der Wettbewerbsfähigkeit des Standorts Deutschland beigetragen. Hinzu kommt, dass die 2004 EU-weit eingeführte Genehmigung der Anträge für klinische Prüfungen in Deutschland durch die Bundesoberbehörden, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), sach- und fristgerecht sowie wissenschaftlich fundiert erfolgt. Das ebenfalls seit 2004 geltende System der Bewertung von multizentrischen klinischen Prüfungen durch eine federführende Ethik-Kommission hat sich im Großen und Ganzen bewährt, auch wenn noch Verbesserungsbedarf im Detail (z.B. weitere Harmonisierung der Anforderungen der einzelnen Ethik-Kommissionen, Abbau bürokratischer Anforderungen) besteht.

Deutschland, der derzeit drittgrößte Markt für die pharmazeutische Industrie weltweit, verfügt grundsätzlich über gute Rahmenbedingungen für eine effiziente patientenorientierte Forschung. Mit 2,3 Fachärzten je 1.000 Einwohner hat Deutschland im Vergleich zu anderen Industriestaaten die höchste Fachärztdichte [1], [4] ein Umstand, der eine wichtige Rahmenbedingung für die Durchführung klinischer Prüfungen darstellt. Deutsch-

lands relativ hohe Bevölkerungsdichte mit einer damit verbundenen überdurchschnittlich großen Zahl an Patienten im Umfeld exzellenter medizinischer Versorgungseinrichtungen wie z.B. Universitätskliniken stellt eine weitere, gute Voraussetzung für die patientenorientierte Forschung dar. Als attraktiver Standort für klinische Prüfungen gilt Deutschland vor allem aber auch aufgrund der bestehenden hohen Qualitätsstandards in der Forschung und des grundlegenden wissenschaftlichen Know-hows der praktizierenden Ärzte.

Diese Faktoren haben gemeinsam dazu beigetragen, dass der Standort Deutschland von 2007 bis 2017 – bezogen auf die Zahl der durchgeführten klinischen Prüfungen – in Europa Platz 1 und weltweit nach den USA Platz 2 eingenommen hat – und erst 2017 hinter UK zurückgefallen ist [1]. Weiterhin belegt Deutschland mit insgesamt 7.359 Prüfstellen nach den USA (49.472) im internationalen Ranking Platz 2, deutlich vor seinen internationalen bzw. EU-Wettbewerbern (Frankreich (4.628), Kanada (4.186), Italien (3.246), UK (2.866) [4].

Diese gute Positionierung des Studienstandortes Deutschland zu erhalten und in kritischen Bereichen weiter zu verbessern, ist ein gemeinsames Anliegen aller interessierten Kreise und war Anlass für die Diskussionen zwischen dem Medizinischen Fakultätentag (MFT), dem Verband der Universitätsklinika Deutschlands (VUD), den Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) und dem Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa).

Im Rahmen dieser Diskussionen haben die Verbände zwei Bereiche identifiziert, die aus Sicht der Gesprächsteilnehmer zu einer signifikanten Verkürzung der Vertragsverhandlungen im Vorfeld klinischer Prüfungen beitragen können: Die Erstellung von Mustervertragsklauseln und ein gemeinsames Verständnis der Gesamtleistungsrechnung. An beiden Aspekten wurde gemeinsam gearbeitet. Ausgangspunkt bei der Diskussion um das Thema Gesamtleistungsrechnung waren die unterschiedlichen Erfahrungen der beteiligten Seiten, die in der Folge kurz zusammenfassend aus Sicht der jeweiligen Seite dargestellt werden sollen.

Aktuelle Probleme bei der Gesamtleistungsrechnung

Aus Sicht der Studienzentren ist die Deckung der Gemeinkosten bzw. standortspezifischen Kosten nicht immer gewährleistet. Bleiben diese Kosten im Rahmen klinischer

Prüfungen unberücksichtigt, sehen die Studienzentren eine vollkostendeckende Vergütung, wie es auch das Beihilferecht vorsieht, nicht sichergesellt. Die Folge ist eine Unterfinanzierung der studienbegleitenden Forschungsinfrastruktur. Bei nicht ausreichender Finanzierung der studienbegleitenden Forschungsinfrastruktur bestände mittelfristig die Gefahr eines Qualitätsverlustes und damit einer Schwächung des Studienstandortes Deutschland. Aus administrativen Vereinfachungsgründen stellten die Studienzentren die Gemeinkosten bislang als pauschalierten Overheadaufschlag in Rechnung.

Aus Sicht der industriellen Sponsoren ist eine pauschalierte Abgeltung der Gemeinkosten in Form eines sogenannten Overheads problematisch, weil deren Berechnungsgrundlage aus ihrer Sicht die tatsächlichen Leistungsbeziehungen nicht ausreichend transparent abbildet. Wenn einzelne Standorte getrennte Verträge mit eigenen Budgets für studienunterstützende Leistungen (bspw. Radiologie, Apotheke etc.) verhandeln, führt dies häufig zu einem zeitlichen Verzug. Darüber hinaus werden zunehmend Forderungen nach Initiierungskosten (oft auch als „Set up“-Kosten bezeichnet) gestellt. Diese Forderungen sind aus Sicht der Mitgliedsunternehmen nur akzeptabel, solange sie tatsächlich erbrachten Leistungen entsprechen, nicht jedoch im Sinne einer „lost opportunity“ für den Fall eines Studienabbruchs oder geringer Rekrutierung. Insbesondere zeitliche Verzögerungen in der Studienvorbereitung, aber auch eine intransparente Kostenkalkulation sehen die Mitgliedsunternehmen des vfa als Wettbewerbsnachteil für die Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland an.

Die genannten Aspekte sind zunehmend Gegenstand von Diskussionen, was teilweise zu einer Verlängerung der Vertragsverhandlungen und damit zu Verzögerungen bei der Studieninitiierung führte. Die hohe Qualität der erbrachten Forschungsleistung im Rahmen klinischer Prüfungen in Deutschland ist im internationalen Wettbewerb hoch attraktiv. Es ist daher das Ziel der Beteiligten, sicherzustellen, dass Vertragsverhandlungen die Studienvorbereitung nicht unnötig verlängern, was eine Abwanderung von Studien in andere Regionen zur Folge haben könnte. Alle Beteiligten erhoffen sich von den gemeinsamen Empfehlungen zum Thema Gesamtleistungsrechnung eine weitere Stärkung des Studienstandortes Deutschland.

Die gemeinsamen Empfehlungen

Vor diesem Hintergrund haben sich Mitte 2016 erstmals Vertreter des Medizinischen Fakultätentags (MFT), des Verbands der Universitätsklinika Deutschlands (VUD), der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) und des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa) zusammengesetzt und über die Kostenentwicklung bei klinischen Prüfungen diskutiert. Die Beteiligten hielten es für sinnvoll, „Gemeinsame Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung

in einem Prüfzentrum“ als Basis der zukünftigen Zusammenarbeit zu erarbeiten [2], [3]. In mehreren Sitzungen wurden die Empfehlungen gemeinsam erarbeitet, und parallel auch intensiv mit den jeweiligen Mitgliedern gesondert diskutiert.

Einigkeit bestand darin, dass eine Finanzierung aller durch die klinische Prüfung entstehenden Mehraufwände abgegolten werden müssen. Das umfasst auch die dafür erforderliche Forschungsinfrastruktur. Ebenfalls bestand Einigkeit darüber, dass dem Verbot der Doppelabrechnung folgend keine zusätzliche Vergütung der üblichen Behandlung („Standard of Care“) erfolgt, die bereits über die Kassen erstattet werden. Daran anknüpfend stellt sich die Frage der Abgrenzung des studienbedingten Mehraufwandes. Zu klären ist also, welche der durchzuführenden Maßnahmen bei protokollgemäßer Durchführung der klinischen Prüfung im Rahmen der üblichen Behandlung erforderlich wären, und welche Maßnahmen speziell in Zusammenhang mit der klinischen Prüfung zu erbringen sind.

Zu den so durch den Sponsor zu vergütenden Leistungen zählen alle Leistungen, die im Rahmen der klinischen Prüfung am bzw. mit dem Patienten erbracht werden, beispielsweise Beratungsgespräch (Aufklärung des Patienten), Blutentnahmen, körperliche und apparative Diagnostik, EKG etc. und auch das Erstellen studienspezifischer erforderlicher Dokumentation (Atteste, Gutachten). Somit kann auch das Patientenaufklärungsgespräch ebenso wie die Erläuterung und Begutachtung von Fragebögen einkalkuliert werden. Unter Umständen ist es erforderlich, die Vergütung pro Visite auf Einzelleistungen aufzuteilen, und jeweils nur die erbrachte Leistung zu vergüten. Es sollte a priori festgelegt werden, wie Leistungen im Rahmen des Patienten-Screenings vergütet werden, wenn der Patient nach erfolgtem Screening nicht in die klinische Prüfung aufgenommen werden kann. Ein falscher Anreiz zu „nutzlosem“ Screening aufgrund zu großzügiger Vergütung von Screening-Leistungen sollte dabei ebenso vermieden werden wie ungenügende Honorierung des tatsächlich erfolgten Screening-Aufwands. Kosten für eine stationäre Aufnahme in die Klinik sind vom Sponsor dann zu übernehmen, wenn diese gemäß Studienprotokoll ausschließlich zum Zwecke korrekter und sicherer Studiendurchführung erforderlich sind. Zusätzlich zum patienten- und behandlungsspezifischen Aufwand müssen weitere Kosten bedacht werden, die am ehesten als Pauschale berücksichtigt werden können, wie z.B. Stromkosten, Telefon/Fax, Internet, Büromaterial sowie Nutzung anderer bereits vorhandener Materialien und Einrichtungen. Hierzu zählen auch eventuelle interne Transportkosten für Patienten, z.B. zu einem Diagnostikzentrum, wenn Röntgenuntersuchungen dort durchgeführt werden.

Solche Infrastrukturkosten (Gemeinkosten) lassen sich teilweise nur schätzungsweise beziffern, da Dokumentation und Überprüfbarkeit einzelner Abrechnungen einen unangemessen hohen Aufwand darstellen würden. Schätzsummen müssen aber trotzdem realistisch, belegbar und nachvollziehbar sein und in einem adäquaten

Verhältnis zur zeitlichen Dauer der klinischen Prüfung stehen, sowie den Marktpreisen vor Ort entsprechen. Weiterhin sind Kosten zu berücksichtigen, die für Räumlichkeiten und Nutzung von Geräten veranschlagt werden. Hierzu gehören z.B. Räume für die Betreuung der Patienten, aber auch Räume, die den klinischen Monitoren zur Verfügung gestellt werden. Häufig werden diese Räume von den Kliniken vorgehalten und auch außerhalb klinischer Prüfungen genutzt. Dass die Nutzung abgegolten werden muss, ist unstrittig; wie eine transparente und nachvollziehbare anteilige Abrechnung jedoch mit vertretbarem administrativem Aufwand im Einzelfall erfolgen kann, ist keine triviale Frage.

Im Ergebnis ist es mit den „Gemeinsamen Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum“ [2], [3] gelungen, eine von beiden Seiten (universitären Studienzentren und Sponsoren kommerzieller klinischer Prüfungen) akzeptierte gemeinsame Basis zu entwickeln.

Unter Einbeziehung des jeweiligen Studienprotokolls und der vorliegenden gemeinsamen Empfehlung soll mit Hilfe dieser eine umfassende, auf dem Prinzip Leistung/Gegenleistung basierende Vergütung aller *studienbedingten* Kosten im Rahmen einer Gesamtleistungsrechnung unterstützt werden. Die Empfehlungen sind dabei ergänzend zu den im Studienprotokoll aufgeführten Leistungen/Tätigkeiten zu sehen. Kern der Empfehlungen ist zum einen eine Handreichung zur präziseren Kalkulation der direkten, aus dem Studienprotokoll ableitbaren Kosten. Darüber hinaus sind die Gemeinkosten in den jeweiligen Personalsätzen abzubilden. Neben der rein tariflichen Vergütung sollen diese die Gemeinkosten kalkulatorisch berücksichtigen, ähnlich wie auch bei anderen Dienstleistungen üblich. Standortspezifischen Gemeinkosten und möglicherweise weitere, betrieblich bedingte Kosten – sofern diese direkt mit der Durchführung der klinischen Prüfung in Zusammenhang stehen – müssen in der jeweiligen Gesamtleistungsrechnung mitberücksichtigt werden. Ein weiterer pauschalierter Aufschlag sollte dann in Zukunft aus Sicht der Beteiligten keine Anwendung mehr finden.

In jedem Fall ist darauf zu achten, dass eine vollständige Vergütung der erbrachten Leistung einer Prüfstelle sichergestellt ist. Die Beteiligung an klinischen Prüfungen kann und darf kein „Zuschussgeschäft“ für die universitären Studienzentren sein.

Für die Anwendung der gemeinsamen Empfehlungen sind folgende Aspekte und ihre Auswirkungen auf die Gesamtleistungsrechnung zu beachten.

- An den aufgeführten Aktivitäten können verschiedene Mitglieder einer Prüfgruppe – auch gleichzeitig – beteiligt sein.
- Tätigkeiten VOR Abschluss eines schriftlichen Vertrages sind nicht von diesen Empfehlungen erfasst. Für diese Tätigkeiten kann eine zusätzliche Vergütung in einem gesonderten schriftlichen Vertrag vereinbart werden (z.B. bei gesondertem Screening der Patientenpopula-

tion im Rahmen von aufwendigen Feasibility-Aktivitäten).

- Die in den Empfehlungen aufgeführten Tätigkeiten/Aufgaben sind jeweils studienspezifisch auf ihre Relevanz für die jeweilige klinische Prüfung hin zu prüfen. Eine Vergütung auf Basis der Gesamtleistungsrechnung erfolgt nach dem Leistungs-/Gegenleistungsprinzip.
- Auf Basis der Gesamtleistungsrechnung wird eine Gesamtvergütung für ein klinisches Studienprojekt vorgeschlagen. Diese Gesamtvergütung schließt auch die studienbedingten Leistungen aller Teilleistungserbringer, z.B. der Radiologie oder Apotheken, mit ein. Dieser Vorschlag bildet die Basis für die Vertragsverhandlung.
- Kosten, die von anderen Kostenträgern (z.B. Leistung der GKV) erstattet werden – z.B. Kosten aus der Standardtherapie/-diagnostik – können nicht nochmals mit Bezug auf eine klinische Prüfung geltend gemacht werden.
- Diese gemeinsamen Empfehlungen können aus kartellrechtlichen Gründen keine bindende Wirkung entfalten, sollen aber für Mitglieder der Verfasser und sonstige Dritte eine gemeinsam verabschiedete Orientierungshilfe für Vertragsverhandlungen zur Durchführung klinischer Prüfungen darstellen.
- Die Empfehlungen umfassen Aufgaben, die im Rahmen der Durchführung einer klinischen Prüfung projektabhängig erbracht werden können und die nicht, oder nur unzureichend, durch entsprechende Leistungsverzeichnisse abgebildet sind.

Fazit

Klinische Prüfungen sind eine unverzichtbare Voraussetzung für die Entwicklung und Einführung neuer Arzneimittel und Therapien. Sie bilden die Grundlage für eine evidenzbasierte medizinische Versorgung. Deutschland ist ein wichtiger und attraktiver Standort für die Durchführung klinischer Prüfungen.

Die Verfasser dieser gemeinsamen Empfehlungen [2], [3] eint das Interesse, den Studienstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb attraktiv zu positionieren und die in Deutschland erreichten hohen Standards auch in Zukunft zu gewährleisten. In diesem Zusammenhang ist eine sachgerechte, umfassende und am Prinzip der Angemessenheit von Leistung und Gegenleistung orientierte Finanzierung von klinischen Prüfungen unerlässlich. Die seitens des Medizinischen Fakultätentags (MFT), des Verbands der Universitätsklinika Deutschlands (VUD), der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) und des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa) erarbeiteten gemeinsamen Empfehlungen bieten hier eine gute Basis zur Orientierung für die Diskussionen im Rahmen der Vertragsverhandlungen zur Durchführung klinischer Prüfungen an Universitätskliniken in Deutschland.

Anmerkungen

Danksagungen

Die gemeinsamen „Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung“ wurden in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe im Jahr 2016/2017 erarbeitet und sind verfügbar in Englisch [2] und Deutsch [3]. An der Arbeitsgruppe waren insgesamt beteiligt:

- Insa Bruns, KKS-Netzwerk e.V.†
- Susanne Busta, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- Dr. Annette Grüters-Kieslich, Charité Berlin
- Ralf Heyder, Verband der Universitätsklinika e.V. (VUD)
- Dr. Torsten Hoppe-Tichy, Universitätsklinikum Heidelberg
- Dr. Sebastian John, Janssen-Cilag GmbH
- Dr. Matthias Klüglich, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- Claudia Küchler, MSD SHARP & DOHME GMBH
- Nina Reinwald, Universitätsklinikum Köln
- Dr. Thorsten Ruppert, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
- Dr. Hagen Russ, Lilly Deutschland GmbH
- Carmen Schade-Brittinger, KKS Marburg
- Martin Trillsch, Universitätsklinikum Heidelberg, VUD
- Dr. Frank Wissing, Medizinischer Fakultätentag der Bundesrepublik Deutschland e.V.

Nachruf Insa Bruns

Am 21. Januar 2018 ist Insa Bruns nach kurzer schwerer Krankheit verstorben. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe, die diese Empfehlungen erarbeitet haben, sind bestürzt und fassungslos, so plötzlich eine geschätzte Kollegin zu verlieren, die immer engagiert und voller Tatkraft war. Für ihre Kompetenz und ihr unermüdliches Engagement sind wir ihr alle sehr dankbar. Ihre Sachkenntnis und Beharrlichkeit im gemeinsamen Bestreben, qualitativ hochwertige medizinische Forschung zu unterstützen, wurde immer allseits geschätzt. Insa Bruns hat sich um die Belange der klinischen Forschung in Deutschland sehr verdient gemacht. Vielen von uns ist sie über die Jahre auch eine persönliche Freundin geworden.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. vfa Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Deutschland als Standort für Pharmaforschung und -entwicklung. 2019 Jan 29 [Accessed 2019 Oct 11]. Available from: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/amf-standortfaktoren.html>
2. KKS-Netzwerk e.V. – Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien; MFT Medizinischer Fakultätentag der Bundesrepublik Deutschland e.V.; vfa Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Recommendations for the preparation of a total services calculation for remuneration related to the conduct of a clinical trial in a trial center. 2017 Oct 12 [Accessed 2019 Oct 11]. Available from: <https://www.vfa.de/download/empfehlungen-gesamtleistungsrechnung-en.pdf>
3. KKS-Netzwerk e.V. – Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien; MFT Medizinischer Fakultätentag der Bundesrepublik Deutschland e.V.; vfa Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Gemeinsame Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum. 2017 Okt 12 [letzter Zugriff 2019 Okt 11]. Verfügbar unter: <https://www.vfa.de/download/empfehlungen-gesamtleistungsrechnung-dt.pdf>
4. Clinical Trial Magnifier. 2017 Feb [Accessed 2019 Oct 11]. Available from: <http://www.clinicaltrialmagnifier.org/>

Bitte zitieren als

Bruns I, Schade-Brittinger C, Wissing F, Ruppert T, Trillsch M. Joint recommendations for a total services account as a factor in simplifying contracts. *GMS Ger Med Sci.* 2019;17:Doc10. DOI: 10.3205/000276, URN: urn:nbn:de:0183-0002767

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/gms/2019-17/000276.shtml>

Eingereicht: 22.01.2019

Veröffentlicht: 24.10.2019

Copyright

©2019 Bruns et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.