

## RICHTLINIE FÜR PILOTSTUDIEN

Als *Pilotstudien* werden Studien bezeichnet, für deren Planung zu wenig Information vorliegt, so dass u. a. keine Fallzahlschätzung vorgenommen werden kann. Sie dienen in der Regel dazu, Daten als Planungsgrundlage für eine folgende geplante Studie zu generieren.

Für die Beantragung von solchen Pilotstudien gelten folgende Richtlinien:

1. Die Studie muss im Titel als „Pilotstudie“ bezeichnet werden und die PatientInnen oder ProbandInnen müssen explizit darüber informiert werden.
2. Die Notwendigkeit einer Pilotstudie muss im Protokoll begründet werden, insbesondere
  - ist anzugeben, welche Information für die Planung einer regulären Studie fehlt
  - ist anzugeben, mit welcher Präzision diese fehlende Planungsinformation durch die Pilotstudie abgeschätzt werden kann
  - ist die künftige Studie zu beschreiben, für welche die Pilotstudie die Planungsgrundlagen liefern soll
3. Da Pilotstudien naturgemäß in frühen Forschungsphasen stattfinden, ist die Sicherheit der PatientInnen besonders zu beachten.

Eine Hilfestellung/Erklärung finden Sie im Anhang („Erläuterungen zur Richtlinie für Pilotstudien“).

## ERLÄUTERUNGEN ZUR RICHTLINIE FÜR PILOTSTUDIEN

### 1. Begriffsbildung

Der Begriff „Pilotstudie“ ist nicht eindeutig belegt. Sinn und Zweck dieser Erläuterungen ist es nicht, eine eindeutige Definition zu erstellen, sondern Antragstellern und Ethikkommissionen die Einstufung eines Antrags als Pilotstudie und die damit verbundenen Konsequenzen zu erleichtern. Dies soll helfen, Missverständnisse bereits im Vorfeld auszuräumen und somit den Evaluierungs- und Entscheidungsprozess effizienter zu gestalten, sowohl im Interesse des Antragsstellers als auch der Kommission.

*Lancaster et al (2004) befürworten die Durchführung von Pilotstudien mit dem Argument „A well-conducted pilot study, giving a clear list of aims and objectives within a formal framework will encourage methodological rigour, ensure that the work is scientifically valid and publishable, and will lead to higher quality RCT.“*

Die Autoren beschreiben sieben mögliche Problemfelder einer klinischen Studie, bei denen eine Pilotstudie sinnvoll/notwendig sein kann:

- a) Erstellen der Grundlagen für eine Fallzahlplanung
- b) Überprüfung der Integrität eines Studienprotokolls
- c) Überprüfung der Datensammlung (Testen von Fragebögen, etc.)
- d) Praktikabilität der Randomisierungsprozedur bzw. Zuordnung der Patienten zu Therapiegruppen
- e) Patientenrekrutierung und Informed Consent
- f) Studienintervention – Durchführbarkeit und Akzeptanz
- g) Auswahl einer geeigneten Zielgröße

Sind etwa keine brauchbaren Angaben über Effektgrößen vorhanden, ist daher eine Fallzahlplanung nicht möglich, wird häufig eine Pilotstudie zur Schätzung eines Effekts durchgeführt.

### 2. Prüfplan/Protokoll, PatientInneninformation

Wenn auch die Definition nicht eindeutig ist, so gibt es immerhin einen Konsens: Eine Pilotstudie soll die Grundlagen für eine spätere (größere) Studie liefern. Eine umfassende Planung ist daher bei einer Pilotstudie ebenso notwendig wie bei einer „normalen“ Studie. Die Pilotstudie wird – bei einer geringen Fallzahl – den Schwerpunkt auf die zu klärenden Unsicherheiten legen und erfordert jedenfalls eine ausreichende Planung, dargestellt in einem umfassenden Prüfplan/Protokoll.

Folgende Aspekte sollten jedenfalls im Protokoll einer Pilotstudie beschrieben werden

- Begründung – warum wird die Pilotstudie durchgeführt?
- Limitationen – mit welchen Einschränkungen ist zu rechnen?
- Folgeprojekt – unter welchen Umständen wird ein Folgeprojekt geplant?
- Sicherheit – welche Maßnahmen werden zum Schutz der PatientInnen unternommen?

Die Besonderheiten einer Pilotstudie sollten auch in der PatientInneninformation beschrieben werden. Wir empfehlen daher die Information wie folgt anzupassen:

*„Eine Pilotstudie ist eine kleinere Untersuchung an wenigen PatientInnen/ProbandInnen mit dem Zweck, Methoden und Abläufen für eine spätere, größere Studie einschätzen zu können. Das Ziel dieser Pilotstudie ist es, die Machbarkeit einer möglichen Folgestudie zur [primäres Ziel der Hauptstudie einfügen] zu überprüfen. Die Machbarkeit wird anhand [primäres Ziel der Hauptstudie einfügen] ermittelt.“*

### 3. Missverständnisse zu Pilotstudien.

Es soll hier klar betont werden, dass speziell die folgenden Begründungen keineswegs eine Studie als Pilotstudie qualifizieren.

- Fehlen an Ressourcen: zu wenig Mittel um eine größere Studie durchzuführen zu können
- Die Studie ist ähnlich groß wie eine bereits publizierte Studie
- Der Antragssteller hat zuvor bereits eine ähnliche Studie durchgeführt und diese auch publizieren können
- Geringe Patientenzahl am Zentrum

Die Beschreibung der Studie hat denselben Grundsätzen zu folgen wie eine konfirmatorische Studie („pivotal Study“).

### 4. Abgrenzung von Studienkonzepten

#### **Pilot- oder Machbarkeits- Studie (Feasibility Study)**

Das Ziel einer klinischen Pilotstudie ist es, die Machbarkeit und/oder Umsetzbarkeit von Methoden und Abläufen für eine spätere, größere Studie zu überprüfen oder mögliche Effekte und Zusammenhänge zu finden, welche ebenfalls in einer Folgestudie überprüft oder verwendet werden sollen.

Pilotstudien sind daher auch bekannt unter dem Namen „Machbarkeitsstudien“ (englisch “Feasibility Studies”). Sie können folglich bezwecken

- a) die Sicherheit von Behandlungen oder Interventionen zu beurteilen;
- b) das Patientenrekrutierungspotential einzuschätzen;
- c) die Durchführbarkeit von internationalen Kollaborationen oder multizentrischen Studien zu überprüfen;
- d) Surrogatparameter-Daten in unterschiedlichen Patientenkohorten zu evaluieren;
- e) klinische Erfahrung mit der Medikation oder Intervention zu gewinnen;
- f) die optimale Behandlungsdosis für Phase III Studien zu identifizieren;
- g) den Behandlungseffekt und dessen Streubreite abschätzen zu können.

#### **Exploratorische Studie (Exploratory Study)**

Eine exploratorische Studie versucht Hypothesen für zukünftige Forschung zu generieren. Im Gegensatz zu einer Pilotstudie kann diese auch unabhängig von einer möglichen Folgestudie durchgeführt werden. Eine exploratorische Studie hat per definitionem keine vordefinierte Hypothese; daher sollte sich die Fallzahlberechnung auf die Genauigkeit, mit der die Parameter gemessen bzw. die Ergebnisse ausgewertet werden können, beziehen.

## **Proof of Concept Studie (PoC Study)**

Eine PoC Studie ist eine klinische Studie zur Feststellung, ob die Behandlung (Arznei) biologisch aktiv ist oder nicht. PoC Studien verwenden für gewöhnlich Surrogatparameter als Endpunkte. Normalerweise handelt es sich dabei um Phase II/III Studien welche das Sicherheitsprofil und die Dosisfindung einer neuen Arznei untersuchen. Sie benötigen eine Fallzahlberechnung basierend auf den Surrogatmarkern und besitzen daher folglich meist nicht ausreichend Power um einen bedeutenden Unterschied in einem klinisch relevanten Endpunkt aufzuzeigen.

## **5. Literatur**

Altman DG. (1991) Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall

Browne R. On the use of a pilot sample for sample size determination. Stat Med. 1995;14(17):1933-40.

Cochran WG & Cox GM (1992) Experimental Designs (2nd Edition). New York: John Wiley & Sons

Drachman D. Advice from a Biostatistician on an IRB. Journal of Clinical Research Best Practice 2010;6 (8):1-5.

Festing MFW, Overend P, Das RG, Borja MC & Berdoy M (2002) The Design of Animal Experiments. London: Royal Society of Medicine Press NC3Rs, 2006

Lancaster GA, Dodd S & Williamson PR (2004) Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. Journal of Evaluation in Clinical Practice 10(2): 307-12

Loscalco J. Pilot trials in clinical research: of what value are they? Circulation 1009; 199(13) 1694-6.

Ruxton GD & Colegrave N (2006) Experimental Design for the Life Sciences (2nd edition). Oxford: Oxford University Press

Thabane et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. BMC Medical Research Methodology 2010;10 (1):2-10.

<http://www.childrensmrcy.org/stats/weblog2004/PilotStudy.asp> - Ask Professor Mean (Steve Simon) accessed 2010-08-08