

Projekte erfolgreich abbrechen

Matthias W. Schwabe, Eva Zschesche, Andreas Faldum – Ein Beitrag aus der GPM Fachgruppe PM HealthCare

In der täglichen Projektmanagementpraxis werden die wenigsten Projekte wie geplant abgeschlossen. Oft werden Budgets überzogen oder Termine können nicht eingehalten werden. Auf der anderen Seite sind die Ressourcen knapp bemessen und werden immer enger kalkuliert. Diese Punkte sind bereits in vielen Veröffentlichungen, Diplom- und Doktorarbeiten umfassend untersucht und beschrieben worden. Auswege aus dieser Situation kann das Gruppen- oder adaptive sequenzielle Design bieten.

In Forschung und Entwicklung müssen die neuen Produkte, nicht nur im pharmazeutischen und medizintechnischen Bereich, eine Kaskade unterschiedlichster Tests bestehen und Wirksamkeiten bzw. Funktionen nachgewiesen werden. Diese Meilensteine in der Produktentwicklung stellen wichtige Qualitätskriterien dar und sind in einigen Bereichen sogar gesetzlich gefordert (z. B. Arzneimittelgesetz, EMEA, FDA). Bei jedem Scheitern an einem dieser Tests muss eine Entscheidung getroffen werden, das Produkt noch einmal zu überarbeiten oder die Entwicklung völlig aufzugeben. Eine Überarbeitung verursacht in der Produktentwicklung höhere Kosten und die Bindung von Ressourcen (z. B. durch eine Verlängerung der Entwicklungszeit), welche nur bei einem Produkterfolg wieder eingespielt werden können. Bei einem Scheitern auf der nächsten Stufe wären diese zusätzlichen Ausgaben vergeblich.

Durch einen rechtzeitigen Abbruch können falsch investierte Entwicklungskosten eingespart werden. Demgegenüber wäre ein vorzeitiger Abbruch bei der Entwicklung von Produkten, welche auf dem Markt bestehen könnten, ein massiver finanzieller Verlust für das Unternehmen. Deshalb ist es wichtig, ein Modul zu finden, das eine genaue Differenzierung von nicht marktfähigen Produkten und aussichtsreichen Produkten ermöglicht und die Entscheidung für oder gegen einen Abbruch der Entwicklung erleichtert. Die bei einem rechtzeitigen Abbruch eingesparten finanziellen Mittel und Ressourcen können sofort in die Entwicklung neuer Produkte umgeleitet werden und diese positiv unterstützen. Insgesamt ergibt sich so eine geringere durchschnittliche Entwicklungszeit.

+++ Für eilige Leser +++ Für eilige Leser +++

Nicht nur erfolglose Projekte, sondern auch erfolgreiche Projekte können in der täglichen Projektarbeit erfolgreich abgebrochen werden. Dass diese Projekte nicht nur vorzeitig beendet werden müssen, sondern dass man damit auch noch Mittel sparen kann, soll in dem folgenden Artikel dargestellt werden.

Diese statistisch fundierte und von den Behörden zugelassene Methode wird derzeit vor allem im medizinischen Bereich eingesetzt. Eine aktive Übernahme in weitere Projektbereiche ist zu empfehlen.

Neben der Vermeidung finanzieller Verluste ist es auch eine ethische Notwendigkeit, im Rahmen einer pharmazeutischen bzw. medizintechnischen Entwicklung keine weiteren Patienten in Studien einzuschließen, wenn bereits klar ist, welche Therapie bzw. welche diagnostische Möglichkeit die bessere ist.

In diesem Artikel soll ein Werkzeug beschrieben werden, das die Entscheidungsfindung für einen vorzeitigen Projektabbruch nach Misserfolg erleichtert und auf eine statistische Grundlage stellt. Diese Methoden werden derzeit in der Regel in kontrollierten, klinischen Studien innerhalb der HealthCare-Branche angewendet.

Die statistische Grundlage besteht aus einem Gruppen- oder adaptiven sequenziellen Design, welches von Zulassungsbehörden (u. a. EMEA, FDA) anerkannt wird. Dabei wird ein neues Produkt mit einem bereits zugelassenen Produkt (Positivkontrolle) verglichen oder mit Nichtbehandlung (Negativkontrolle). Bevor die Untersuchungen beginnen, wird mit dem Projektziel eine genaue Definition für den Projekterfolg festgelegt. Projektziel kann sein, die Überlegenheit des neuen Produktes nachzuweisen oder auch die Gleichwertigkeit von neuem Produkt und Positivkontrolle (z. B. bei Generika). Für den Vergleich von neuem Produkt und Kontrolle ist es wichtig festzulegen, welche Differenz in den Ergebnissen als klinisch bedeutsam und welche als vernachlässigbar anzusehen ist. Diese Vorgaben bestimmen auch den geplanten Umfang der Untersuchung: Je höher die Differenz ist, desto weniger Untersuchungsobjekte braucht man.

Während der Projektlaufzeit wird zu bestimmten Zeitpunkten (Informationsraten: z. B. Kalenderzeit, Patientenzahl, Anzahl von Ereignissen) jeweils eine umfangreiche statistische Analyse durchgeführt. Die dabei generierten Ergebnisse werden mit den Ergebnissen der vorangegangenen Analysen kombiniert. Im adaptiven sequenziellen Design geschieht dies beispielsweise, indem die p-Werte der einzelnen Sequenzen anhand einer Kombinationsfunktion ρ verknüpft werden. Aus Gründen der Projektintegrität ist es empfehlenswert, die Analysezeitpunkte vorher zu definieren.

Ein mögliches Verfahren zur Verknüpfung von Ergebnissen ist das Verfahren nach Bauer und Köhne [1]. Eine Studie wird nach der ersten Stufe beendet, wenn der p-Wert sehr klein (Studienerfolg) oder sehr groß (Studienmisserfolg) ist. Liegt der p-Wert in einem mittleren Bereich, wird die Studie fortgeführt und der p-Wert der

Endanalyse mit dem p-Wert der Zwischenanalyse(n) multipliziert. Ist das resultierende Produkt klein genug, endet die Studie mit einem Erfolg.

Kombination zweier p-Werte durch:

$$\rho(p_1, p_2) = p_1 * p_2 [2]$$

In der Praxis hat es sich bewährt, die Projektlaufzeit in zwei bis fünf Testsequenzen zu unterteilen. Der erwartete Nutzen liegt hierbei oft höher als bei einem in einer Sequenz durchgeführten Projekt und rechtfertigt dann auch noch den höheren Aufwand für Datenerhebung, Datenklärung und statistische Analyse. Fällt zum Beispiel die Differenz in den Ergebnissen deutlich höher aus als angenommen, benötigt man weniger Untersuchungsobjekte, um ein Projekt erfolgreich zu beenden.

Das Projekt kann vorzeitig abgebrochen werden, wenn sich in der Zwischenanalyse ein signifikanter Studienerfolg oder -misserfolg einstellt. Führt das Projekt auch in der Endanalyse zu keinem deutlichen Ergebnis, sollte geprüft werden, ob das Produkt modifiziert werden kann und eine weitere Entwicklung sinnvoll ist. Eine neue Studie ist dann nötig.

Zusammenfassend soll hier noch einmal darauf hingewiesen werden, dass ein rechtzeitiger Projektabbruch bei Misserfolg lohnenswert ist und immer mit in die Planung einbezogen werden sollte. Eine klare Definition der Projektziele ist dabei eine unabdingbare Voraussetzung.

Eine exakte Datenerhebung und eine umfassende statistische Analyse sind die Werkzeuge für eine erfolgreiche Überprüfung von Fragestellungen innerhalb eines Projekts. Rechtzeitige Projektabbrüche setzen Mittel und Ressourcen für aussichtsreichere Forschungsprojekte frei und bilden somit die Grundlage für den nächsten Projekterfolg, welcher der Blockbuster sein kann. ■

Literatur

- [1] Bauer, P./Köhne, K.: *Evaluation of Experiments with Adaptive Interim Analyses*. *Biometrics*, 1994, 1029–1041
 [2] Bauer, P.: *Multistage testing with adaptive designs*. *Biometrie und Informatik in Medizin und Biologie*, 1989, 130–148
 [3] Faldum, A./Hommel G.: *Strategies for including patients recruited during interim analysis of clinical trials*. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2007, 1211–1225

Schlagwörter

adaptives sequenzielles Design, gruppensequenzielles Design, HealthCare, Pharma, Projektabbruch, Statistik

Kompetenzelemente der NCB 3.0

4.1.4 Risiken und Chancen, 4.1.12 Ressourcen, 4.1.6 Überwachung und Steuerung, Berichtswesen, 4.1.20 Projektabschluss, 4.3.2 Programmorientierung, 4.3.3 Portfolioorientierung



Autor

Privatdozent Dr. Andreas Faldum ist Leiter der AG I Medizinische Biometrie am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Er beschäftigt sich mit adaptiven Designs sowie der statistischen Methodik für klinische

Studien und klinisch-epidemiologische Beobachtungsstudien.



Autorin

Eva Zschiesche arbeitet als Biometrikerin für die Intervet Innovation GmbH. Sie ist seit zwölf Jahren an der Planung und statistischen Auswertung veterinärmedizinischer klinischer Studien beteiligt.



Autor

Dr. Matthias W. Schwabe ist Leiter der Abteilung Forschung und wissenschaftliche Nachwuchsförderung des Ressorts Forschung und Lehre in der Universitätsmedizin Mainz. Außerdem ist er Leiter der GPM Fachgruppe „PM HealthCare“.

Anschrift der Autoren

*Dr. Matthias W. Schwabe
 GPM Fachgruppe „PM HealthCare“
 Martin-Luther-Straße 11
 D-55131 Mainz
 Tel./Fax: 0 61 31/4 98 98 07
 E-Mail: M.Schwabe@GPM-IPMA.de*