

Klinische Studien: Wohin die Reise geht

Höhere Effizienz und niedrigere Kosten durch digitale Tools

Dr. Gisela Maag und Monica Miess

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Frankfurt/Main

Klinische Studien werden immer aufwendiger, da neue Arzneistoffe oft für kleine Patientengruppen zugelassen werden. Forschende Hersteller stehen vor der Herausforderung, geeignete Studienzentren zu finden und Patienten zu rekrutieren. Digitale Tools helfen ihnen, Zeit und finanzielle Ressourcen einzusparen. Gleichzeitig gewinnen Gesundheitsdaten aus dem Versorgungsalltag (Real World Evidence) an Bedeutung.

Einleitung

Heute gelingt es Heilberuflern verschiedener Fachrichtungen durch innovative Strategien wie der patientenindividuellen Therapie beachtliche Fortschritte bei schweren Leiden zu erzielen. Viele Krebsarten sind von tödlichen zu chronischen Erkrankungen geworden, die Überlebensraten steigen. Doch der neue Fokus auf kleine Zielgruppen erhöht in Verbindung mit Aspekten der Nutzenbewertung den Kostendruck immer weiter. Guter Rat ist teuer. Wer im F&E-Bereich den Rotstift ansetzt, trifft die falsche Entscheidung. Sinnvoller wäre es, die eigene Effizienz in allen Bereichen zu steigern. Welche Optimierungspotenziale in klinischen Studien schlummern, zeigt dieser Beitrag.

Moderner Wirkstoff, altes Studiendesign

Zum Hintergrund: Während die Medizin rasante Fortschritte macht, hat sich hinsichtlich der Grundprinzipien zur Durchführung klinischer Studien seit den 1980er-Jahren praktisch kaum etwas verändert. Anders

sieht dies bei den regulatorischen Anforderungen für die Wirkstoffprüfungen aus, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen wird, da der Aspekt der Durchführung im Fokus steht. Benötigt werden nach

AUTOR



Dr. Gisela Maag

arbeitet seit 2000 bei IQVIA (vormals IMS Health, in der Folge QuintilesIMS), zunächst als Online-Redakteurin, seit 2002 als Pressesprecherin. Zuvor war sie bei AstraZeneca und SINUS in verschiedenen Positionen tätig. Die diplomierte Sozialwissenschaftlerin mit Zusatzausbildung in systemischer Beratung promovierte an der Universität Mannheim.

wie vor Studienzentren, Studienleiter und Studienteilnehmer vor Ort. Für forschende Hersteller werden solche Programme immer teurer und zeitintensiver, berichten Forscher in mehreren Publikationen [1]. Sie haben die Intervalle 2001–2005 und 2011–2015 analysiert. Ihr Vergleich zeigt, wo Optimierungsbedarf besteht. Den Veröffentlichungen zufolge sinkt die Zahl an Patienten pro Studie (–18 %). Gleichzeitig wurden mehr Länder (+102 %) und mehr Zentren (+58 %) involviert. Die Zahl an Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für Patienten ging

AUTOR



Monica Miess

ist Associate Prime Site Director im internationalen Bereich Strategic Site Solutions und arbeitet seit Juli 2014 bei IQVIA. Sie verfügt über 18 Jahre Expertenwissen in den wichtigsten operativen Bereichen der klinischen Forschung und Entwicklung und ist bei IQVIA für die Implementierung von „Prime und Partner Strategien“ in Deutschland zuständig: strategische Standortbeziehungen, Zugang zu Patienten und Patientenbindung, Standortverwaltung und -überwachung, Entwicklung von Standardbetriebsabläufen und Arbeitsprozessen sowie für das direkte Management von Prime Sites.

■ **Abbildung 1**

Neuer Ansatz zur Verbesserung klinischer Studien (Quelle der Abbildung: IQVIA White Paper, 2018: Next generation clinical trials at the heart of innovation and launch excellence. The case for integration and focus).

ebenfalls stark nach oben (+61 %). Außerdem kommt es in 60 % aller Studien zu vermeidbaren Protokolländerungen. Und 50 % aller Prüfzentren erfüllen die anfangs definierten Rekrutierungsziele nicht (Abb. 1).

Die Folgen liegen auf der Hand: 80 % aller Studien verfehlen ihren Zeitrahmen. Jeder weitere Tag kostet Geld. Bei einem Forschungsbudget in Höhe von 160 bis 180 Mrd. US-Dollar pro Jahr bedeuten 10 % Einsparung, entweder den Gewinn zu steigern oder rund 5 chemische Substanzen zusätzlich zu entwickeln. Hier setzen unterschiedliche Maßnahmen an, mit denen Firmen Beiträge in Millionenhöhe einsparen [2].

IQVIA unterstützt den gesamten Arzneimittelentwicklungsprozess vom Molekül bis zum Markt, also von der Entwicklung über die verschiedenen Phasen klinischer Studien bis hin zur Erhebung und Analyse von Versorgungsdaten aus dem Praxisalltag. Dies schließt an verschiedenen Stellen weitere Leistungen ein, z. B. die Bereitstellung von Unterstützungsservices zur Verbesserung der Patienten-Compliance, aber auch Vorbereitung des Market Access für neue Medikamente, Entwicklung von Launch- und Marketingstrategien, Einsatz von Medical Liaison (wissenschaftliche Kommunikation

über Arzneimittel im Gesundheitsumfeld) sowie Detektieren von „adverse events“ (Abb. 2). Dabei liegt der Fokus auf technologischen Verbundlösungen, um die bisher oftmals singulären Datensilos zu überwinden. Die geschaffenen Plattformen dienen als Katalysatoren für den Datenaustausch zwischen den verschiedenen Bereichen und Beteiligten.

Unterstützung durch neue Tools

Im Rahmen der Digitalisierung kommen neue Tools zur Anwendung, um die skizzierten Ziele zu realisieren:

- Künstliche Intelligenz unterstützt forschende Hersteller bei der Auswahl von Standorten oder Experten. Mit Machine Learning gelingt es etwa, die besten Szenarien für eine bestimmte Indikation bzw. ein bestimmtes Studiendesign vorherzusagen.
- Bei der Akquise von Studienteilnehmern spielen solche Tools ihre Stärken aus, indem sie auf Basis früherer Studien oder Populationsdichten Prognosen für Rekrutierungsraten errechnen.
- Real-World-Daten leisten ferner einen Beitrag, um Protokolle zu entwickeln, die sich am klinischen Alltag orientieren und Hersteller

dabei unterstützen, Produkte in den Markt einzuführen, indem sie Evidenz liefern, die u. a. für Preisverhandlungen und Kostenerstattung relevant sein kann.

- Bei Themen rund um die Patientensicherheit verhelfen Automatisierungstechnologien zusammen mit bestehenden Pharmakovigilanz-Erfahrungen zur erfolgreichen Zulassung.

Solcherart gewonnene Erkenntnisse helfen Entscheidern, ihre Studie während des gesamten Zeitraums zu optimieren.

Durchläuft man die einzelnen Schritte klinischer Studien, so gibt es jeweils Ansatzpunkte für Optimierungsmaßnahmen:

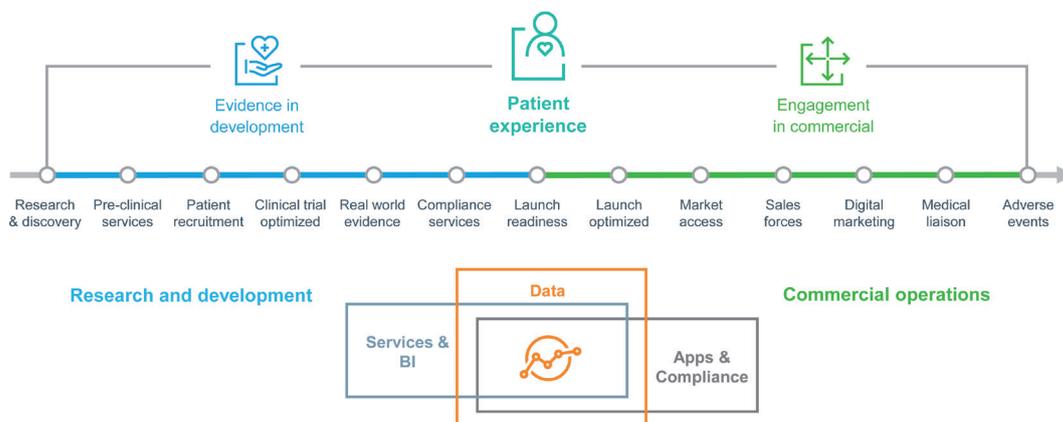
■ Schritt 1: Studienprotokolle optimieren

Bei klinischen Studien beginnt Ineffizienz bereits mit einer schlecht formulierten Strategie. Welche primären oder sekundären Endpunkte sind relevant, welche Laborwerte oder Vitalparameter sollten erfasst werden, und wie lauten Einschluss- oder Ausschlusskriterien für Teilnehmer?

Das hat Folgen: Forscher ändern in 60 % aller Fälle nachträglich ihr Protokoll, was Kosten von 141 000 US-Dollar (Phase II) bzw. 535 000 US-Dollar (Phase III) verursacht. „Faustregeln“ oder das „Bauchgefühl“ von Studienleitern

■ Abbildung 2

Verbundene Technologielösungen zur Eliminierung von Datensilos



Arzneimittelentwicklungsprozess – vom Molekül zum Markt (Quelle der Abbildungen 2, 5 und 6: IQVIA).

wie in der Anfangszeit klinischer Studien reichen heute nicht mehr aus.

Deshalb unterstützt IQVIA die Analyse und Validierung von Studienprotokollen mittels Real-World-Daten. Auf diese Weise fließt Wissen über die Alltagsversorgung und kommerzielles Know-how bereits in die Planung der klinischen Entwicklung ein, um alternative Wege zu finden, die Fristen verkürzen und Mehrwert erzielen. Experten identifizieren mögliche Inkonsistenzen im Design. In ihre Bewertung beziehen sie auch die Patientenpopulation mit ein und vergleichen die geplante Studie mit früheren Designs. Im Resultat lassen sich damit 2 bekannte Fehler vermeiden: Wissenschaftler haben vielleicht eine wichtige Population vergessen oder unzulässige Patienten aufgrund von Fehlern eingeschlossen. Hier spielen Komorbiditäten oder fehlende Diagnosen eine Rolle. Auch die frühzeitige Suche geeigneter Endpunkte spart Ärger. Forschende Hersteller vermeiden deshalb Verzögerungen von bis zu 3 Monaten und optimieren den eigenen Workflow.

■ Schritt 2: Effiziente Prüfzentren identifizieren

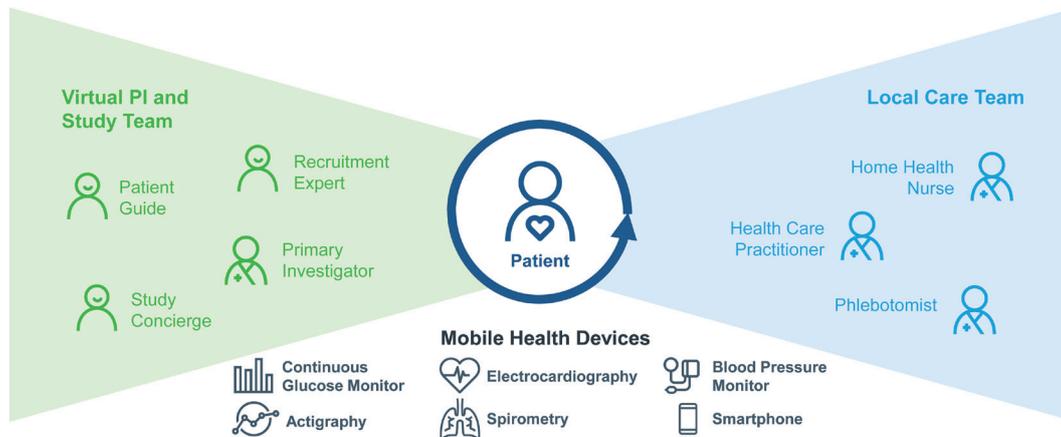
Auch bei Prüfzentren gibt es mitunter Probleme. Schätzungsweise 48 % aller Einrichtungen erreichen ihre

vorab gesteckten Ziele nicht, und 11 % aller Prüfer rekrutieren keinen einzigen Patienten. Bei der Expertise bestehen immense Unterschiede. Sprengen klinische Studien den Zeitplan, liegt das in 80 % aller Fälle an Schwierigkeiten bei der Akquise von Teilnehmern. Bei seltenen Erkrankungen mit wenigen Patienten verschärfen sich solche Schwierigkeiten weiter. Daher müssen zunächst Patienten identifiziert werden, die dem Studienprotokoll entsprechen, um danach die richtigen Zentren auszuwählen und die Aktivitäten zu straffen. Dabei sollte der Blick über den bekannten Prüfer-Pool hinausgehen. Dieses Vorgehen verspricht mehr Effizienz als die auf bekannte Zentren eingeschränkte Suche. Informationen über deren Ausstattung einschließlich der klinisch-wissenschaftlichen Mitarbeiter ermöglichen eine realistischere Planung, um ggf. auch auf andere Kanäle zurückzugreifen, um die pro Zentrum angestrebte Anzahl von Patienten zu realisieren und die Rekrutierung insgesamt zu beschleunigen.

Bei der Suche nach Zentren für klinische Studien sind forschende Hersteller stark auf frühere Erfahrungen bzw. auf Experten im Gebiet angewiesen. Das Verfahren gilt als zeitraubend und ineffektiv, kann mit modernen Strategien aber optimiert

werden [3]. Anhand von Datenquellen und Tools der künstlichen Intelligenz hat IQVIA bei mehr als 130 Studien die Auswahl von Prüfern bzw. Prüfungszentren optimiert. Das spart Zeit und senkt die Kosten. Dazu einige Beispiele aus der Praxis:

- Mit einer Inzidenz von 4,6 bis 7,4 Patienten pro 100 000 Einwohnern gehört die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) zu den seltenen Lungenerkrankungen. In der Vergangenheit wurden etliche Arzneistoffe untersucht, ohne dass es zum großen Durchbruch gekommen wäre. Dieser „unmet medical need“ ist medizinisch, aber auch ökonomisch eine große Herausforderung. Schnell wurde klar, dass klassische Initiativen zur Rekrutierung von Patienten keinen Erfolg bringen. IQVIA analysierte Daten potenzieller Prüfzentren und Prüfer hinsichtlich ihrer Expertise und setzte Weiterempfehlungsnetzwerke bzw. prädiktive Leistungs- und Qualitätsmodelle ein. Die neue Herangehensweise führte dazu, dass 20 % mehr Prüfzentren Interesse am Projekt zeigten. Der schnelle Start an den richtigen Prüfzentren und mit den richtigen Patienten sicherte die kostengünstige Durchführung der Studie.

■ **Abbildung 3**

Beteiligte und Elemente virtueller klinischer Studien (Quelle der Abbildung: <https://www.iqvia.com/en/blogs/2018/06/virtual-trials-a-more-direct-path-to-patients>).

- Bei häufigen Erkrankungen wie Brustkrebs ist genau das Gegenteil von Bedeutung. In Deutschland erkranken pro Jahr 71 000 Frauen neu am Mammakarzinom. Eigentlich sollte es nicht schwer sein, Probandinnen zu finden. Doch weit gefehlt: Firmen konkurrieren bei der Auswahl von Prüfzentren oder Patientinnen gegeneinander, was zu Leistungseinbußen führen kann. Für eine globale Phase-III-Brustkrebsstudie wurden deshalb Assoziationen zwischen der Zahl an eingeschlossenen Frauen und Leistungsdaten der klinischen Forschung bestimmt – und zwar vor der Auftragsvergabe. Die Ergebnisse halfen einem forschenden Konzern, geeignete Zentren in der Hälfte der ansonsten üblichen Zeit zu finden, verglichen mit früheren Arbeiten. In Summe konnten mehr als 4,2 Mio. US-Dollar eingespart werden.
- Auch bei Phase-III-Studien z. B. zu bipolaren Störungen bzw. Depressionen sind neue Ansätze gefragt. Präzise Diagnosen sind im psychiatrischen Bereich nicht immer einfach, aber eine Grundvoraussetzung für den späteren Erfolg. Mehrere Prüfzentren waren bereits zeitlich mit der Patientenrekrutierung in Verzug geraten. IQVIA optimierte sowohl anhand eigener Erfahrungen als auch mit

maschinellern Lernen die Rekrutierungsinitiative. Anhand intelligenter Kriterien hatten die ausgewählten Zentren eine um 60 % höhere Rekrutierungsrate.

- Für einen forschenden Hersteller hat IQVIA die onkologische Pipeline analysiert. Gerade in diesem Feld werden Therapien immer komplexer, etwa durch die Kombination mehrerer Arzneistoffe. Neue Zulassungen beeinflussen auch laufende Studien. Die Ausgangslage stellte sich so dar, dass es viele Präparate mit unterschiedlichen therapeutischen Mechanismen und Indikationen gab. Angesichts dieser Vielfalt profitiert die klinische Entwicklung des Portfolios von einer spezifischen Strategie für jede Studie, je nach Erfordernissen. Ein wichtiger Aspekt der klinischen Entwicklungsstrategie ist ein weites Netzwerk an Studienzentren über verschiedene Fachrichtungen, da nicht alle Zentren in der Lage sind, an allen Studien teilzunehmen. Für manche Moleküle ist eine entsprechende patientenbezogene Selektion vonnöten. IQVIA ermittelte verschiedene und ständig wechselnde Behandlungsstandards, einschließlich regionaler Unterschiede, sodass eine Anpassung an die aktuelle klinische Strategie ein wichtiges Element

darstellte. Gestützt auf die IQVIA-CORE™-Plattform und Real-World-Daten wurden Tools aus den Bereichen maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz eingesetzt, um Studienprotokolle zu optimieren (z. B. Überprüfung des Studiendesigns auf Konsistenz hinsichtlich definierter Endpunkte und Messungen, Benchmarking mit ähnlichen Studien), ideale Studienzentren zu finden (u. a. Identifizierung von Hürden bei der Patientenrekrutierung und von Prozessschritten der Verzögerung im Ablauf) und Patienten zu rekrutieren (Abb. 3). Dies gelang schneller als geplant, indem Low-Performer ausgeschlossen und Top-Potenzialträger priorisiert wurden. Bei unveränderter Gesamtdauer blieb mehr Zeit für die Rekrutierung. Schätzungsweise 15–20 % der Zeit konnte dadurch eingespart werden. Zu den wichtigsten Optimierungspotenzialen gehörten die Indikation selbst, die beteiligten Länder und die Studienzentren. Informationen dieser Art helfen pharmazeutischen Herstellern, Entscheidungen auf Basis robuster Daten zu treffen.

Anwendung von IQVIA CORE™ für die schnellere Identifizierung und Aktivierung von Prüfzentren

Obwohl die Biowissenschaften seit Jahren versuchen, Informationen in klinischen Studien effizienter zu nutzen, standen die dafür erforderlichen Elemente nicht an einer Stelle zur Verfügung. Ein Grundgedanke des IQVIA CORE™ besteht darin, umfangreiche Gesundheitsdaten, Technologie, erweiterte Analysen und institutionelles Therapiewissen sowie die regionale Umsetzung in ausreichendem Umfang so zu integrieren, dass diese Ressourcen die Prozesse in der klinischen Forschung verbessern.

CORE verarbeitet pro Jahr eine ähnliche Anzahl an Transaktionen wie Google-Suchen. Es nimmt Informationen aus 800 000 unterschiedlichen Datenquellen auf, um mit mehr als einer halben Milliarde nichtidentifizierter Gesundheitsakten zu arbeiten. Mithilfe neuester Technologien für maschinelle Lernverfahren und Analytik kann es Hunderte medizinischer Sprachen lesen, die von Gesundheitsexperten in jedem wichtigen Gesundheitsmarkt entwickelt, erstellt und verwendet werden. CORE wächst und lernt jeden Tag mehr und wird dabei immer intelligenter, um so das Gesundheitswesen weiter voranzubringen.

CORE ermöglicht eine zukunftsweisende klinische Entwicklung. Es wird bereits beim Studiendesign und bei der Studienplanung bis hin zur Ausführung und Einreichung eingesetzt.

Genutzt werden:

- Erkenntnisse aus Daten des Praxisalltags (Real World Data, RWD), um Protokolle zu entwickeln, die die reale klinische Praxis widerspiegeln und so Produkten erfolgreich die Kostenerstattung und den Marktzugang sichern
- Künstliche Intelligenz (artificial intelligence, AI), um Patienten für Studien mit schwierigen Rekrutierungsbedingungen zu

finden und anschließend dieses Wissen über die klinischen Monitore von IQVIA (Clinical Research Associates, CRA) umzusetzen

- Automatisierungstechnologie in Kombination mit Pharmakovigilanz-Erfahrung, um die Patientensicherheit zu gewährleisten und die Produktzulassung zu bekommen und zu behalten
- Erkenntnisse, die durch CORE gewonnen werden, um die operative Entscheidungsfindung der Projekt-, Studien- und Zentrumsleiter während einer gesamten Studie zu optimieren

■ Schritt 3: Studien virtualisieren

Doch die besten klinischen Zentren helfen nichts, wenn Patienten ihre Teilnahme zusichern, sich später aber anders entscheiden. Das liegt oft an organisatorischen Schwierigkeiten. Im Schnitt wohnen Patienten 80 Kilometer vom nächsten Studienzentrum entfernt. Sie verlieren viel Zeit durch Reisen oder Untersuchungen. Rekrutierungen werden schwierig, oftmals nehmen nur 5 % aller möglichen Patienten mit einer bestimmten Krankheit an Studien teil [4]. Abbruchquoten von 49 %, bezogen auf den Studienbeginn, sind auch nicht selten [5]. Darüber hinaus verlangt die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA zunehmend mehr Patientendiversität in Studien vor und nach dem Inverkehrbringen. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass medizinische Produkte für alle möglichen Zielgruppen sicher und wirksam sein sollen.

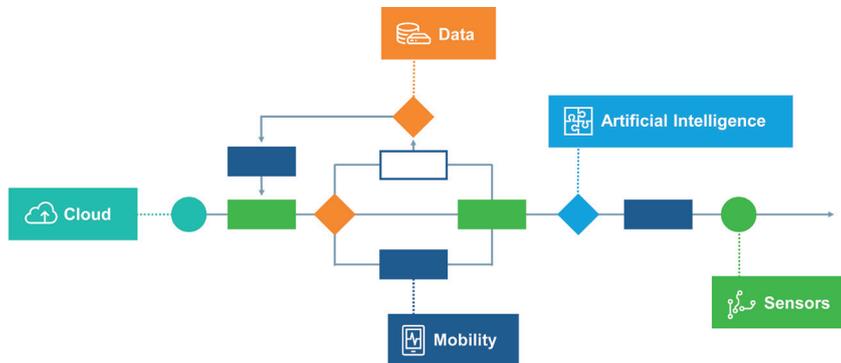
IQVIA rät forschenden Herstellern deshalb auch zu virtuellen klinischen Studien und bietet umfangreiche Lösungen an. In den letzten 3 Jahren sind Technologien – darunter Cloud-Computing für klinische Zwecke, vernetzte medizinische Geräte, Applikationen aus der Telemedizin, Sensoren für Vitalparameter, Analysetools („Advanced Analytics“) und sichere Plattformen – ausgereift, robust und zuverlässig gewor-

den. Forschende Hersteller erreichen über virtuelle Studien mehr Patienten, verringern die Dropout-Rate und halten ihren Zeitplan ein. Bislang wurden diese Lösungen vornehmlich in den USA realisiert.

Das geht so: Der Studienleiter befindet sich in einem Zentrum und wird von virtuellen Teams unterstützt. Er „sieht“ dank moderner Kommunikationstechnologien mehr Patienten, als dies im klassischen Studienzentrum möglich wäre. Ihm stehen IQVIA-Rekrutierungsexperten und Patientenbetreuer zur Seite. Patienten erhalten bei sich zu Hause Unterstützung durch Ärzte oder Study Nurses. Diese Teams führen studien-spezifische Maßnahmen wie die Entnahme und den Versand von Laborproben durch. Sie zeigen Laien auch, wie sie diverse Messgeräte bedienen, um Vitalparameter zu erfassen. Je nach Fragestellung bestimmen Teilnehmer selbst ihren Blutdruck, ihren Blutzucker, ihre Lungenfunktion oder ihre Aktivität (Abb. 3). Sie werden vor Ort betreut, was zu geringeren Dropout-Raten führt. Die Plattform und die Geräte werden von Patienten und Mitarbeitern aller Altersgruppen, Bildungs- und sozioökonomischen Niveaus sowie unterschiedlicher Computerkenntnisse eingesetzt. Daher müssen sie einfach zu bedienen sein. Die Teilnehmer haben keine Zeit oder Lust, 50-seitige Handbücher zu lesen. Eine ideale Technologie ist intuitiv handhabbar, robust und zuverlässig – ähnlich wie Geräte aus dem Consumer-Bereich. Teilnehmer übertragen ihre Messwerte per Smartphone auf die IQVIA-Studienplattform. Sie haben auch die Möglichkeit, Studienleiter oder Patientenbetreuer per Telemetrie zu kontaktieren, ohne ihre 4 Wände zu verlassen. Proben werden in regionalen Labors untersucht. Die Ergebnisse stehen Studienleitern anschließend virtuell zur Verfügung. Sie sehen – wenn auch virtuell – mehr Patienten als früher im Studienzentrum vor Ort.

Virtuelle Testtechnologien bedeuten nach dem Ansatz von IQVIA, eine große Anzahl an Datensätzen,

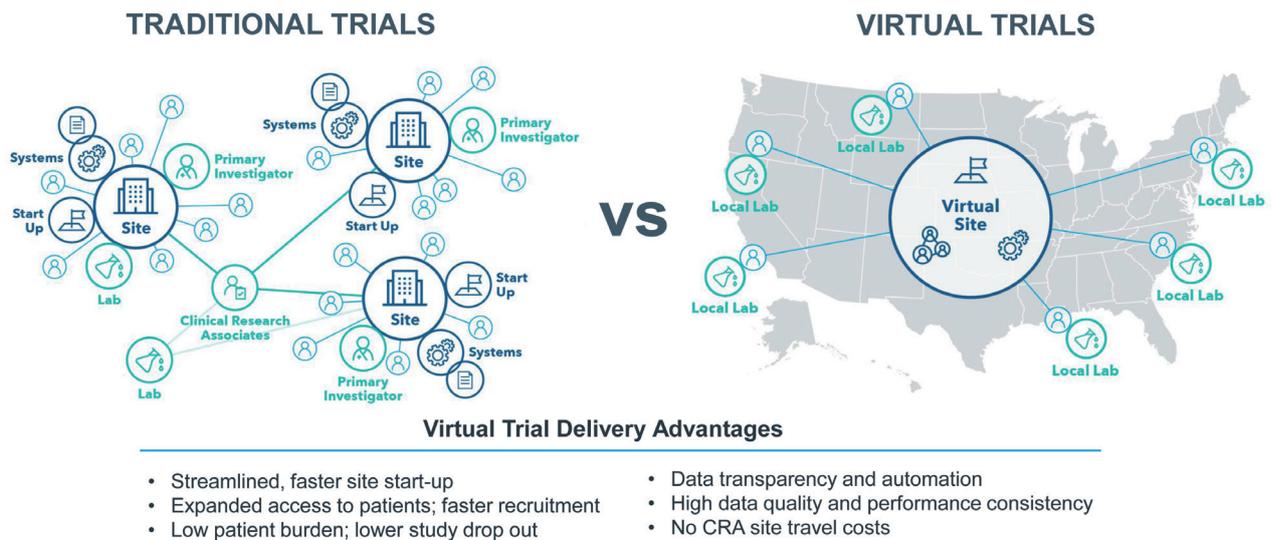
■ **Abbildung 4**



Optimierung klinischer Studien mittels digitaler Orchestrierung (Quelle der Abbildung: <https://www.iqvia.com/en/blogs/2018/10/deploying-digital-technology-in-virtual-trials>).

■ **Abbildung 5**

Eine transformative Lösung für schnellere, patientenorientierte und qualitativ hochwertige Studien



„Hub-and-Spoke“-Architektur in virtuellen Studien.

Workflows und Tools zu „orchestrieren“. Das setzt eine leistungsfähige Plattform mit geeigneten Schnittstellen voraus (Abb. 4).

■ **Praxisbeispiel Alzheimer-Therapie**

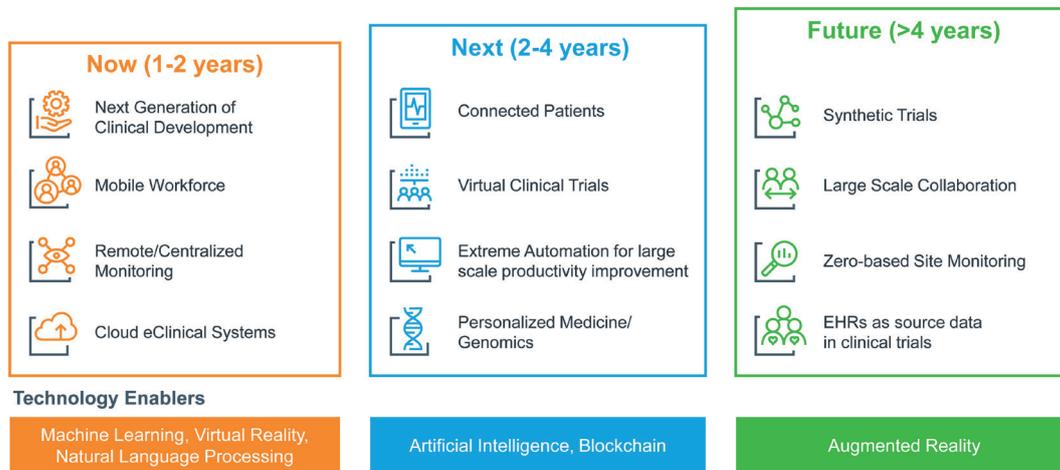
Ein Bereich, in dem virtuelle Studien besonders vielversprechend sind, ist Morbus Alzheimer. Trotz jahrelanger Forschung ist bis heute keine Heilung möglich. Wirkstoffe verlangsamen lediglich die Progression. Innovative Wirkstoffe könnten viel Leid lindern und auch zum nächsten „Blockbuster“ werden.

Eine IQVIA-Fallstudie konzentrierte sich auf die Rekrutierung von Patienten mit Alzheimer im Frühstadium. Hausärzte deuten milde Symptome oft nicht richtig. Gerade zeitnahe Interventionen gelten jedoch als vielversprechend bei der Behandlung der Erkrankung. Hier arbeitet IQVIA mit virtuellen „Hub-and-Spoke“-Architekturen (Abb. 5). Das bedeutet, verkürzt ausgedrückt, dass sich die beteiligten Mediziner in einer Kommunikationsstruktur, die über eine zentrale Stelle läuft, austauschen. Im konkreten Fall stehen 12 Haus-

ärzte in direktem Kontakt mit einem Neurologen als Alzheimer-Experten. Er unterstützt seine Kollegen bei der kognitiven Bewertung möglicher Probanden, ohne dass Vor-Ort-Kontakte erforderlich wären. Räumliche Nähe zum Fachmann spielt bei virtuellen Kommunikationswegen keine Rolle mehr – ganz im Gegensatz zum traditionellen Ansatz. Früher mussten alle Patienten zum neurologischen Untersuchungsstandort, was eine hohe Hürde darstellt. Das „Hub-and-Spoke“-Modell führt zu hohen Rekrutierungsraten.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

■ **Abbildung 6**



Perspektiven zukünftiger klinischer Forschung.

Die Reise geht weiter

Die Konzepte zeigen, dass bei klinischen Studien ein Paradigmenwechsel bevorsteht. Tools rund um maschinelles Lernen, natürliche Sprachverarbeitung und virtuelle Realität werden die Arbeitsweise grundlegend verändern. Patienten müssen nicht mehr vor Ort sein, um an Studien teilzunehmen.

Künstliche Intelligenz und Datenbanken ohne zentrale Kontrollinstanz (Blockchains) setzen den Wandel mittelfristig fort. Patienten werden immer stärker digital eingebunden, und virtuelle Studien prägen das Umfeld. Pharmakogenomik bzw. personelle Medizin werden Studiendesigns stärker als heute prägen. Denn in den Lebenswissenschaften machen Omics-Technologien große Fortschritte. Sie beschreiben den Zustand von Zellen u. a. auf Basis ihrer genetischen Ausstattung (Genomics), ihrer genetischen Aktivität (Transcriptomics), ihres Proteinstroms (Proteomics) sowie ihres Stoffwechsels (Metabolomics). Zeitliche Veränderungen dieses „molekularen Fingerabdrucks“ signalisieren, ob eine Pharmakotherapie anschlügt. Zu den langfristigen Perspektiven gehört die erweiterte Realität (augmented reality) mit großen virtuellen Kohorten oder mit synthetischen klinischen Studien (Abb. 6).

Ausblick: Real-World-Daten oder Daten aus klinischen Studien?

Bleibt als Fazit, dass es zahlreiche „Stellschrauben“ gibt, um klinische Studien methodisch zu optimieren. Forscher untersuchen jetzt pragmatische Lösungen als Ergänzung zu den klassischen Studiendesigns. In der Community gibt es noch Kontroversen: Befürworter argumentieren mit dem methodisch hohen Anspruch randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), um Effekte oder Risiken aufzuzeigen, aber auch um später eine Nutzenbewertung durchzuführen [6]. Gegner führen oft den Zeitfaktor an. Gerade bei schwerwiegenden Erkrankungen sterben etliche Patienten, bis der innovative Arzneistoff zur Verfügung steht. Daten mit Real World Evidence (RWE) stehen schneller zur Verfügung.

In diesem Zusammenhang darf nicht vergessen werden, dass es der Sinn von RCTs ist, die Überlegenheit oder Gleichwertigkeit neuer Wirkstoffe gegenüber zugelassenen Arzneimitteln zu prüfen; sie orientieren sich per se nicht am Behandlungsalltag. Diese Aufgabe kommt interventionellen Studien bzw. Late-Phase-Studien zu.

Bleibt zu klären, welche Bedeutung RWE in Zukunft haben könnte.

Zusammen mit Sekundärdaten, wie sie z. B. aus elektronischen Patientenakten kommen, führt dieser Ansatz verglichen mit RCTs zu Einsparungen in Höhe von 60 bis 80 %. Auch in Deutschland sind die technischen Möglichkeiten gegeben, jedoch stellt sich der Zugang zu Daten zumindest z. T. noch problematisch dar. Der Wille, die Technologien einzusetzen, um Daten für eine verbesserte klinische Forschung zu nutzen, ist aber auch hier vorhanden.

Pragmatische klinische Studien (pRCT) kombinieren beide Modelle, indem Patienten randomisiert, aber unverblindet verschiedenen Therapiearmen zugewiesen werden. Die Beurteilung übernehmen Prüfer ohne Wissen über die Behandlungsarme (Verblindung). Ärzte führen Interventionen in ihrer Praxis durch, also nicht in speziellen Zentren. Sie erfassen auch die Daten selbst. Ein pRCT-Studiendesign senkt die Kosten um 40–60 %, gemessen an RCTs. Dazu ein Fallbeispiel: IQVIA hat mit RWE-Daten das Innovationspotenzial eines Biopharma-Unternehmens untersucht. Bei der Portfolio-Beurteilung zeigte sich an mehreren Stellen Optimierungsbedarf. Nur wenige Studien wurden global geplant (20 %) bzw. erstreckten sich über mehrere Länder (12 %). Auch die Zahl an hypothesengetriebenen Studien (27 %) bzw. an Studien mit Frei-

heit beim Design, bezogen auf regulatorische Vorgaben (24 %), waren in der Minderheit.

Als Fazit bleibt festzuhalten: Datenbasierte Entscheidungen bergen erhebliche Vorteile für die Optimierung klinischer Studien in verschiedenen Phasen. Davon profitieren nicht nur pharmazeutische Hersteller durch kommerzielle Vorteile und die Übersetzung von Erkenntnissen aus Studien in die Versorgung. Der Gesetzgeber erhält z. B. einen schnelleren Einblick in den Nutzen innovativer Medikamente, Leistungserbringer erweitern ihr Wissen hinsichtlich Diagnostik und Identifikation von Patienten, Kostenträger gewinnen Einsichten über die Notwendigkeit oder Vermeidung von Behandlungen. Für Patienten erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, Ge-

sundheitsrisiken zu identifizieren und früher richtige Informationen und Behandlungen zu erhalten.

LITERATUR

- [1] DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016 May;47:20–33.
- [2] IQVIA Newsletter Flashlight. Nächste Generation klinischer Studien: im Mittelpunkt von Innovation und „Launch Excellence.“ 2018;67:10–15. https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/germany/publikationen/flashlight/newsletter-flashlight-67-iqvia.pdf?la=de-de&hash=FAF3E2EC5455478309524A4958E44D762E732F9BE_1558521440731
- [3] Next Generation Site Identification, From Theory to Practice: Application of Human Data. 2017 Dec 1. <https://www.iqvia.com/library/articles/next-generation-site-identification>
- [4] Miseta E. CISCPR's Fight For Clinical Trial Transparency. 2015 July 13. <https://www.clinicalleader.com/doc/ciscrp-s-fight-for-clinical-trial-transparency-0001>

- [5] Tufts Center for the Study of Drug Development. Tufts CSDD Impact Reports. <https://csdd.tufts.edu/impact-reports/>
- [6] Gerst, T. Real World Data: Nutzlos für die Nutzenbewertung? *Dtsch Arztebl* 2016; 113(3):A-62/B-57/C-57. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/173573/Real-World-Data-Nutzlos-fuer-die-Nutzenbewertung>

Der Zugriff auf alle Links erfolgte am 11.06.2019.

Korrespondenz:

Dr. Gisela Maag
IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG
Unterschweinstiege 2–14
60549 Frankfurt/Main (Germany)
e-mail: Gisela.Maag@iqvia.com