

Klinische Forschung neu denken: Vom Patienten bis zur KI

Bericht über das 31. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V. am 24. November 2023

*Dr. Anna Hammer, Dr. Andrea Karl
Winicker Norimed GmbH, Nürnberg und BVMA e.V., München*

Das 31. BVMA-Symposium fand in diesem Jahr im Holiday Inn Munich-City Centre statt. Bereits zum Get-Together am Vorabend fanden sich viele Teilnehmer ein, um den Abend in guter Gesellschaft und mit angeregten Gesprächen zu verbringen.

Die Moderation des Symposiums leiteten Martin Krauss, Ralf Freese und Dr. Yvonne Rollinger vom BVMA-Vorstand mit Unterstützung von mehreren BVMA-Mitgliedern. Herr Krauss sprach zu Beginn der Veranstaltung kurz über den Forschungsstandort Deutschland, derzeitige Probleme und Lösungsansätze in Bezug auf klinische Studien.

Regulatorisches

Nach der Einführung begann die erste Vortragsreihe des Tages zum Thema Regulatorisches, welche von Martin Krauss und Peter Heger moderiert wurde.

EU – Überblick über den aktuellen Stand

Prof. Dr. Jens Peters

Den Anfang machte Prof. Dr. Jens Peters, Geschäftsfeldleiter Klinische Forschung und Tierarzneimittel beim Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI). Er gab einen Überblick zu einer Reihe aktueller Dokumente, welche klinische Studien betreffen.

Nennenswerte Neuigkeiten bei der EU-Kommission sind eine neue Gebührenregelung, sowie Leitlinien zu Inhalt und Struktur der Berichtszusammenfassung in klinischen Prüfungen inkl. Template (seit Q1/2023).

Die Medical Device Coordination Group (MDCG) hat in Ermangelung von EUDAMED (Europäischen Datenbank für Medizinprodukte)-Leistungen eine Reihe von Dokumenten zur Beantragung und Notifizierung von Leistungsstudien erstellt.

Der aktuelle Fahrplan der EU-Kommission zur EUDAMED sieht vor, dass die Nutzung der meisten Module bis Ende 2027 erfolgen soll. Das Modul zu klinischen Untersuchungen und Performance Studien (CI/PS) ist derzeit allerdings in der Warteschleife.

Das derzeit größte Gesetzesvorhaben der EU-Kommission ist ein neues Pharma-Paket, das die Bereiche klinische Studien, Post-Authorisation Studies, sowie Aufbewahrungsfristen (15 Jahre nach Studienende) betrifft.

Zudem wurden innerhalb kurzer Zeit viele Versionen von Q&A Dokumenten zur Überarbeitung der Transparency Rules (Datenschutz) herausgegeben, in denen es um die Abschaffung der Deferrals, Verfahrensvereinfachungen, und technische Umsetzungen im Clinical Trials Information System (CTIS) geht.

Die European Medicine Agency (EMA) hat außerdem eine revidierte Übersicht zur ihrer Veröffentlichungspraxis erstellt, sowie ein Q&A Dokument zu CTIS und Clinical

Trial Regulation (CTR). Kontinuierliche Updates gibt es bei CTIS-Trainings, von denen Prof. Peters einige sehr empfiehlt.

ICH GCP Renovation: E6(R3) Update

Gabriele Schwarz

Frau Gabriele Schwarz, vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), berichtete wie schon im letzten Jahr über den aktuellen Stand des ICH E6 (R3) Updates.

Die Principles, Annex 1 und die Appendices der Leitlinie waren bereits in der öffentlichen Beratung. Die über 5.000 Kommentare sollen nach Möglichkeit berücksichtigt werden. Der Fahrplan sieht für Oktober 2024 die Anpassung des technischen Dokuments vor. Für Annex 2 ist dies für Q2 2025 geplant, damit das Dokument Ende 2025 in Kraft treten kann.

Frau Schwarz berichtete dann noch über Details zu Strategien, Designs und Hilfsmitteln in klinischen Prüfungen. Der Fokus der Überarbeitung liegt auf den Punkten Qualität durch Design, Zweckdienlichkeit, risikobasiertes Qualitätsmanagement und Verhältnismäßigkeit. Bei der Patientenaufklärung wird immer noch dem on-site Prozess Vorrang gegeben. Generell sind die gesetzlichen Voraussetzungen für eine elektronische Unterschrift durch den Patienten bisher nicht überall gegeben.

Zusammenfassend wird die Renovierung der E6 Leitlinie mehr Flexibilität beim Studiendesign und bei organisatorischen Strukturen ermöglichen und viele neue Möglichkeiten bieten, welche vernünftig und zum Nutzen aller beteiligter Parteien genutzt werden müssen.

IVDR – Auswirkung auf klinische Studien

Dr. Catharina Bertram

Frau Dr. Catharina Bertram von der Johner Institut GmbH, Konstanz, ging in ihrem Vortrag auf die Auswirkungen der In-Vitro-Diagnostika Regelung (IVDR) auf klinische Studien ein.

Die Schnittstelle zwischen In-Vitro-Diagnostikum (IVD) und klinischen Studien wird durch EU-Richtlinien und -Verordnungen, sowie nationales Recht geregelt. IVDs gewinnen medizinische Informationen aus menschlichen Proben und gehören zu den Medizinprodukten. Der klinische Nutzen eines IVD wird in der IVDR genauer beschrieben, zentral ist die „Bereitstellung angemessener medizinischer Informationen über Patienten“. Es werden auch grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSPR) definiert, die jedes IVD erfüllen muss, wozu Leistung, Zweckbestimmung, Nutzen-Risiko-Abwägung und Stand der Technik zählen.

Bei der Leistungsbewertung erfolgt eine Beurteilung und Analyse von Daten in 3 Schritten: wissenschaftliche Validität, analytische Leistung und klinische Leistung. Bei der Zweckbestimmung werden spezifische Informationen benannt (z.B. physiologischer Zustand, voraussichtliche Wirkung einer Behandlung).

Die wichtige Frage, ob alle Tests (einschließlich Assays, Software, Geräte), die in klinischen Studien genutzt werden, unter die IVDR fallen, beantwortete Frau Bertram mit „Nein, nur wenn der Test einen medizinischen Zweck erfüllt“. Beispiele dafür wären z.B. die Patientenselektion (Ein-/Ausschlusskriterien) sowie Überwachung von

Sicherheit und Wirksamkeit bei der Behandlung. Beispiele für nicht-medizinische Zwecke sind z.B. retrospektive Analysen.

Studienstandort Deutschland

Der zweite Teil des Vormittags wurde moderiert von Dr. Martine Dehlinger-Kremer und Dr. Manfred Weiler und behandelte das aktuell stark diskutierte Thema „Studienstandort Deutschland“.

CTR / CTIS – Erfahrungen nach 20 Monaten Anwendbarkeit aus Sicht des BfArM

PD Dr. Thomas Sudhop

Dr. Sudhop, Direktor der Abteilung Informationstechnik und Klinische Prüfung beim BfArM, berichtete aus Sicht der Bundesoberbehörde über die Erfahrungen nach fast zwei Jahren Anwendbarkeit der CTR / CTIS.

Aktuell bleiben noch gut 400 Tage bis alle laufenden Alt-Studien in das System der CTR überführt sein müssen. Spätestens im September 2024 sollte mit dem Umzug begonnen werden, da zum 31.01.2025 alle Genehmigungen nach Clinical Trial Directive erlöschen.

Von 1415 Anträgen unter der CTR wurden bisher nur 55 versagt, 311 Anträge waren aus vermeidbaren Gründen nicht erfolgreich. Durch eine enge Zusammenarbeit der Antragssteller und der Behörden kann diese Zahl laut Dr. Sudhop sicher noch weiter reduziert werden. Deutschland liegt im EU-Vergleich bei der Anzahl der klinischen Prüfungen als Reporting Member State aktuell auf Platz 2 hinter Spanien.

Die durchschnittliche Bearbeitungszeit bis zur Entscheidung über einen Antrag beträgt ca. 80 Tage für mononationale und 100 Tage für multinationale Studien. Ein Teil dieser Bearbeitungszeit entsteht durch die sehr feiertagsfreundliche Berechnung der Fristen in CTIS zugunsten der Behörden, welche aus organisatorischen Gründen eingehalten werden muss. Für mononationale Anträge hat das BfArM allerdings eine Selbstverpflichtung abgegeben, welcher sich die registrierten Ethik-Kommissionen angeschlossen haben, so dass Anträge innerhalb von maximal 26 Tagen bewertet werden. Dr. Sudhop hofft, dass sich auch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) diesem Vorgehen anschließen wird, da es Deutschland hinsichtlich der Genehmigungsdauer einer klinischen Prüfung international konkurrenzfähig macht.

Entwicklung des Forschungsstandortes Deutschland aus Sicht der EKs

Prof. Dr. Georg Schmidt

Prof. Schmidt von der TU München ist Nachfolger von Prof. Hasford als Leiter des Arbeitskreises der medizinischen Ethikkommissionen (AKEK). Er berichtete aus seiner Sicht über die aktuellen Entwicklungen in Deutschland.

Laut aktueller Studien verliert der Forschungsstandort Deutschland zunehmend an Bedeutung. Die Bundesregierung hat daher Maßnahmen zur Beschleunigung des Genehmigungsverfahrens für neue Medikamente und Forschungsvorhaben sowie zum Bürokratieabbau im Gesundheitswesen angekündigt. Ein erstes Strategiepapier sieht u.a. vor, dass zukünftig das strahlenschutzrechtliche Anzeigeverfahren in das

arzneimittelrechtliche Genehmigungsverfahren integriert wird. Zusätzlich sollen „praxistaugliche Mustervertragsklauseln für die Verträge zwischen Sponsoren, Prüfzentren und Dritten durch das Bundesministerium für Gesundheit bekanntgemacht“ werden. Dies bedeutet jedoch leider immer noch keine gesetzliche Festlegung der Verwendung solcher Klauseln. Dass dies nötig wäre und dann auch sehr wirksam ist, zeigen die Beispiele Spanien und Frankreich. Als weiterer Schritt sollen die behördlichen Bearbeitungszeiten reduziert werden. Die Einrichtung einer Bundes-Ethik-Kommission beim BfArM für zunächst ausgewählte, besonders dringliche und anspruchsvolle Verfahren ist ein weiterer Eckpunkt. Ein geplanter Runder Tisch mit Vertretern aller beteiligten Akteure im Bundeskanzleramt fand bisher nicht statt.

Aus Sicht des vfa sowie der in einer Konsultationsgruppe vertretenen Verbände sind „institutionelle Verbesserungen im Antragsverfahren für Arzneimittelprüfungen nicht durch die Einrichtung einer Bundesethikkommission, sondern durch eine Stärkung des AKEK“ zu erreichen. Nicht die Zentralisierung, sondern die Harmonisierung sei der Weg.

Teilnahme an klinischen Studien – Motive und Vorbehalte von Patienten und Probanden

Prof. Dr. Michael Gebauer

Der letzte Redner des Vormittagsprogramms war Prof. Gebauer, Geschäftsführer der Siteworks GmbH, welcher von den Ergebnissen der „OpinionTRAIN“ sowie deren Vorgängerstudie berichtete.

Durch die derzeit schwierige Lage des Studienstandorts Deutschland wird gerade die erfolgreiche Rekrutierung immer wichtiger. Laut den Ergebnissen der Studie steht die eigene Gesundheit bei der Entscheidung zur Teilnahme an einer Studie im Vordergrund. Weitere Motivation bietet zudem die Nähe zu medizinischem Personal und eine enge Beziehung zur Studienassistenz. Gerade eine Betreuung auf Augenhöhe, die sich Zeit für Erklärungen nimmt, ist demnach wichtig, um hohe Drop-out Raten zu verhindern.

Bei welchen Patienten besteht also die beste Aussicht auf ein erfolgreiches Aufklärungsgespräch? Die beiden Faktoren mit dem größten Einfluss sind aktuell tatsächlich der persönliche Bezug zum Gesundheitswesen durch die eigene Tätigkeit oder Familie und Freunde sowie die Einstellung zum Impfen.

Die Rekrutierung ist ein wichtiges und zugleich kostspieliges Thema. Je besser man einen Patienten kennt, desto besser kann man einschätzen, ob dieser an einer Studie teilnehmen wird. Es wäre daher hilfreich mittels weniger gezielter Vorabfragen die Erfolgswahrscheinlichkeit für ein positives Aufklärungsgespräch deutlich zu erhöhen und somit Zeit und Kosten in der Rekrutierungsphase einzusparen.

Round Table: Die Stimme der Patienten in klinischen Studien

Die erste Nachmittagssitzung befasste sich mit der Rolle des Patienten in klinischen Studien. Die Moderation wurde von Ninon Armbrust und Ralf Freese geleitet.

Patientenpartizipation in Studiendesign und -durchführung: Erfolgsfaktor oder nur ein Trend?

Jan Geißler

Herr Jan Geißler, u.a. CEO der Patvocates GmbH aus München und 1. Vorsitzender der LeukaNET e.V., führte aus, dass die Patientenbeteiligung an klinischen Studien in den letzten Jahren eine beschleunigte Entwicklung von der Selbsthilfe über Patientenvertretung bis hin zur Mitwirkung in der Forschung erfahren hat und aus der Landschaft der klinischen Studien nicht mehr wegzudenken ist.

Der Vorteil einer Einbindung von Patienten(organisationen) ist v.a., dass sie wissen, wo die unerfüllten Bedürfnisse liegen. In einer Veröffentlichung über Patientenbeteiligung in der medizinischen Forschung wurde ein Fahrplan vorgestellt, wie konkrete Ansätze aussehen können. Diese beginnen dabei, Forschungsprioritäten zu setzen, gehen über das Studiendesign und die Planung, die Studiendurchführung bis hin zu Bewertung, Marktzugang und Kommunikation.

Die Initiative „nationale Dekade gegen Krebs“ hat einige Prinzipien für eine erfolgreiche Patientenbeteiligung in der Krebsforschung erarbeitet. Herr Geißler beendete seinen Vortrag mit der Feststellung, dass Patientenbeteiligung heutzutage nicht mehr aus den Gesundheitssystemen wegzudenken ist.

Moderation Patientenbeteiligung

Dr. Alexander Kainz

Herr Dr. Alexander Kainz vom Regulatory Affairs Team der Novartis Pharma GmbH leitete nach dem Einführungsvortrag eine Forendiskussion. Im Raum stand die Feststellung, dass Deutschland bei der Patienteneinbindung in Studien hinterherhinkt. Gäste der Gesprächsrunde waren verschiedene Betroffene und Patientenvertreterinnen.

Anja Laskowski von der yeswecan!cer gGmbH, Berlin, begann mit ihrem Anliegen „Der Zugang zu klinischen Studien für Patienten ist zu kompliziert!“ Sie berichtete über ihre lange Suche nach einer für sie als Patientin geeigneten Studie. Erst unter Einbindung von Social-Media-Kanälen ist es ihr gelungen, eine solche zu finden. Lösungsmöglichkeiten sieht sie in zentralen Studienregistern oder z.B. Institutionen, die die Suche nach geeigneten Studien übernehmen.

Simone Schäfer von der Syneos Health GmbH, München, sprach als betroffene Angehörige darüber, dass „ohne Transparenz und Zusammenarbeit klinische Studien für Patienten nutzlos sind!“. Sie fordert, dass alle, die an klinischen Studien beteiligt sind (Patienten, Ärzte, Sponsoren, CROs), besser zusammenarbeiten müssen. Ein spezielles Portal für Patienten zur Erhöhung der Transparenz wäre wünschenswert. Ebenso muss die Patientenstimme mehr gehört werden.

Als Vertreterin auf Ärzteseite stellte Dr. Rachel Würstlein vom Brustzentrum der LMU München fest, dass „der administrative Aufwand klinische Studien im Klinikalltag fast unmöglich macht!“ Bei der Zertifizierung von Brustzentren werden beispielsweise Studienbeteiligungen verlangt, was aber aufgrund der geringen Anzahl von laufenden Studien erschwert wird. Frau Dr. Würstlein fordert auch eine stärkere Einbindung von Klinikern bei der Prüfplanerstellung (v.a. bei Ein- und Ausschlusskriterien). Sie sagt aus Erfahrung, dass der erste Arztkontakt bei Patienten entscheidend ist, was die Teilnahmebereitschaft an Studien betrifft. In Bezug auf Patienteninformation und Aufklärung sollten u.a. Verständlichkeit vor Länge stehen und Laienbegriffe konsequent angewandt werden.

Jan Geißler betonte, dass „Patientenbeteiligung am Studiendesign motivierend für die Studienteilnahme ist“. So sollten Vorteile einer Studie für Patienten erkennbar sein. Nicht zuletzt spielen auch die Kosten etwa für Anfahrten und Kinderbetreuung eine Rolle.

Von der Datenanalyse zur praktischen KI-Anwendung

Die Vorträge im zweiten Teil der Nachmittagssitzung unter der Leitung von Frau Dr. Yvonne Rollinger und Herrn Robert Krausche behandelten die Datenauswertung sowie die Anwendung von Künstlicher Intelligenz (KI) in der klinischen Forschung.

Die Open-Source Revolution in der klinischen Datenauswertung: SAS Programmierung ade!?

Thomas Neitmann

Herr Neitmann, Associate Director Data Science bei Denali Therapeutics, bestritt den nächsten Vortrag mit Fokus auf der Nutzung von Open-Source Software bei der Studienauswertung.

SAS ist die Programmiersprache der Wahl in der klinischen Datenauswertung seit über drei Jahrzehnten. Das Mantra „Klinische Datenauswertung = SAS“ scheint sich in den letzten Jahren aber langsam aufzuweichen und einige Unternehmen beginnen damit, neu anlaufende klinische Studien in R auszuwerten. R ist eine Open-Source Software. Dies bedeutet, dass der Quelltext (kosten)frei verfügbar ist und beliebig geändert/erweitert und genutzt werden kann. Es handelt sich also um eine kollaborative Softwareentwicklung, an der jeder teilnehmen kann.

Die Verwendung von Open-Source für die klinische Datenauswertung bietet viele Vorteile, u.a. Zugriff auf innovative statistische Methoden (schneller als in SAS), Gewinnung neuer Talente für Unternehmen (durch „state-of-the-art“ Tools) und die gemeinschaftliche Weiterentwicklung der Auswertungssoftware auch unter Beteiligung verschiedener Pharmaunternehmen.

SAS wird jedoch in naher Zukunft nicht überflüssig, da bereits große Investments in firmeneigene SAS Codes gesteckt wurden, ein Großteil der erfahrenen Statistiker und Programmierer nur SAS kennt und in bereits laufenden Studien die Auswertungssoftware nicht gewechselt wird. Die Zukunft ist also multilingual.

Analyse komplexer klinischer und molekularer Daten mit Hilfe von KI

Dr. Friedrich von Bohlen und Halbach

Das Ziel von Dr. von Bohlen und Halbach, CEO bei Molecular Health, ist die Verwendung von KI zum Vorteil der Pharmabranche, der Auftragsforschungsinstitute und der Investoren.

Im Rahmen der modernen Medikamentenentwicklung ist es entscheidend, Erkenntnisse aus einer Vielzahl bereits vorhandener biopharmazeutischer Daten (u.a. Gene, Phänotypen oder Patientenpopulationen) zu berücksichtigen. Diese Daten

helfen zwischen gesund und krank zu unterscheiden oder auch die Ursache für Nebenwirkungen zu erkennen.

Die Dataome Technologie von Molecular Health integriert, kontextualisiert und verarbeitet verschiedene biopharmazeutische Daten, die für die Arzneimittelentwicklung relevant sind. Dies ist für eine unvoreingenommene, evidenzbasierte Arzneimittelentwicklung, für die Optimierung klinischer Studien und für die strategische Priorisierung von Ressourcen von großem Wert. Das Dataome ist ein kuratierter Datensatz, der auf mehr als 200 integrierten Primärdatenquellen mit Real-World-Data (RWD)-Schnittstellen basiert, und somit die Verarbeitung der komplexen biologischen Netzwerke im Zusammenhang mit Phänotypen und Krankheiten ermöglicht.

Anwendungsbeispiele im Bereich Pharma und Diagnostik sind u.a. die Identifizierung von Zielmolekülen mit hohem Potenzial für die Behandlung einer bestimmten Krankheit oder die Priorisierung von potenziellen Indikationen, die für die Entwicklung eines bestimmten Wirkstoffs in Frage kommen. So können neue, erfolgversprechende Ansatzpunkte kostengünstig auch ohne klinische Studien identifiziert werden.

Struktur im Chaos – praktische KI-Anwendung in der klinischen Entwicklung

Dr. Philipp Häusser

Dr. Häusser, Co-Founder und CTO der Ablacon GmbH, schloss den letzten Vortragsblock mit der Vorstellung der Ablamap Software und deren Verwendung bei der Behandlung von Vorhofflimmern.

Ablamap ist ein System zur Visualisierung der Reizweiterleitung innerhalb der Vorhöfe, welches Elektrophysiologen helfen soll, Herzrhythmusstörungen zu verstehen und zu behandeln. Durch den Einsatz von maschinellem Lernen können die Algorithmen von Ablacon den Ursprung von Arrhythmien wie Vorhofflimmern lokalisieren und quantifizieren. Dafür wird ein Katheter mit 64 Elektroden in den Vorhof eingeführt, welcher Elektrogrammsignale erfasst. Diese werden mit Raten von 1 kHz oder mehr aufgezeichnet, was es dem Algorithmus ermöglicht, Aktivierungswellen innerhalb der Signale in Echtzeit zu erkennen. Der Algorithmus identifiziert und visualisiert anschließend automatisch mögliche Ursprungspunkte der Reizweiterleitungsstörung im Vorhof. Die dafür notwendigen Parameter wurden aus der maschinellen Verarbeitung großer Mengen klinischer Daten abgeleitet. Durch dieses Verfahren erhalten Elektrophysiologen auch eine sofortige Rückmeldung über die Auswirkung einer Ablationstherapie.

Ablamap wird derzeit in der klinischen Studie FLOW AF verwendet, die deren Einsatz bei persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zur Standardtherapie untersucht.

Pünktlich auf die Minute beendete Herr Krauss das Symposium und dankte allen Teilnehmenden für die konstruktiven Diskussionen. Wenn alle Anwesenden zusammenarbeiten und das aktuelle Momentum nutzen, kann der Studienstandort Deutschland erfolgreich wieder erstarken. Zudem gab er einen Ausblick auf das im Februar 2024 in Prag stattfindende EUCROF Meeting sowie das 32. BVMA-Symposium am 22. November 2024 im Holiday Inn Munich City Centre. Bis zum nächsten Jahr!