



Die Notwendigkeit eines  
adaptiven Studiendesigns  
*bei onkologischen Studien*

---

**Wissensaustausch-Reihe**

# Übersicht

*Die Veränderung der Art der klinischen Studien bedeutet, dass die Studien in allen therapeutischen Bereichen immer komplexer werden.*

*Aber selbst bei tausenden pharmazeutischen Studien, die derzeit weltweit durchgeführt werden, stellen onkologische Studien aufgrund ihres Umfangs und zahlreicher Änderungen der Prüfpläne für Sponsoren immer noch ein Problem dar.*

Laut dem Impact Report des Tufts Center for the Study of Drug Development (Tufts CSDD) vom Mai/Juni 2021 kann jede Phase einer herkömmlichen onkologischen Studie fast zwei Jahre länger dauern als die einer nicht-onkologischen Studie.<sup>1</sup>

In dem Bericht wurde auch Folgendes festgestellt: „Klinische Studien zu Krebsmedikamenten dauern 30 bis 40 % länger als andere Arzneimittelprüfungen, da sie komplexer angelegt sind und es schwierig ist, Probanden zu finden, zu rekrutieren und zu binden.“<sup>1</sup> Zusätzlich zu den zu erwartenden Komplikationen, die bei Krebsstudien auftreten können, sind mehr Standorte, mehr Länder und vielfältigere Patientengruppen beteiligt als je zuvor.

Beachten Sie auch diese zusätzlichen Ergebnisse der Tufts CSDD:<sup>1</sup>

- Die Zahl der in der Entwicklung befindlichen Krebsmedikamente wuchs in den letzten zehn Jahren fast doppelt so schnell wie in jedem anderen Therapiebereich.
- Onkologische Phase-II/III-Studien weisen im Durchschnitt eine höhere Anzahl von signifikanten Prüfplanänderungen auf.
- Onkologische Studien umfassen in der Regel mehr Länder und Prüfzentren, nehmen aber weniger Teilnehmer auf.
- Auf die Onkologie ausgerichtete Prüfpläne sind komplexer und mit höheren Ausfallraten verbunden.

# Übersicht

Die Studienforschung muss bei der Rekrutierung von Patienten für Krebsstudien die zunehmende Komplexität und die Konkurrenz berücksichtigen. Patienten und Onkologen haben mehr Möglichkeiten denn je, geeignete Studienteilnehmer zu finden. Die Behandlungen sind nicht nur spezialisierter, sondern die Branche beginnt endlich, positive Ergebnisse aus jahrzehntelanger Forschung zu erzielen.

Die Forscher müssen sich nicht mehr nur auf die traditionellen Ansätze bestehender Krebsbehandlungen, wie die Chemotherapie, verlassen. Jetzt werden Patienten für Immuntherapie sowie Zell- und Gentherapie in Betracht gezogen. Nach Angaben der Alliance for Regenerative Medicine gab es Anfang 2021 weltweit 1220 aktive klinische Studien im Bereich der regenerativen Medizin und der neuartigen Zell- und Gentherapien, von denen die meisten (554) auf die Onkologie ausgerichtet waren.<sup>2</sup>

Auch wenn diese Therapien noch neu sind und noch viel geforscht werden muss, bevor sie als „bewährte“ Behandlungen gelten können, bieten sie Forschern und Patienten gleichermaßen mehr Möglichkeiten. Parallel dazu suchen Forscher nach genaueren und gründlicheren Methoden der Krebsvorsorge und nach Möglichkeiten, die Lebensqualität der Patienten während und nach der Behandlung zu verbessern. Das Überleben der Patienten ist nicht mehr der einzige Schwerpunkt. Da die Behandlungen immer erfolgreicher werden, verdienen es die Patienten, dass weniger Nebenwirkungen auftreten und sie sich nach Abschluss ihrer onkologischen Behandlung besser zu fühlen.

---

*Die Forscher müssen sich nicht mehr nur auf die traditionellen Ansätze bestehender Krebsbehandlungen verlassen.*

---

# Die Auswirkungen von Spezifität und **Wahlmöglichkeiten auf Patienten**

Es ist eine deutliche Untertreibung zu sagen, dass die menschlichen Auswirkungen von Verzögerungen schwerwiegend sein können, wenn die Studien die Bereitstellung von Arzneimitteln für die Teilnehmer nicht verbessern. Da so viele Variablen im Spiel sind, sind traditionelle Studienmodelle – bei denen Dosierung und Verabreichungsrhythmus innerhalb des ursprünglichen Prüfplans unflexibel sind – zu eingeschränkt, um modernen, komplexeren onkologischen Studien gerecht zu werden.

Da etwa ein Drittel der derzeit laufenden Studien in der Onkologie in mehreren Ländern durchgeführt wird, sind die untersuchten Arzneimittel mehr über die Behandlung hinaus ausgerichtet. Vielmehr zielen sie auf die spezifischen Mechanismen ab, die das Wachstum und die Ausbreitung der Krebszellen vorantreiben. Dies ist sicherlich eine interessante Entwicklung für onkologische Studien insgesamt, aber die Suche nach qualifizierten Studienteilnehmern und deren Aufnahme ist weitaus schwieriger, und es kommt häufig zu Verzögerungen.

Rekrutierung und Bindung stellen die größten Hindernisse bei Studien dar, insbesondere in frühen Forschungsphasen. Onkologen haben viele Studien zur Auswahl, und wenn es von Anfang an zahlreiche Prüfplanänderungen gibt, die zu kostspieligen Verzögerungen führen können, kann dies Onkologen davon abhalten, weitere Patienten in eine Studie aufzunehmen.

Die Rekrutierungsraten für onkologische Studien sind in der Regel von Anfang an niedrig und liegen bei nur 1 bis 2 Patienten pro Prüfzentrum im Verlauf der Studie. Dies macht jede Untersuchungsänderung wichtig; wenn Sie zu viel Zeit mit der Verarbeitung von Prüfplanänderungen verbringen, um neue Dosisstufen hinzuzufügen, könnten Sie einen erheblichen Teil Ihrer Teilnehmer an andere Studien verlieren.

# Ein stärker ‚personalisierter‘ Ansatz für die **onkologische Behandlungsstrategie**

Bei einem herkömmlichen Studienmodell konzentrieren sich die Forscher in der Regel auf einen bestimmten Aspekt der Studie und schreiten dann voran, sobald ein erfolgreiches Ergebnis erzielt wurde. Zu diesen Aspekten gehören unter anderem die Höhe der Dosis, die Häufigkeit der Verabreichung, Kombinationstherapien, Patiententypen, die besser auf bestimmte Behandlungen ansprechen, und vieles mehr.

Adaptive Studien haben die Fähigkeit, Entscheidungen zu mehreren Aspekten einer Studie gleichzeitig zu treffen, um die Studie voranzubringen – oder auf den letzten sicheren Ausgangswert zurückzubringen – effizienter.

Vielleicht mehr als jeder andere Therapiebereich zeigen onkologische Studien den Bedarf an weniger unflexiblen Modellen. Von Anfang an gibt einfach zu viele potenzielle Varianten und

Behandlungen, um das Ansprechen der Patienten genau vorherzusagen, geschweige denn geeignete nächste Schritte im Rahmen eines pauschalen Studienansatzes festzulegen.

Onkologische Studien müssen aufgrund der Art der Krebserkrankung flexibler sein (mit durchsetzungsfähigeren Behandlungsänderungen). Im Vergleich zu anderen Therapiebereichen, wie z. B. Diabetes, ist die Belohnung für eine innovative Behandlung weitaus größer.

Onkologen sind daran gewöhnt, die Behandlungen für jeden einzelnen Patienten zu ändern, z. B. wenn sie eine Chemotherapie an die Tagesform des Patienten anpassen. Bei anderen Disziplinen ist diese Flexibilität nicht immer gegeben.

---

*Onkologische Studien **müssen flexibler sein**  
aufgrund der Natur der Krebserkrankung.*

---

# Vorteile für die Bestimmung der **optimalen Dosierung**

Bei onkologischen Phase-I-Studien ist die Anpassungsfähigkeit der Schlüssel für die Bestimmung genauer Dosismengen. Mit anderen Worten: Prüfplanänderungen sind so gut wie garantiert. Onkologische Studien mit Arzneimitteln mit hoher Toxizität können extrem gefährlich sein, da sie zahlreiche Änderungen der Dosierung und des Rhythmus im Laufe der Studie erfordern, je nachdem, wie gut die einzelnen Patienten die Behandlung vertragen und wie wirksam sie sind.

Bevor eine Wirksamkeit überhaupt in Betracht gezogen werden kann, müssen die Studien sichere Werte zeigen für:

- Dosisstufe
- Dosisfrequenz
- Mögliche Kombinationstherapien

Die Sponsoren von Studien sind in der Regel auf häufige Prüfplanänderungen hinsichtlich der Dosierung vor Beginn einer Studie vorbereitet. Wenn jedoch nur das Molekül oder die Verbindung konsistent ist, gibt es eine enorme Anzahl von anderen Änderungen, die berücksichtigt werden müssen.

---

Die **Flexibilität bei der Anpassung des Dosisschemas** von Patient zu Patient **kann Leben retten**, und Onkologen brauchen diese Flexibilität nicht nur bei kommerziellen Produkten, sondern auch bei experimentellen Therapien.

---

# Wie Master-Prüfpläne helfen können

Onkologische Studien können von Master-Prüfplänen profitieren, die mehrere Substudien ermöglichen, in denen Behandlungen für einen oder mehrere Krankheitssubtypen innerhalb einer Gesamtstudienstruktur untersucht werden. In vielerlei Hinsicht ist es wie eine Karte, die verschiedene Wege zum gewünschten Ergebnis aufzeigt, auch wenn die Sponsoren der Studie nicht unbedingt wissen, in welche Richtung sich ihre Studie entwickeln wird. Sie arbeiten daran, die Effizienz klinischer Studien zu verbessern; Deloitte schätzt, dass Master-Prüfpläne die Zeitpläne im Durchschnitt um 12 bis 15 % verkürzen.<sup>3</sup>

Derzeit gibt es zwei Arten von Master-Prüfplänen. Zunächst beinhaltet ein Basket Trial die Untersuchung eines einzelnen Prüfpräparats oder einer Kombinationstherapie für mehrere Krebspopulationen, die nach Krankheitsstadium, Histologie, Anzahl der vorangegangenen Therapien, genetischen oder anderen Biomarkern oder demografischen Merkmalen definiert sind. Bei Basket Trials erhalten alle Patienten die gleiche Behandlung, die auf den Marker ihrer spezifischen Krebsart abzielt.

Eine Umbrella Trial dient der Evaluierung mehrerer Medikamente, die als einziges Arzneimittel oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln in einer Population mit einer einzigen Erkrankung verabreicht werden. Bei onkologischen Studien werden die Patienten auf der Grundlage spezifischer Marker behandelt, die für jeden einzelnen Patienten ermittelt werden. Die untersuchten Medikamente können sich ändern, wenn neue Marker gefunden werden oder wenn neue Behandlungen für diese Krebsart verfügbar werden.

“

Deloitte schätzt, dass Master-Prüfpläne den Zeitplan im Durchschnitt um 12 bis 15 % verkürzen.

”

# Wie ein modernes RTSM komplexe Master-Prüfpläne besser unterstützen kann

Traditionelle Randomization and Trial Support Management (RTSM)-Systeme sind in der Regel nicht für das Maß an Flexibilität und Agilität ausgelegt, das für die Komplexität onkologischer Studien erforderlich ist. Mit modernen RTSM-Systemen können Sie nicht nur von Anfang an Flexibilität einbauen, sondern auch inmitten der Studie so häufig wie nötig Änderungen und Ergänzungen vornehmen, ohne dass die Qualität darunter leidet.

Obwohl ältere, unflexiblere RTSM-Systeme technisch eine solche Flexibilität handhaben können, müssen die Prüfzentren die Behandlung oft entweder wochen- oder monatelang unterbrechen oder diese Änderungen manuell vornehmen, was ein Risiko für ungenaue Daten oder andere menschliche Fehler birgt. Im Gegensatz dazu kann ein modernes RTSM, das so aufgebaut ist,

dass es unabhängig von der Anzahl der Änderungen oder Supply-Änderungen flexibel ist, den Verwaltungsaufwand drastisch reduzieren.

Der Aufbau eines flexiblen Designs für onkologische Studien innerhalb eines modernen RTSM ermöglicht es den Prüfärzten, zu sehen, was funktioniert, und es zu erweitern, ohne andere Aspekte der Studie zu beeinträchtigen. Die Ergebnisse dieser kleineren Substudien fließen nach wie vor in die größere Studie ein, ohne dass der Abschluss der Studie abgewartet werden muss, um festzustellen, ob die Endpunkte erreicht wurden. Stattdessen liefert ein kleinerer Ansatz, bei dem jeder Patient einzeln untersucht wird, zeitnahe Daten, die als Grundlage für spätere Phasen der Studie dienen.

---

*Der Aufbau eines flexiblen Designs für onkologische Studien innerhalb eines modernen RTSM **ermöglicht es den Prüfärzten, zu sehen, was funktioniert, und es zu erweitern**, ohne andere Aspekte der Studie zu beeinträchtigen.*

---

# Verwaltung von Kohorten mit einem RTSM in häufig geänderten Prüfplänen

Wie bereits erwähnt, kann die optimale Dosierung in onkologischen Studien ein bewegliches Ziel sein. Wenn weitere Dosisstufen in das Verfahren aufgenommen werden, kann es sein, dass Patienten in niedrigeren Dosisgruppen ihre Behandlungsstufe erhöhen müssen. Bei anderen können neue Dosierungsrhythmen oder sogar Kombinationstherapien in die Studie aufgenommen werden. All dies muss berücksichtigt werden, und es darf kein Spielraum für Fehler bleiben.

Dieses Maß an Effizienz lässt sich zum Teil durch die Echtzeit-Verwaltung von Kohorten erreichen, die von den Prüfzentren selbst mithilfe eines leistungsfähigen RTSM durchgeführt wird. Dies verbessert nicht nur die Geschwindigkeit, mit der Dosisänderungen vorgenommen werden, sondern zentralisiert auch die Dokumentation dieser Änderungen, sodass die Benutzer einen detaillierten Prüfpfad für jeden Prüfplan erhalten.

## **Fähigkeit zur Unterstützung kreativer Designs**

*Da das Studiendesign auf den wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht, muss Ihr RTSM verschiedene Methoden der Zuweisung, des Öffnens/Schließens und der allgemeinen Verwaltung von Kohorten ermöglichen. Da zu Beginn einer Studie nicht alle möglichen Ergebnisse bekannt sind, muss das System Änderungen ermöglichen können, ohne dass eine individuelle Programmierung erforderlich ist.*

# Schlussfolgerung

Die Sponsoren von klinischen Studien müssen die Behandlungsschemata oft in regelmäßigen Abständen anpassen, bis sie wissen, was bei ihren Patienten funktioniert. Angesichts des begrenzten Aufnahme-Pools und des starken Wettbewerbs zwischen den Studien war es jedoch noch nie so wichtig wie heute, dass die Studien flexibel durchgeführt werden können.

---

Der Übergang zu einem **adaptiven Design optimiert die Zeit und die Ressourcen**, die erforderlich sind, um häufige, immer komplexere Änderungen vorzunehmen, ohne kostspielige Verzögerungen zu riskieren.

Für **sehr unterschiedliche onkologische Studien**, bei denen oft mehrere Iterationen von Kombinationstherapien zur schnellen Behandlung von Patienten durchgeführt werden, **ist Zeit- und Ressourceneffizienz von größter Bedeutung** für die Studien und die Patienten, denen sie dienen.

---

# Treffen Sie **Kathleen Greenough**



## Über die Autorin

**Kathleen Greenough**, Direktorin für Kundenlösungen bei 4G Clinical, verfügt über 16 Jahre Erfahrung im Bereich der Biowissenschaft in den Bereichen Klinischer Betrieb, Finanzen und IT. Sie verfügt über ein breites Fachwissen im Zusammenhang mit der Implementierung von Lösungen, darunter RTSM, CTMS, Tools für die Kostenkalkulation von Studien, OLAP-Finanzsuiten und die Planung der Patientenrekrutierung.

Kathleen hat außerdem viele Jahre als klinische Finanzplanerin und Analystin bei einem großen Biotech-Unternehmen in Cambridge, MA, verbracht und dabei ein breites und tiefes Verständnis für die Herausforderungen der klinischen Entwicklung erworben. Als Spezialistin für Softwareanpassung und gefragte Referentin auf Branchenkonferenzen ist Kathleen am meisten in ihrem Element, wenn sie innerhalb einer Benutzergemeinschaft arbeitet, um Lösungen zu ermöglichen, die aufschlussreich und wirklich hilfreich sind.

Möchten Sie mehr erfahren?  
**Erkunden Sie unser Ressourcenzentrum**

Haben Sie noch Fragen?  
**Kontaktieren Sie uns noch heute, um ein Gespräch zu beginnen.**

# Über 4G Clinical

*„Wir reduzieren die Zeit, die für die Vermarktung lebenswichtiger Medikamente benötigt wird, indem wir validierte, leicht erweiterbare RTSM-Funktionen für Pharmaunternehmen und CROs bereitstellen und das schneller als jeder andere auf der Welt.“*

4G Clinical verfolgt ein einziges Ziel: wichtige Medikamente schneller zu denen zu bringen, die sie benötigen. 4G Clinical ist der Ansicht, dass der Weg zur Beschleunigung der klinischen Forschung darin besteht, die Art und Weise, wie Studien durchgeführt werden, zu reformieren. Aus diesem Grund haben wir das RTSM (Randomization and Trial Supply Management) und die Supply-Forecasting-Möglichkeiten sowie die Dienste von Grund auf neu erfunden.

4G Clinical hat es sich zur Aufgabe gemacht, Sponsoren und CROs dabei zu unterstützen, der Wissenschaft so schnell und sicher wie möglich nachzugehen. Mit unserer umfassenden Erfahrung und unseren technologischen Innovationen leisten wir unseren Beitrag, um Schnelligkeit und Beweglichkeit in klinische Studien zu bringen, ohne dabei selbst im Labor zu stehen.

## Prancer RTSM®

*Unser zu 100 % konfigurierbares und agiles RTSM ist für die klinischen Studien von heute und morgen ausgelegt.*

**Die RTSM-Plattform von 4G, Prancer RTSM®**, nutzt NLP (Natural Language Processing) zusammen mit integrierten klinischen Supply-Forecasting- und Management-Funktionalitäten, um Entwicklungszeiten zu verkürzen, betriebliche Effizienz zu steigern und außergewöhnliche Qualität zu bieten.



Wichtige Medikamente ***schneller*** dorthin  
liefern, wo sie benötigt **werden**.

[4gclinical.eu](https://4gclinical.eu)