KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für Klinische Studien

Rahmenbedingungen für Gesundheitsforschung und Forschungstransfer

Perspektive der Koordinierungszentren Klinische Studien

Dr. Britta Lang, Vorstand KKS Netzwerk e.V.

@ KKS-Netzwerk e.V.

Phasen der Klinischen Forschung

Vorklinische Phase

Grundlagenforschung:
Theoretisch
(*Modelle, Methoden und Techniken*) und
Angewandt
(*u.a. Tier- und Zellstudien, Gensequenzierung*)

Klinische Phase

Forschung am Menschen
Phase I (15 – 30 Gesunde)
Phase II (unter 100)
Phase III (mehr als 100)

Klinische Phase nach Zulassung und Einführung

Forschung am Menschen
Phase IV

Implementierungsforschung,

Auf Basis von Publikationen
Sekundärforschung
Evidenz-Synthesen

Innovation

Translation

Evaluation

Transfer in die Versorgungspraxis
Evaluation (Long time follow up, Safety)

Core Facilities Grundlagenforschung

ZKS, KKS, ECTUs

KKS Historie

- Mangel an einer patientenorientierten klinischen Forschung ausgerichtet an internationalen Standards
- Gründung studienbezogener Wissenschaftseinrichtungen durch Impuls des BMBF
- Zwei Ausschreibungsrunden 1999/2000 und 2002
- Gründung von 12 Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) an den universitätsmedizinischen Standorten
- Gründung des Vereins als Trägerorganisation
- 2022 sind 25 universitätsmedizinischen Standorte Mitglied im KKS e.V.

Bruns I, Maier-Lenz H, Wolff S (2009) Das KKS-Netzwerk. Ziele und Bedeutung für den Forschungsstandort. Bundesgesundheitsbl 2009, 52:451-458. DOI 10.1007/s00103-009-0828-2

Koordinierungszentren Klinische Studien

- Nachhaltige Verbesserung der patientenorientierten klinischen Forschung
- Durchführung von klinischen Studien aus dem akademischen Umfeld
- Durchführung von klinischen Studien im Zusammenspiel mit Wirtschaft und Institutionen der Krankenversorgung
- Entwicklung von Methoden
- Dienstleister und wissenschaftlicher Kooperationspartner
- Vernetzung der Mitgliedsstandorte mit dem Ziel harmonisierter Standards und ‚best practices‘

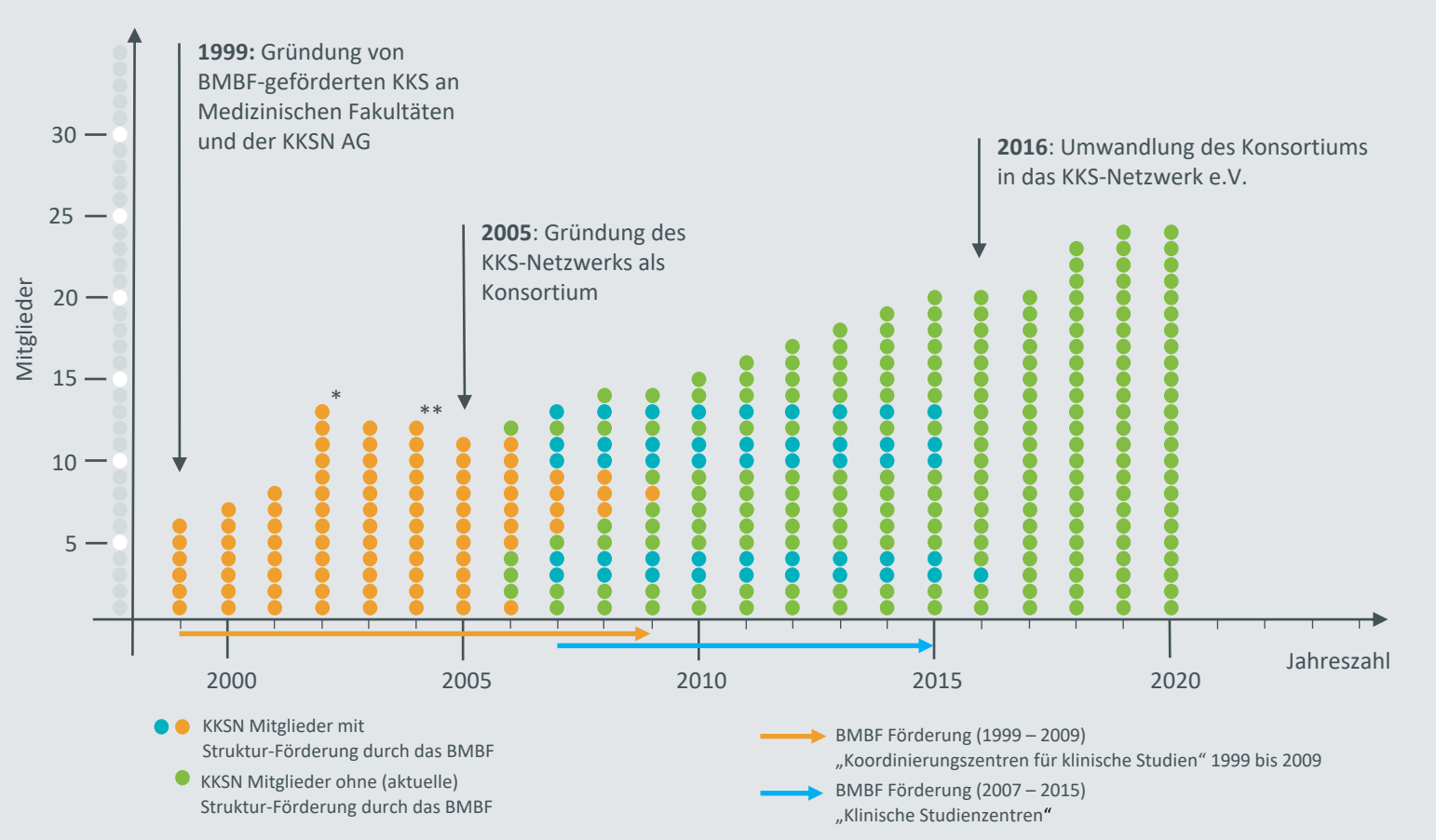
Strukturen des KKS-Netzwerks

KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für Klinische Studien

Finanzierung des KKS-Netzwerks e.V.

- Beiträge der Mitglieder
- Mittel aus Projektbeteiligungen
- Erlöse aus Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen

Stetige Entwicklung des KKS-Netzwerks



* Initiales KKS Magdeburg 2002 aufgelöst ** KKS Tübingen seit 2005 ständiger Gast des Konsortiums, 2007 als CenTrial GmbH ausgegründet

Finanzierung der KKS/ZKS

KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für Klinische Studien

KKS/ZKS sind Struktureinheiten der Medizinischen Fakultäten (MF)

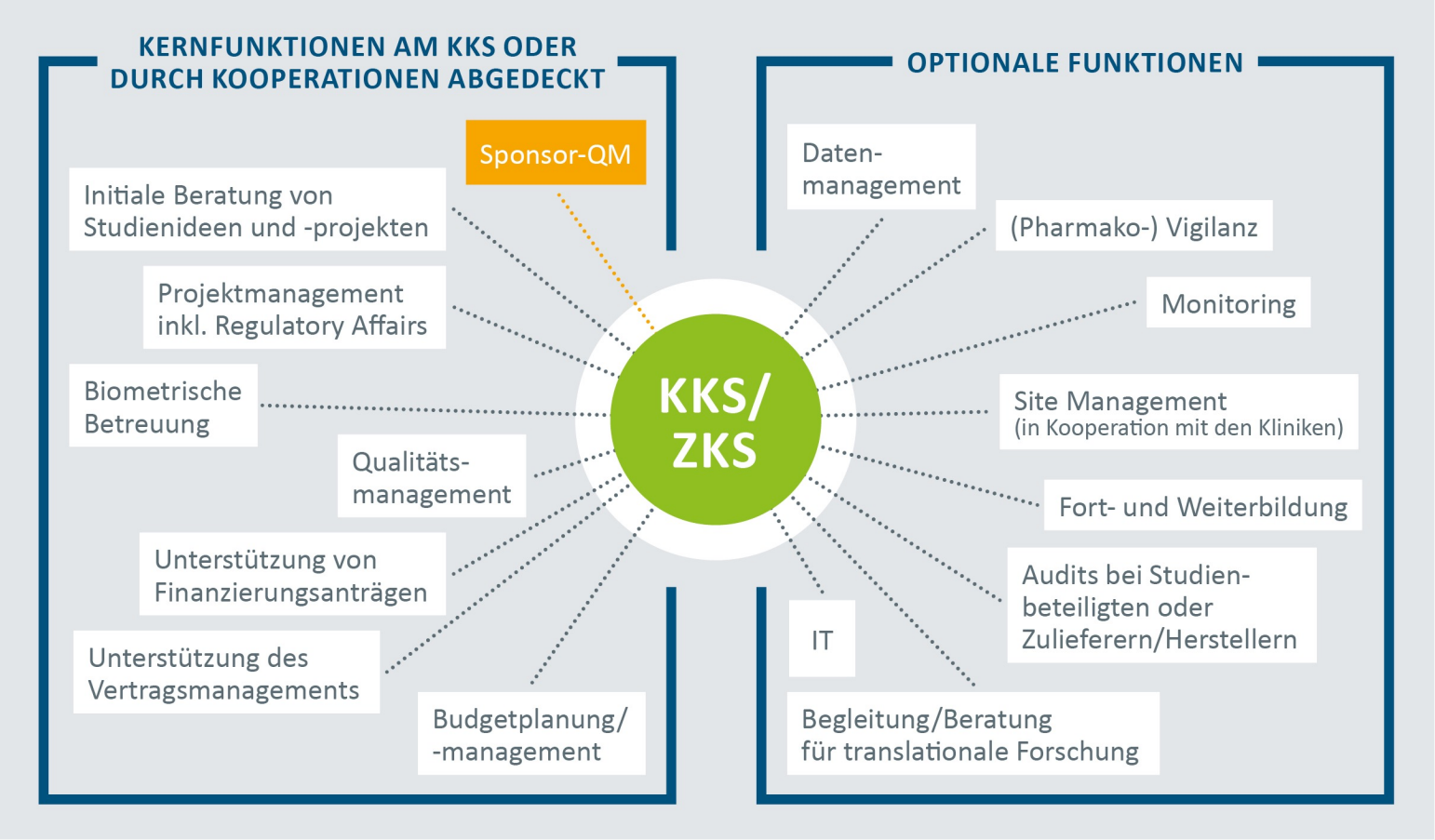
Teilfinanzierung durch MF bzw. Universität

- Stellen
- Infrastruktur
- Sachmittel
- Kostenübernahme Beiträge (Umfang der Finanzierung standortspezifisch)

Weitere Finanzierung durch

- Projektbeteiligungen an
  - Industriegeförderten Studien
  - Öffentlich geförderten Studien
- Interne Leistungsverrechnung
- Erlöse aus Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen

Funktionen der KKS/ZKS



Kontakte/Kooperationen – ECRIN

Das KKS-Netzwerk e.V. ist nationaler Partner des European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN)

ECRIN

- EU Projekt zur Förderung und Erleichterung multinationaler klinischer Studien in Europa
- ECRIN vernetzt nationale akademische Forschungsinfrastrukturen

Nationales ECRIN-Büro des KKS-Netzwerks (in der Geschäftsstelle Berlin)

Zugang zu folgenden ECRIN-Serviceleistungen

- Wissenschaftliche Begutachtung/Beratung (durch das ECRIN-Scientific Board)
- Auswahl und Kostenkalkulation für die benötigten Leistungen der ECRIN Partner
- Unterstützung bei der Vertragserstellung
- Unterstützung bei der multinationalen Koordination (von zentralen und lokalen Dienstleistungen)

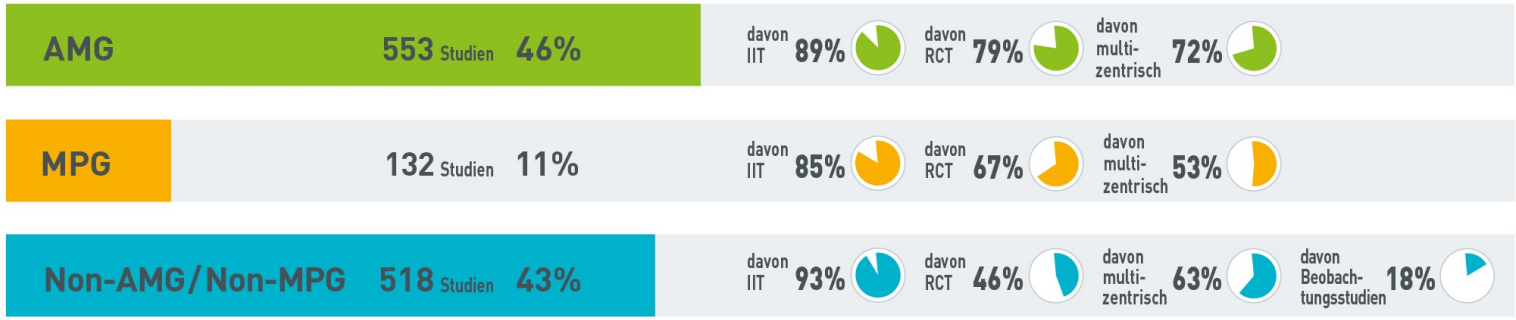
Klinische Studien mit KKS/ZKS-Beteiligung

KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für Klinische Studien

Mitglieder des KKSN als universitäre studienunterstützende Infrastrukturen sind in den Standorten maßgeblich in alle Arten klinischer Studien (vorrangig wissenschaftsinitiierte Studien – IIT) eingebunden

PROJEKTE MIT ZENTRALEM SUPPORT 2020

Im Jahr 2020 haben die Mitglieder des KKS-Netzwerks den zentralen Support von insgesamt **1.203 Studien** übernommen.



- Arzneimittelstudien (nach AMG)
- Medizinproduktestudien (nach MPG)
- Non-AMG/Non-MPG-Studien (Berufsordnung)

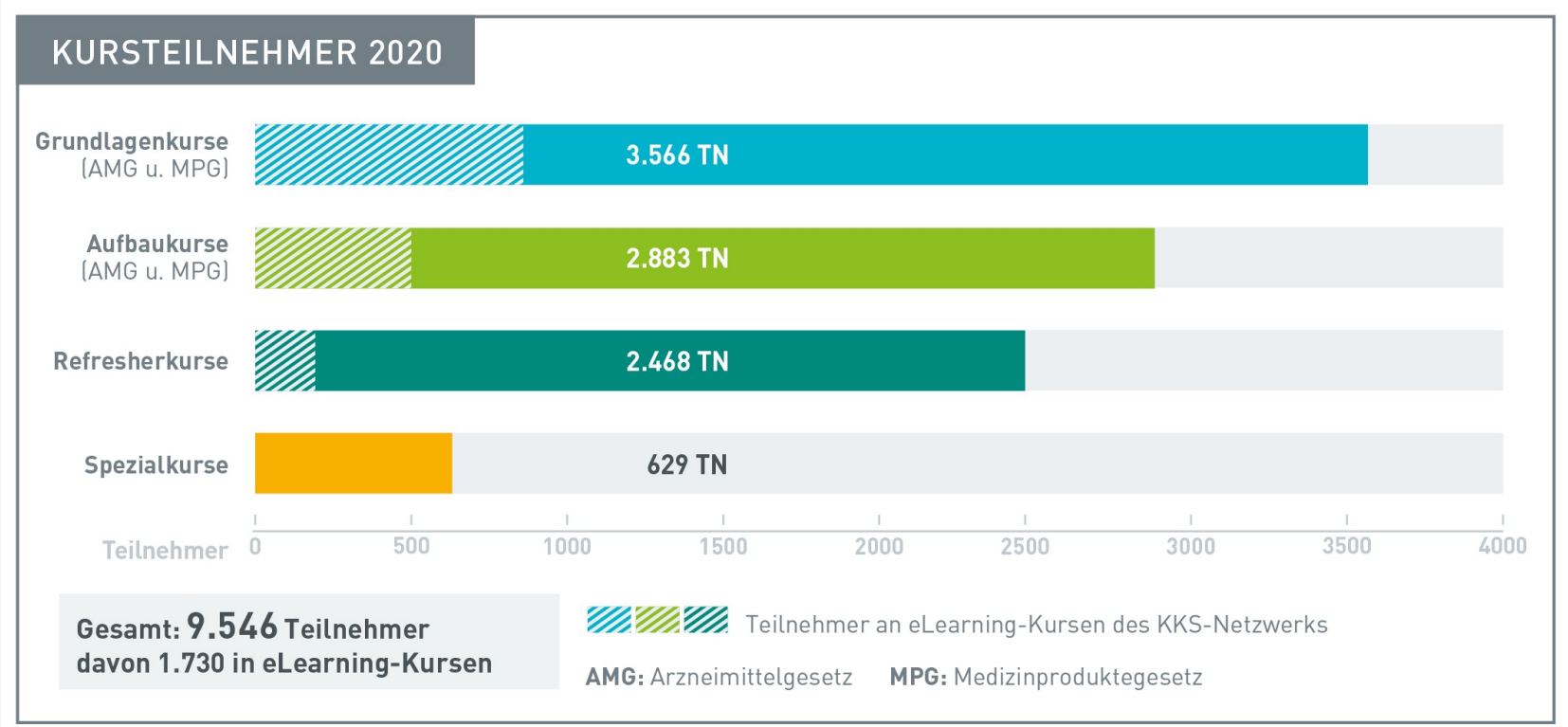
IIT: Wissenschaftsinitiierte Studien

RCT: Randomisierte kontrollierte Studien

Zentraler Support: Übernahme von mindestens einem der Kernbereiche Biometrie, Projektmanagement, Monitoring, SAE-Management oder Datenmanagement für die gesamte Studie, bei multizentrischen Prüfungen für alle Prüfzentren

Aus-, Fort- u. Weiterbildung im KKS-Netzwerk

KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für Klinische Studien



Aus-, Fort- u. Weiterbildung im KKS-Netzwerk

KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für Klinische Studien

KURSE AN DEN STANDORTEN 2020 – ohne eLearning

	Grundlagenkurse (AMG u. MPG)	Aufbaukurse (AMG u. MPG)	Refresherkurse	Spezialkurse
Kurse (Präsenz oder Online)	100	91	89	39
Teilnehmer	2.707	2.203	2.277	629

DETAIL SPEZIAL-KURSE

	Studienassistenz	Studienleiter	Sonstige Kurse
Kurse	18	5	15
Teilnehmer	301	64	252

319 Kurse **7.816 Teilnehmer**

AMG: Arzneimittelgesetz **MPG:** Medizinproduktegesetz

Ziel erreicht?

Ja!

- Steigerung der Qualität
- Clinician Scientist Programme
- Förderprogramme klinische Studien von DFG, BMBF
- Evidenzorientierung der Politik

Nein...

- Zu wenig IITs aus Deutschland
- Keine Auslastung der Förderprogramme
- Keine zentralen Studienstrategien
- Heterogenität der Standorte
- Ökonomischer Druck der UM
- Barrieren hemmen Schöpfung von Potential und Geschwindigkeit

Standortbezogene Ressourcen/ Opportunitätskosten für Klinische Studien am Beispiel einer ‚Investigator Initated Trial' mit Sponsorverantwortung an einem Universitätsklinikum/ Medizinische Fakultät

Beratung
KKS
Biometrie // Statistik
Kliniker*in

Interdisziplinäre Studienplanung
Studien-Design, Fallzahl
Teilleistungen
Budgetkalkulation
ZKS, Kliniker*in, TLE, ggf. BOB

Beantragung von Fördermitteln
KKS
Kliniker,*in
Drittmittelverwaltung

Projekt bewilligt
(Quote 1:5)

Verträge, Steuern, Finanzen und Datenschutz
- Vertragsstelle / Vergaberecht
- Technologietransfer (IP, Patente)
- Datenschutzaspekte des Projekts
- Drittmittelbewirtschaftung
- Tax Compliance

Sponsorabsicherung
- KKS
- Vertragsstelle
- Governance & Compliance
- Studienteam
- Teilleister
- Externe Dienstleister

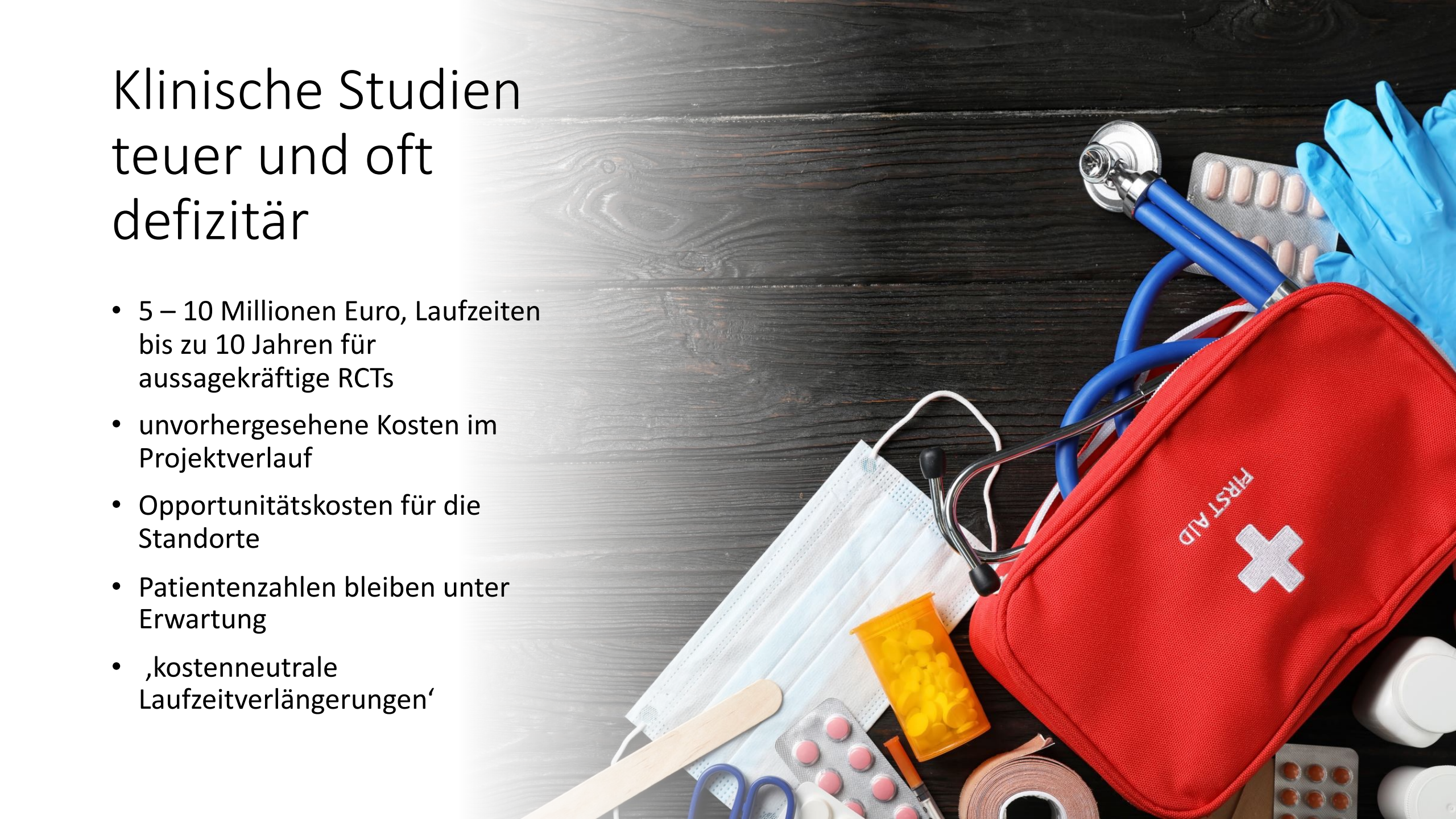
Ethikkommission

Projektstart
Start der Finanzierung
(keine retrospektive Kostenerstattung)

Dauer: 1 – 2 Jahre...

Klinische Studien teuer und oft defizitär

- 5 – 10 Millionen Euro, Laufzeiten bis zu 10 Jahren für aussagekräftige RCTs
- unvorhergesehene Kosten im Projektverlauf
- Opportunitätskosten für die Standorte
- Patientenzahlen bleiben unter Erwartung
- ‚kostenneutrale Laufzeitverlängerungen‘



Clinician Scientist – Anreize in Deutschland?

- Grundlagenforschung vs. ‚Klinische Studien‘
- “Klinische Studien sind keine wissenschaftliche Disziplin“
- Image (Menschenversuch)
- 1 Publikationen nach 3-5 Jahren Projektarbeit (LOM, AIF)
- Keine publikationsmetrische Würdigung
- Kapazitäten am Standort: Ohne Patient*innen geht die Studie nicht voran
- Keine ärztlichen Qualifikations-Tracks Klinische Epidemiologie

Relevante Fragen der Versorgung

- RCT zu Adrenalin in der Notfallversorgung; **Großbritannien**; 8000 Patienten; 2018 (Link)
- RCT zu Tranexam-Säure nach Schädel-Hirn-Trauma; **Großbritannien;**700 Patienten; 2021 (Link)
- RCT zur Reduzierung der Herceptin-Therapie bei Brustkrebs; **Skandinavien/Großbritannien**; 2000 Patientinnen; 2018 (Link)
- RCT zur Notwendigkeit einer Heparinisierung bei Unterschenkel-Immobilisierung; **Niederlande;** 3000 Patienten; 2017 (Link)
- RCT zur Sauerstoffgabe bei Herzinfarkt; **Schweden;** 6600 Patienten; 2017 (Link)
- RCT zum Vergleich von Total- und Hemi-Endoprothese nach Schenkelhalsfraktur; **Kanada;** 1500 Patienten; 2019 (Link)
- RCT zu intrakraniellen Stents; **USA**; 450 Patienten; 2014 (Link)

Windeler J (2021) Traurige Forschungskultur und fehlender politischer Wille, Observer 4.0, https://observer-gesundheit.de/traurige-forschungskultur-und-fehlender-politischer-wille

RECOVERY

- ‚simple pragmatic trial‘ by design
- ‚Master Protocol‘ , adaptively study arms added/ deleted by pandemic evolvement
- Streamlined study procedures (set-up, training, recruitment, randomisation, treatment delivery and follow-up)
- Inclusive (all patients ≥ 18, admitted to hospital, proven or suspected SARS-COV 2 infection
- 2 objective clinical outcomes
- Linkage to national healthcare data sets
- Webbased System for site staff

May 2020: 10.000 patients – June 2020 1st treatment recommendation – April 2021 39.000 patients from 178 UK sites – expanding to other countries

Pessoa-Amorim G, Campbell M, Fletcher L et. Al. Making trials part of good clinical care: lessons from the RECOVERY Trial, Future Healthcare Journal 2021, 8 (2) e243-50

6000 trials globally, 50 % registered in Clinical Trial.gov (COVID 19 trials tracker)

„A review of over 2000 registered trials of putative treatments for COVID-19 has shown that the vast majority (95%) were inadequately designed to yield actionable answers.“

- Create structures and partnerships that facilitate prioritisation of clinical research
- Simplify clinical trial delivery
- Develop digital models and procedures for data collection and sharing
- Develop a mechanism to rapidly leverage pandemic funding and to connect EU funding with national funding
- Invest in clinical trial networks, platform trials, and master protocols

Australian Clinical Trials Alliance

Landmark report shows clinical trials pay off for safety, quality and the economy

The report, called *Economic evaluation of investigator-initiated clinical trials conducted by networks*, finds the savings are equivalent to a benefit-to-cost ratio of 5.8:1 – meaning that for each $1 invested in clinician-driven clinical trials in Australia, benefits of $5.80 can be realised.

Until now, there has been no attempt to evaluate formally the consolidated economic impact of trials conducted by dedicated clinical trials networks in Australia. The report finds that not only was there an overall saving of $2 billion, but also that results from the 25 trials only needed to be implemented in 11% of the eligible patient populations for the benefits to exceed costs.

https://clinicaltrialsalliance.org.au/latest-news/acta-publishes-landmark-report-showing-clinical-trials-pay-off-safety-quality-economy/

25 Investigator Initiated Trials

Trial Networks

- Stroke
- Intensive Care
- Maternal and Perinatal Medicine

Kosten 2 Millionen $ / Trial

Figure 3. Types of trials included in the analysis

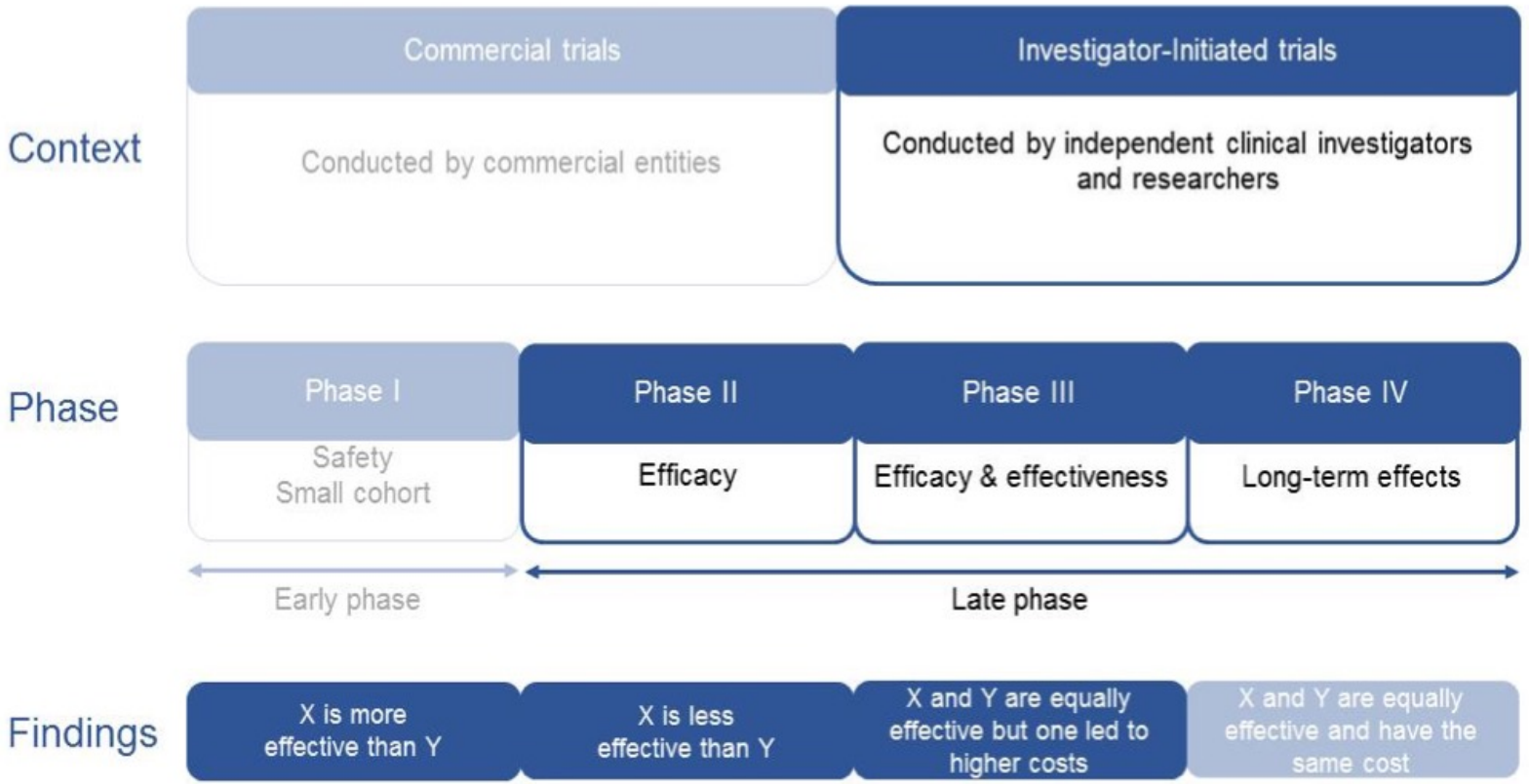
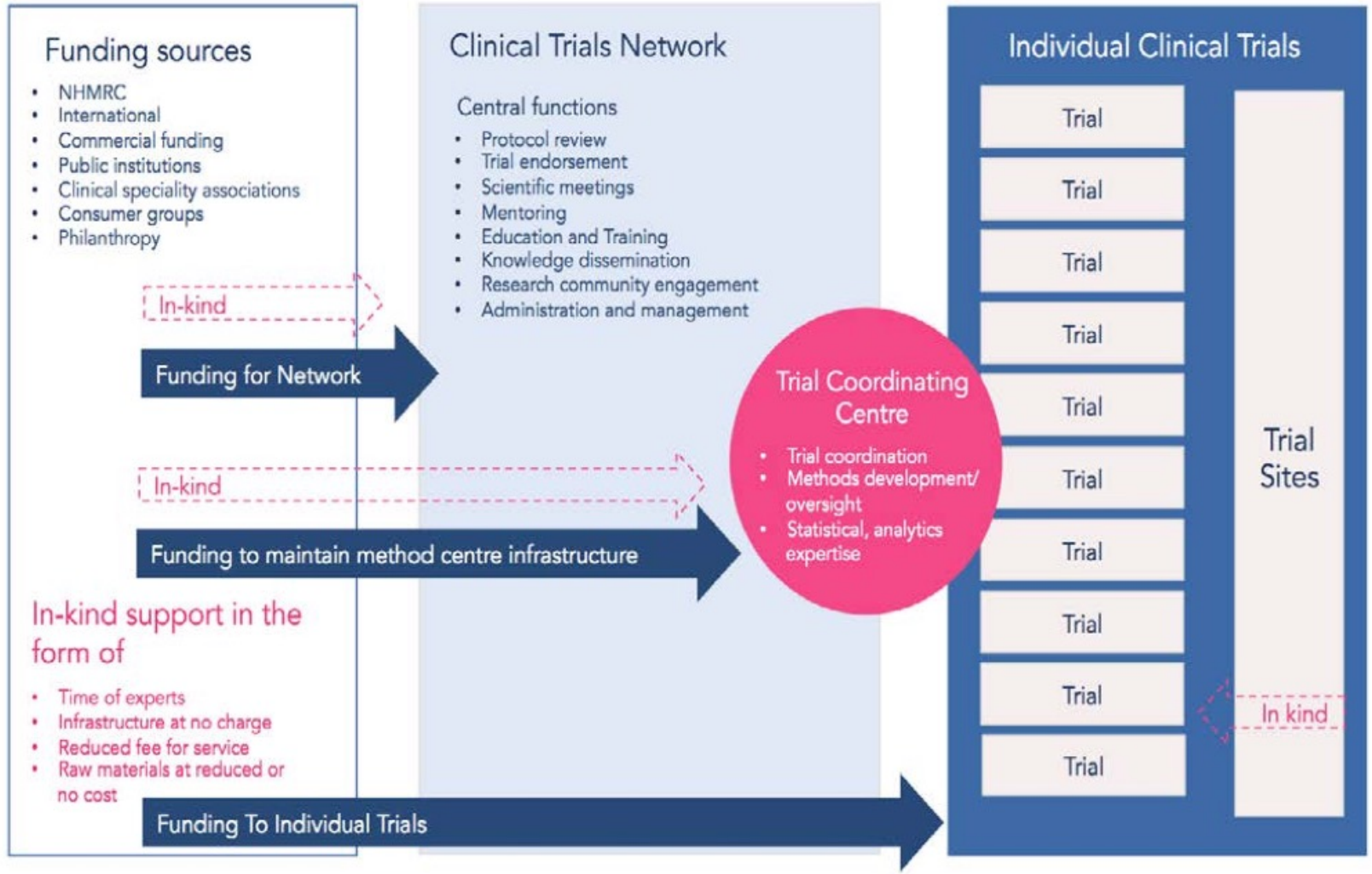


Figure 4. Generic activity and funding structure of networks



Impact Klinische Studien: IITs vs IST

- 691 multizentrische RCTs 2005 – 2016 (complete) aus ClinicalTrials.gov
- 120 IITs und 171 ISTs mit deutscher Beteiligung
- 200 IITs und 200 IST ohne deutsche Beteiligung
- Assoziation der Studiencharakteristika mit Publikation und Impact
  - 80 % publiziert
  - 52 % zitiert in einer systematischen Übersichtsarbeit
  - 26 % hatten Einfluss auf eine klinische Leitlinie
  - Höherer Impact von großen ‚drug trials‘
  - IIT Ergebnisse öfter publiziert als Journal Article
  - IST Ergebnisse öfter veröffentlicht in Studienregistern
  - Interationale IST wurden seltener in SRs oder Leitlien eingeschlossen

Blümle A, Wollmann K, Bischoff K (...) Schumacher M (2021) IITs versus IST –translation of RCTs into clinical practice. BMC Medical Research Methodology 21:182.

Investigator Initiated Trials (IIT) & Industry sponsored Trials (IST)

- Ergänzen sich komplementär
- Rückfall Deutschlands hinter Spanien in Europa
- Speed vs. Knowledge als Benchmark eines Prüfzentrums

- Beispiel Spanien:
  - Mustervertrag für alle Studien
  - Enge Timelines für die prozessbeteiligten Strukturen
  - Ausreichende Ressourcen, dauerhaft vorgehalten

Beispiel Onkologie

- In der letzten Dekade Wissenszugewinn: Unter Immuntherapie (Checkpoint-Blockade) relevantes Langzeitüberleben
- Erkenntnisgewinn über klinische Studien, Early Access Programme und off-label Verschreibungen
- Harmonisierung und Regulierung zeigen positive Effekte, die jetzt aber an ihre Grenzen stoßen: viele kleine, schnell zu füllende Studien
  - Verkürzung des Anschlusses von Prüfzentren (Verträge, Datenschutz, Ethikvoten, regulatorische Prozesse)
  - Verschlankte Aufklärungsprozesse
  - Digitale Aspekte (Remote Monitoring, Automatisierte Erfassung und Export von Daten

Grünwald V, Bethge W, Blohmer J-U et al. (2022) Situation klinischer Studien in Deutschland – ein interdisziplinäres Positionspaper. –der Onkologe, Suppl 1. S19-S21

Risiken

- Bürokratischer Apparat
  - Datenschutz
  - Vertragswesen
  - Regulatorische Prozesse
- Doppelstrukturen Forschungsinfrastrukturen
- Personalrekrutierung /-Bindung in Konkurrenz zur Industrie
- Opportunitätskosten/ unterfinanzierte Studien
- Investitionskosten Digitalisierung
- Shift zu Daten/ Studien-Designs, die schnell kritische ‚Masse' machen („Big Data")

Chancen

Harmonisierung, Vereinfachung

536/2014

Transparenz in klinischen Studien

Vernetzung mit anderen Standorten und Forschungsstrukturen

Kompetenz-Hubs der Hochschulmedizin

Gut etablierte Strukturen für die Unterstützung der Kliniker*innen

Öffnung für Vernetzung?

- Deutsche Zentren für Gesundheitsforschung
- Comprehensive Cancer Centers und National Centres for Tumors
- Forschungsverbünde
- Frauenhofer Gesellschaft
- NUM
- Studiennetzwerke
- Krankenhausgesellschaften mit Forschungsaktivitäten

Klinische Studien sind

- grundlegende Bausteine einer Evidenz-Landschaft von der das Gesundheits-System profitiert
- interdisziplinäres Teamwork
- angewiesen auf gute Netzwerke
- abhängig vom politischen Willen einer evidenzbasierten Gesundheits- und Forschungspolitik

Koordinierungszentren Klinische Studien sind

- Professionelle Partner für Klinische Studien
- bestehende Kompetenz-Hubs der Hochschulmedizin
- integrierbar in übergreifende Studiennetzwerke
- Partner zur effizienten Planung nationaler Studienstrategien
- angewiesen auf angemessene verstetigte Ressourcen und pragmatische Prozesse