



Thema **Klinische Studien**

Genauere Evidenz für Präzisionsmedizin notwendig

Foto: jacefmic stock.adobe.com [m]

Randomisierte kontrollierte Studien erfordern den Ausschluss vorliegender Kenntnisse über einzelne Patienten. Mit dem Aufkommen einer immer präziseren Medizin wird daher die Erweiterung der Evidenzhierarchie um eine vierte Stufe notwendig.

Tim Rödiger, Alejandro Cornejo Müller, Jürgen Graalman, Thorsten Schlomm

Leistungen zulasten einer solidarisch finanzierten Krankenversicherung brauchen ohne jeden Zweifel einen Nachweis an Evidenz. In Zeiten der Präzisionsmedizin reichen die etablierten Evidenzstandards jedoch nicht mehr aus. Dank des medizinischen Fortschritts verstehen wir komplexe Krankheitsbilder wie Krebs heute deutlich besser. Gleichzeitig fällt es im Alltag schwer, dem Anspruch an eine evidenzbasierte Medizin in der allgemeingültigen Definition gerecht zu werden. Damit dieser Anspruch im Praxisalltag eingelöst werden kann, brauchen Ärzte eine deutlich präzisere Vorhersagegenauigkeit einzelner Wirkstoffe für den Behandlungserfolg bei einem einzelnen Patienten. So müssen für die zehn kommerziell erfolgreichsten neuen Medikamente zwischen drei

und 25 Patienten behandelt werden, um einem zu helfen (1). Die Frage, welches Medikament für den individuellen Patienten am besten geeignet ist, lässt sich immer schwerer beantworten. Aus der steigenden Komplexität resultiert ein fundamentales Zuordnungsproblem zwischen Therapiealternativen und Patienten.

Dieses Problem verschärft sich in Zukunft, wenn Evidenz nicht präziser und handlungsorientierter wird. Dafür müssen wir den Anspruch an den Evidenzgrad im Sinne einer besseren Vorhersagegenauigkeit anheben, um ihn an den medizinischen Fortschritt anzupassen. Ein gutes Beispiel dafür sind Krebserkrankungen, für die noch vor zehn Jahren kaum wirksame Behandlungen für ein längeres, progressionsfreies Überleben vorhanden waren. Auch hier steigt die Zahl

der Behandlungsalternativen. Das National Cancer Institute mit Sitz in Maryland listet allein für Brustkrebs 68 Wirkstoffe auf. Bei Krebserkrankungen kommt es je nach Stadium der Erkrankung auf jeden Behandlungstag an. Trotzdem müssen Ärzte angesichts geringer Vorhersagegenauigkeit häufig in einem langwierigen Prozess über Versuch und Irrtum das optimale Medikament zur gegebenen Behandlungssituation herausfinden. Ärzte treffen zusammen mit ihren Patienten Therapieentscheidungen unter großer Unsicherheit.

Unnötige Nebenwirkungen

Für viele Patienten endet dieser Prozess mit unnötigen Nebenwirkungen oder ausbleibendem Behandlungserfolg, im schlimmsten Fall tödlich, obwohl das patienten-

Brückenköpfe GmbH:
Rödiger, Müller,
Graalman
Charité Universitäts-
medizin:
Prof. Dr. med.
Schlomm

individuell passende Medikament eigentlich zur Verfügung steht. Es wird nur nicht gefunden. Ursache ist der geringe Anspruch an die Vorhersagegenauigkeit der vorliegenden Evidenz. Und dass, obwohl inzwischen mithilfe geeigneter Biomarker Vorhersagegenauigkeiten zum Nutzen einer Behandlung für den einzelnen Patienten von bis zu 90 Prozent erreicht werden. Dieses Evidenzpotenzial bleibt bisher ungenutzt und geht im System verloren. Aber warum ist das so?

Neue Wirkstoffe müssen ihre Wirksamkeit (efficacy) und ihren Nutzen (effectiveness) in klinischen Studien nachweisen (2). Diese Evidenz dient als externe wissenschaftliche Grundlage für die Therapieentscheidung des Arztes. Umso höher die Vorhersagegenauigkeit der Evidenz für den Einzelnen, desto gezielter kann der Arzt seine Patienten behandeln.

Die Evidenz wird nach mehreren Stufen eingeteilt. Stufe 1 referenziert auf Fallbeispiele und Expertenmeinungen. Bei der Stufe 2 werden kontrollierte Studien als Belege herangezogen. Stufe 3a bezieht sich auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (siehe Kasten) und Stufe 3b auf Metaanalysen randomisierter Studien. Die Stufe 3 wird als Goldstandard bezeichnet, an dem sich auch in Deutschland die grundsätzliche Erstattungsfähigkeit orientiert. Trotz wachsender Studienanforderungen mit immer mehr patientenrelevanten Endpunkten und einem immer größeren Forschungsaufwand liegt die verfügbare Vorhersagegenauigkeit des Goldstandards erstaunlich niedrig. Wenn selbst die zehn umsatzstärksten innovativen Medikamente nur eine Vorhersagegenauigkeit zwischen fünf und 33 Prozent aufweisen, ist die Versorgung letztlich ineffektiv.

Die gemittelte Wirksamkeit randomisierter Kontrollstudien zwingt die forschenden Unternehmen zu einem „One size fits all“-Ansatz mit möglichst großen und homogenen Patientenkollektiven, was die Studien langwierig und teuer macht. Dabei ist die zeitliche Länge einer Studie heutzutage einer der erfolgskritischsten Faktoren. Da sich der Be-

handlungsstandard, gegen den Studien antreten, immer schneller ändert, müssen Studien mit statischen Designs immer öfter mittendrin abgebrochen werden, wenn sie neue Medikamente gegen einen mittlerweile obsoleten Behandlungsstandard testen. Somit werden die aufwendigen Studien für Firmen immer komplexer und immer riskanter. Das höhere Risiko muss bei den wenigen erfolgreichen Medikamenten entsprechend eingepreist werden.

Korrelation versus Kausalität

Aber auch die Studien zu diesen Medikamenten sagen im Sinn der Vorhersagegenauigkeit für einzelne Patienten häufig wenig aus. Denn die randomisierten Studien erfordern den Ausschluss vorliegender Kenntnisse über einzelne Patienten und erlauben keine Rückschlüsse auf kausale Effekte in Subpopulationen. Wenn wir zum Beispiel wissen, dass ein Patient über ein bestimmtes Biomarkerprofil verfügt, welches den Wirkungsmechanismus eines Wirk-

stoffes blockiert, müssen wir dieses Wissen zum Zwecke der Randomisierung ignorieren, die Population mit diesem Profil ausschließen oder die Studie auf diese Population begrenzen, um den Wirkungszusammenhang prospektiv zu validieren. Dann wäre die zentrale Fragestellung aber nicht, ob ein Medikament wirkt (Korrelation), sondern warum es wirkt (Kausalität). Für diese Fragestellung sind RCTs jedoch gar nicht angelegt und damit auch nicht für eine solche Fragestellung geeignet (3).

Das Ausblenden spezifischen Wissens führt logischerweise zu einem statistischen Rauschen, weil die Ergebnisse verwässert werden und dadurch an Aussagekraft verlieren. So befinden sich in RCTs regelmäßig viele Non-Responder, die die Eindeutigkeit der Wirksamkeit beeinträchtigen. Dieser Wissensverdrängungsmechanismus ist der Hauptgrund für die in weiten Teilen immer noch geringe Vorhersagegenauigkeit von RCTs im Sinne der effectiveness.

Der Ausschluss des Wissens führt zusätzlich zu dem ethischen Problem, das Tausende Patienten unnötigen und oft schädlichen Behandlungen ausgesetzt werden, mit erheblichen Nebenwirkungen. So wären heute bereits viele Krebstherapien wie Chemotherapien mit ihren starken Nebenwirkungen vermeidbar, weil sie für einzelne Patienten nicht die beste Behandlungsalternative darstellen oder schlichtweg nicht wirken (4). In den letzten Jahren hat sich ein Randomisierungsdogma herausgebildet, das Randomisierung fälschlicherweise mit evidenzbasierter Medizin gleichsetzt.

Hinzu kommt: Randomisierung ist kein Selbstzweck. Sie dient als Schutz gegen systematische Verzerrungen, wenn wir keine Kausalzusammenhänge kennen und uns mit Korrelation behelfen müssen. Angesichts der immer noch geringen Vorhersagegenauigkeit kommen aber auch andere Möglichkeiten in Betracht, wenn sie eine bessere Evidenzgenerierung ermöglichen und damit für die Behandlungsentscheidung eine höhere Vorhersagegenauigkeit zur Verfügung stellen.

Randomisierte kontrollierte Studien

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) haben ihren Ursprung in der Vermeidung von Verzerrungen und Einstreuungen. Weil es keine Kenntnis über die kausalen Wirkungsmechanismen der Wirkstoffe gab, weil Forscher nicht wussten, warum ein Medikament wirkt (Kausalität), wurden die statistischen Zusammenhänge zwischen Medikamentengabe und Wirkung untersucht (Korrelation). Um diese Korrelation von Einstreuungen und Verzerrungen zu bereinigen, wurde das Design der zufälligen Patientenzuordnung (Randomisierung) entwickelt und später um eine Verblindung ergänzt, bei der die Forscher nicht wissen, welcher Patient welches Medikament erhält (10).

Solche RCTs richten sich auf den gemittelten Behandlungseffekt, um eine generelle Aussage zur Wirksamkeit zu treffen. Die resultierende gemittelte Wirksamkeit eines Medikaments für die untersuchte Studienpopulation führt logischerweise zu einer geringen Aussagekraft für den individuellen Patienten. Die Aussagekraft für die Praxis nimmt weiter ab, weil die Ergebnisse außerhalb des klinischen Studienumfelds nur eingeschränkt übertragbar sind. Es wird also ein gemittelter Behandlungseffekt untersucht, um eine generalisierbare Aussage zur Wirksamkeit treffen zu können. Gleichzeitig wird gerade diese Generalisierbarkeit von der Wissenschaft aufgrund mangelnder Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen erheblich infrage gestellt (3).

Dies gilt vermehrt dort, wo wir Korrelation durch wissenschaftlich abgesicherte Kausalität ersetzen können und damit eine präzisere Evidenz erreichen.

RCTs bleiben bei unklaren Zusammenhängen von Ursache und Wirkung die robusteste Alternative für den Nachweis von Wirksamkeit. Gut designte RCTs werden daher auf absehbare Zeit wichtiger Bestandteil der Evidenzgenerierung bleiben. Mit einem verbesserten Verständnis über die Kausalzusammenhänge von Krankheiten zeigen sich jedoch die Grenzen der auf Korrelationsnachweise ausgerichteten RCTs. So stößt der effiziente Einsatz von RCTs inzwischen auf viele praktische Hürden wie Populationsgröße, das Kosten-Nutzen-Verhältnis und ein sich schnell ändernder standard of care. Dahinter steht der sich widersprechende Ansatz der Betrachtung eines mittleren Korrelationseffektes in einer definierten Population bei RCTs und der Betrachtung der Kausalbeziehung auf Ebene des Individuums in der Präzisionsmedizin. Für das Verständnis der Kausalität ist die Variation erzielter Effekte essenziell, da so Einstreuereffekte und Verzerrungen isoliert werden. Dem entgegen steht der systematische Ausschluss vorliegenden Wissens über den Patienten und dem biomedizinischen Wirkmechanismus einer Erkrankung. Deswegen wird mit dem Aufkommen einer immer präziseren Medizin die Erweiterung der Evidenzhierarchie um eine vierte Stufe notwendig.

Beim Versuch, dem Anspruch an die evidenzbasierte Medizin immer besser gerecht zu werden, haben Forscher und Mediziner in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Heute können wir die bestmögliche Behandlungsalternative unter Tausenden von Möglichkeiten identifizieren. Eine Hypothesengenerierung anhand von Bioinformatik (gene function simulation) in Verbindung mit retrospektiven Daten, die Einbeziehung von Real-World-Daten sowie dynamische, adaptive Studiendesigns haben in Kombination mehrfach valide Ergebnisse für eine deutlich bessere Vorhersagegenauigkeit erzielt (5).

Dieser häufig unter dem Begriff der pragmatischen Plattformstudien zusammengefasste Ansatz folgt dabei einer anderen Logik als klassische RCT-Designs. Der Ansatz zielt nicht auf den gemittelten Behandlungseffekt ab, sondern auf einen möglichst präzisen Behandlungseffekt für definierte Patientengruppen und Individuen: dem precise treatment effect.

Dabei versucht man, eine biomedizinische Kausalbeziehung prospektiv und kontrolliert zu validieren. Die Patientengruppen werden auf Basis biomedizinischer Kausalität gebildet und folgen im Kern einer auf Biomarker gestützten responder/non-responder-Logik. Es wird also explizit auf vorliegendes Wissen über biomedizinische Kausalität zurückgegriffen, statt es auszublenden.

Ein Beispiel dafür ist der Wirkstoff Olaparib, der sich einen Funktionsverlust des DNA-Reparaturmechanismus von Krebszellen zunutze macht. Während gesunde Zellen über zwei Reparaturmechanismen verfügen, weisen Krebszellen mit defekten Reparaturgenen nur einen Reparaturmechanismus auf. Dieser wird von Olaparib geblockt, sodass sich die Krebszellen nicht mehr teilen können, während sich die gesunden Zellen weiter vermehren. Die Kenntnis über diese Ursache-Wirkung-Beziehung erlaubt eine sehr hohe Vorhersagegenauigkeit bei Patienten mit entsprechender DNA-Mutation. So kann der Wirkmechanismus auf ähnliche Gewebezellen anderer Karzinome übertragen werden.

Pragmatische Plattformstudien

Biomedizinisch ist es naheliegend, dass histologisch vergleichbare Prostatakarzinome mit mutierten DNA-Reparaturgenen von Olaparib profitieren. In der TOPARP-Studie wurde diese Hypothese an 50 Patienten mit metastasierten, Chemotherapie vorbehandelten Prostatakarzinomen untersucht. Alle Patienten wurden mit Olaparib behandelt, 33 Prozent von ihnen sprachen auf

die Therapie an. Anschließend wurden alle Tumore genetisch auf Mutationen in DNA-Reparaturgenen getestet. Hier zeigte sich, dass 16 Patienten entsprechende Mutationen aufwiesen, von denen 14 (88 Prozent) auf die Therapie angesprochen haben (6). Eine Randomisierung hätte bei der Frage, welche Patienten von einer Behandlung mit Olaparib profitieren, keine neue Erkenntnis gebracht.

Die genauere Vorhersage der Wirksamkeit erlaubt neue Studiendesigns wie zum Beispiel pragmatische Plattformstudien. Hier werden Studienpopulationen prospektiv in zahlreiche Subgruppen unterteilt und mit verschiedenen Kontrollarmen begleitet, die jeweils einen dynamischen standard of care und wechselnde Second- und Thirdline-Therapien abbilden können. Das Plattformstudiendesign kann laufend Studien der Phasen 2 bis 4 integrieren. Sind die Ergebnisse der Phase 2 erfolgreich beziehungsweise zeigen sie eine Überlegenheit an, kann das Präparat in die nächste Phase übergleiten. Nach Abschluss der Phase 3 und Zulassung kann die Performance des Medikaments durch den populationsbasierten Plattformansatz im Real-World-Setting kontinuierlich miterfasst werden (Phase 4). Sind mehrere Medikamente parallel in der Plattform, erfolgt die Zuteilung der Patienten gewichtet nach einem adaptiven Prinzip. Je besser die Performance anhand der gemessenen Outcomes für ein Medikament ist, desto mehr Patienten werden diesem Arm unter Berücksichtigung der Biomarker zugeteilt (7).

Solche pragmatischen und adaptiven Plattformstudien sind in der Regel als Real-World-Kohorten mit großen Populationen organisiert. Die so angelegten Studien bieten damit nicht nur bessere Erkenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit, sondern auch über den Nutzen und ermöglichen so einen deutlich höheren Wirkungsgrad. In späten Phasen dieses Designs kann die Zuteilung auch randomisiert

Um das fundamentale Zuordnungsproblem der modernen Medizin zu lösen, brauchen wir die vierte Stufe der Evidenz.

erfolgen, um zusätzlich die Robustheit zu erhöhen. Bis dahin haben aber bereits wesentlich weniger Patienten ein unwirksames Medikament bekommen. Genau dieser Ansatz wird derzeit an der Urologie der Charité unter Einbezug der niedergelassenen Urologen mit der Hauptstadurologie wissenschaftlich untersucht (8).

Ein höherer Wirkungsgrad könnte bereits heute in der Praxis erzielt werden, wenn das vorliegende Wissen über die Kausalität tatsächlich genutzt würde. Ein Beispiel sind Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien. Wenn bekannt ist, welches Bakterium eine Krankheit verursacht und welche Resistenzen vorliegen, kann sehr gezielt das passende Medikament zugeordnet werden. Liegen zum Behandlungsstart nicht alle notwendigen Informationen vor, muss auf ein Breitbandantibiotikum mit limitierter Effektivität zurückgegriffen werden. Die Limitation liegt auch hier in der ungenauen Zuordnung am point of care, nicht im Wissen um die Kausalität.

Um dieses Zuordnungsproblem zu lösen, ist die Evidenzgenerierung für einen möglichst präzisen Behandlungseffekt der logische nächste Schritt der Präzisionsmedizin. Der schrittweise Übergang von der Korrelation zur Kausalität für immer mehr Behandlungssituationen erlaubt es uns, dem Idealbild der evidenzbasierten Medizin nahe zu kommen. Die Herausforderung für das Gesundheitswesen liegt darin, diesen Übergang zu ermöglichen, damit die Vorteile der Präzisionsmedizin schnellstmöglich im Versorgungsalltag ankommen.

Vierte Stufe der Evidenz

Um das fundamentale Zuordnungsproblem der modernen Medizin zu lösen, brauchen wir die vierte Stufe der Evidenz. Da immer mehr kausalitätsbasierte Vorhersagen möglich werden, müssen wir entscheiden, wo wir RCTs durch andere Studiendesigns ersetzen und wo nicht. Als Leitlinie kann dabei gelten: Bieten Studien auf Basis von Kausalzusammenhängen eine bessere Vorhersagegenauigkeit für den

TABELLE

Studiendesigns in Abhängigkeit vom wissenschaftlich abgesicherten Vorwissen

Merkmal	RCTs für Stufe 3	Pragmatische Plattform Studien für Stufe 4
Population	Möglichst groß für Korrelationsmessung	Möglichst spezifisch entsprechend der Kausalität
Prospektive Validierung	Intern (efficacy) mit Generalisierung	Intern (efficacy) und extern (effectiveness)
Gesichertes Wissen über die Kausalität	Kein/geringes Wissen über Kausalität mit einem hohen Risiko von Confounding-Effekten	Viel Wissen über biomedizinische Kausalität inklusive relevanter Confounding-Effekte
Umgang mit Vorwissen zu einzelnen Patienten	Vorwissen wird zum Zwecke der Randomisierung und Verblindung ausgeblendet	Vorwissen wird explizit genutzt
Erfolgskritische Kontrollbedingungen	Stabiler standard of care sowie Second- und Thirdline-Therapien mit stabilen Kontrollgruppen über die gesamte Studiendauer	Dynamischer standard of care mit dynamischen (real world) Kontrollarmen über die Zeit
Ergebnis	Gemittelter Behandlungseffekt (average treatment effect)	Präziser Behandlungseffekt (precise treatment effect)

einzelnen Patienten als der aktuelle standard of care, kann darin eine überlegene Evidenz vermutet werden, die prospektiv in der Versorgungsrealität weiter zu belegen ist. Das Ziel muss eine robuste Evidenz mit einer hohen Vorhersagegenauigkeit sein.

Bestünde eine verlässliche Vereinbarung, wann und wie biomedizinische Kausalität bei Zulassungsstudien berücksichtigt werden kann, würde sich die Entwicklungszeit neuer Medikamente deutlich verkürzen, die Durchführungskosten der Studien erheblich sinken und die Vorhersagegenauigkeit der generierten Evidenz präziser werden (9). Der Wirkungsgrad von Medikamenten könnte dramatisch ansteigen, weil es eine Transparenz über die jeweils beste Behandlungsalternative für Ärzte, Patienten und Kostenträger gäbe. Zielgruppen, die von dem jeweiligen Medikament profitieren, könnten präzise beschrieben und der Behandlungserfolg gemessen werden. Die erzeugten Real-World-Daten würden wiederum die Evidenzlage verbessern und dabei helfen, den Wirkungsgrad weiter zu erhöhen. Der erhöhte Wirkungsgrad würde gleichzeitig den Wert der Forschung steigern, im Sinne von mehr Gesundheit je eingesetztem Euro für das Gesundheitswesen.

Ein höherer Wirkungsgrad ist erfolgskritisch, damit Versorgung für alle bezahlbar bleibt und Präzisionsmedizin im Versorgungsalltag ankommt. Dafür brauchen Regulatoren, Wissenschaftler, Ärzte, Pharmaindustrie und Kostenträger ein gemeinsames Verständnis über die Evidenzgenerierung auf Stufe vier. Wir haben das Wissen, die Technologie und die Ressourcen für anwendungsbegleitende Datenerhebung, -sammlung und -verarbeitung auf höchstem Niveau. Mit einem gemeinsamen Verständnis können entsprechende Rahmenbedingungen entwickelt werden, um die Forschungsressourcen besser zu nutzen. So wird aus der vorliegenden fragmentierten, nicht standardisierten und lückenhaften Registerlandschaft eine zukunftsfähige populationsbasierte Forschungslandschaft, die den Wirkungsgrad von Forschung und Versorgung steigert und präzise Medizin für jeden verfügbar macht.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2019; 116 (39): A 1708–12.

Anschrift für die Verfasser:

Tim Rödiger
BrückenKöpfe GmbH
Mohrenstraße 34
10117 Berlin

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit/3919
oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 39/2019, zu:

Klinische Studien

Genauere Evidenz für Präzisionsmedizin notwendig

Randomisierte kontrollierte Studien erfordern den Ausschluss vorliegender Kenntnisse über einzelne Patienten. Mit dem Aufkommen einer immer präziseren Medizin wird daher die Erweiterung der Evidenzhierarchie um eine vierte Stufe notwendig.

Tim Rödiger, Alejandro Cornejo Müller, Jürgen Graalman, Thorsten Schlomm

Literatur

- Schork, N.J. (2015), „Personalized medicine: Time for one-person trials“, *Nature*, Vol. 520 No. 7549, pp. 609–611.
- Windeler, J. and Antes, G., Efficacy und Effectiveness.
- Deaton, A. and Cartwright, N. (2018), „Understanding and misunderstanding randomized controlled trials“, *Social Science & Medicine*, Vol. 210, pp. 2–21.
- Wieseler, B., McGauran, N. and Kaiser, T. (2019), „New drugs: where did we go wrong and what can we do better?“, *BMJ (Clinical research ed.)*, Vol. 366, I4340.
- Horak, P., Klink, B., Heining, C., Gröschel, S., Hutter, B., Fröhlich, M. et al. (2017): Precision oncology based on omics data: The NCT Heidelberg experience. In: *International journal of cancer* 141 (5), S. 877–886. DOI: 10.1002/ijc.30828.
- Mateo, J., Carreira, S., Sandhu, S., Miranda, S., Mossop, H., Perez-Lopez, R., Nava Rodrigues, D., Robinson, D., Omlin, A., Tunariu, N., Boysen, G., Porta, N., Flohr, P., Gillman, A., Figueiredo, I., Paulding, C., Seed, G., Jain, S., Ralph, C., Protheroe, A., Hussain, S., Jones, R., Elliott, T., McGovern, U., Bianchini, D., Goodall, J., Zafei-riou, Z., Williamson, C.T., Ferraldeschi, R., Riisnaes, R., Ebbs, B., Fowler, G., Roda, D., Yuan, W., Wu, Y.-M., Cao, X., Brough, R., Pemberton, H., A'Hern, R., Swain, A., Kunju, L.P., Eeles, R., Attard, G., Lord, C.J., Ashworth, A., Rubin, M.A., Knudsen, K.E., Feng, F.Y., Chinnaiyan, A.M., Hall, E. and Bono, J.S. de (2015), „DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer“, *The New England journal of medicine*, Vol. 373 No. 18, pp. 1697–1708.
- Angus, D.C., Alexander, B.M.; Berry, S., Buxton, M., Lewis, R., Paoloni, M. et al. (2019): Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. In: *Nature Reviews Drug Discovery*. DOI: 10.1038/s41573-019-0034-3.
- <https://urologie.charite.de/forschung/genomprojekt>
- Cornejo Müller, A., Rödiger, T. and Graalman, J. (2019), Können die Preise für neue Medikamente sinken? Das regulatorische Dilemma der Politik. In: *Market Access im Gesundheitswesen*. ISBN 978-3-658-25140-6
- Fisher, R.A. (1951), *The design of experiments*, 6. ed., Oliver and Boyd, Edinburgh u.a.