

## BIOTECH-REPORT

# Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2024



Wirtschaftsdaten Biopharmazeutika und KI als Tool  
in F&E und in der Patient:innenversorgung

Die Boston Consulting Group (BCG) unterstützt führende Akteure aus Wirtschaft und Gesellschaft in partnerschaftlicher Zusammenarbeit dabei, Herausforderungen zu meistern und Chancen zu nutzen. Seit der Gründung 1963 leistet BCG Pionierarbeit im Bereich Unternehmensstrategie. Die Boston Consulting Group hilft Kunden, umfassende Transformationen zu gestalten: Die Beratung ermöglicht komplexe Veränderungen, eröffnet Wachstumschancen, schafft Wettbewerbsvorteile, verbessert die Kunden- und Mitarbeiterzufriedenheit und bewirkt so dauerhafte Verbesserungen des Geschäftsergebnisses.

Nachhaltiger Erfolg erfordert die Kombination aus digitalen und menschlichen Fähigkeiten. Die vielfältigen, internationalen Teams von BCG bringen tiefgreifende Expertise in unterschiedlichen Branchen und Funktionen mit, um Veränderungen anzustoßen. BCG verzahnt führende Managementberatung mit Expertise in Technologie, Digital und Analytics, neuen Geschäftsmodellen und der übergeordneten Sinnfrage für Unternehmen. Sowohl intern als auch bei Kunden setzt BCG auf Gemeinschaft und schafft dadurch Ergebnisse, die Kunden nach vorn bringen. Das Unternehmen mit Büros in mehr als 100 Städten in über 50 Ländern erwirtschaftete weltweit mit 32.000 Mitarbeitenden im Jahr 2023 einen Umsatz von 12,3 Milliarden US-Dollar.

Weitere Informationen: [www.bcg.com](http://www.bcg.com)



Fotos: Einfluss Künstlicher Intelligenz auf die Welt, KI-generiert by Tobias: © AdobeStock #591295517; Concept plexus connection with lines and points background by eobrazy\_pl: © AdobeStock #438770918; DNA molecule spiral. 3D illustration by Sashkin © AdobeStock #134232290; Karte von Deutschland, KI generiert mit DALL-E: © BCG

Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 48 weltweit führenden forschenden Pharma-Unternehmen und über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik.

Die Mitglieder des vfa repräsentieren mehr als zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland rund 102.000 Mitarbeiter:innen. Sie gewährleisten den therapeutischen Fortschritt bei Arzneimitteln und sichern das hohe Niveau der Arzneimitteltherapie. Rund 21.000 ihrer Mitarbeiter:innen sind in Deutschland für die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln tätig. Allein in Deutschland investieren die forschenden Pharma-Unternehmen jährlich 9,6 Milliarden Euro in die Arzneimittelforschung für neue und bessere Medikamente.

BIOTECH-REPORT

# Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2024

Wirtschaftsdaten Biopharmazeutika und KI als Tool  
in F&E und in der Patient:innenversorgung

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

© 2024 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten

JUNI 2024 | BOSTON CONSULTING GROUP • vfa

# Inhalt

Vorwort	3
Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland	5
Einleitung: Künstliche Intelligenz als Tool in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung und in der Patient:innenversorgung	17
Künstliche Intelligenz in der (bio)pharmazeutischen Forschung	29
Künstliche Intelligenz in der klinischen Entwicklung	53
Nutzen von Künstlicher Intelligenz in der Patient:innenversorgung	70
Ausblick und Empfehlungen an die Politik	84
Abkürzungsverzeichnis	88
Die Autoren	90
Quellen	91

Die Beispiele für in Entwicklung befindliche Biopharmazeutika enthalten bestimmte, in die Zukunft gerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen Annahmen und Prognosen beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Im Hinblick auf die exemplarisch erwähnten Biopharmazeutika erhebt diese Studie keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit.

# Vorwort

Der Biotech-Report zur medizinischen Biotechnologie 2024 "Wirtschaftsdaten Biopharmazeutika und KI als Tool in F&E und in der Patient:innenversorgung" beleuchtet die aktuellen Entwicklungen im Branchensegment der Unternehmen, die in Deutschland Biopharmazeutika entwickeln, produzieren oder vertreiben. Zudem gibt er einen ausführlichen Überblick und konkrete Fallbeispiele aus dem zukunftsweisenden Feld der Künstlichen Intelligenz (KI) und deren Auswirkungen auf die (bio)pharmazeutische Forschung und Entwicklung sowie die Patient:innenversorgung.

Die wichtigsten Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie in Deutschland für 2023 auf einen Blick:

- Der Umsatz der Hersteller mit Biopharmazeutika in Deutschland (Apotheken- und Klinikmarkt) erhöhte sich gegenüber 2022 um 8,9 % auf 19,2 Milliarden Euro. Der Anteil dieses Umsatzes am Gesamtpharmamarkt stieg leicht von 32,5 % auf 34,5 %.
- Der Umsatz mit Biosimilars erhöhte sich in diesem Markt gegenüber 2022 um 8 % auf 2,5 Milliarden Euro. Dies entspricht einer jährlichen Wachstumsrate von 53 % für den Zeitraum von 2007 bis 2023.
- Mit 24 neu zugelassenen Biopharmazeutika (inklusive Biosimilars) kamen diese wie im Jahr zuvor auf einen Anteil von 59 % aller Neuzulassungen in der EU.
- Die Pipeline der Firmen der medizinischen Biotechnologie bleibt stabil auf einem hohen Niveau: Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in klinischer Entwicklung erhöhte sich binnen Jahresfrist von 672 auf 674.
- Die Firmen der medizinischen Biotechnologie stellen in Deutschland weiterhin neue Beschäftigte ein. Die Zahl der Beschäftigten in der medizini-

schen Biotechnologie vergrößerte sich um 2,4 % auf gut 51.200 – ein neuerlicher Rekordstand.

Wie dieser Bericht anhand zahlreicher Fallbeispiele unserer Mitgliedsunternehmen verdeutlicht, kann KI neue Diagnostik- und Therapieansätze aufzeigen und das Spektrum potenzieller Wirkstoffkandidaten erweitern und damit enormen Mehrwert schaffen. Sie reduziert die Zahl notwendiger Labortests und verkürzt wesentliche Etappen in der Arzneimittelentwicklung. Für Pharma- und Biotechunternehmen verspricht KI entlang der gesamten Wertschöpfungskette erhebliche Effizienzsteigerungen.

Der Einsatz von KI bedeutet für Patient:innen voraussichtlich eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass passende und gut verträgliche Medikamente entwickelt werden – und das schneller als je zuvor. Diese Beschleunigung hat auch gesellschaftliche Bedeutung, beispielsweise bei künftigen Pandemien. Obwohl die Effekte derzeit noch nicht vollständig quantifizierbar sind, zeigen erste Daten eine positive Tendenz: Wirkstoffe, die mit Hilfe von KI entdeckt wurden, weisen in der Regel ein vielversprechendes Sicherheitsprofil auf. Das Potenzial von KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung wird sich voraussichtlich in den nächsten 10 bis 20 Jahren kontinuierlich entfalten.

Auch in der Patient:innenversorgung zeigt der Einsatz von KI großes Potenzial. Diagnosen können präziser und schneller gestellt werden, was frühzeitigere Behandlungen und höhere Überlebenschancen ermöglicht. KI unterstützt Ärztinnen und Ärzte bei der Erstellung individueller Behandlungspläne und erlaubt kontinuierliches Monitoring und Anpassung in Echtzeit. So wird die Patient:innenversorgung effizienter, präziser und zugänglicher. Der Report wird ergänzt durch Beiträge und Interviews mit Expertinnen und Experten, die das Thema aus unterschiedlichen Blickrichtungen beleuchten.

Um das Potenzial von KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Patient:innenversorgung voll auszuschöpfen, sollte die Politik mehrere Maßnahmen ergreifen. Der Datenschutz sollte mit der Datenverfügbarkeit sorgfältig ausbalanciert werden, um Innovation zu ermöglichen und sensible Daten zu schützen. Klare und präzise Richtlinien zur Verwendung von KI sind erforderlich, die bestehende Regularien in konkrete Anforderungen übersetzen.

Die Förderung der KI-Forschung sollte deutlich ausgebaut werden, einschließlich ausreichender Finanzmittel, Unter-

stützung bei der Schaffung hochwertiger Gesundheitsdatenbanken und Bereitstellung notwendiger Infrastruktur wie nationaler KI-Rechenzentren. Zudem ist die Aus- und Weiterbildung in KI-Berufen entscheidend, mit interdisziplinären Studiengängen, speziellen Weiterbildungsprogrammen und Anreizen für KI-Start-ups.

Diese Maßnahmen sind notwendig, um Deutschlands internationale Wettbewerbsfähigkeit zu sichern und eine führende Rolle in der medizinischen KI-Technologie zu übernehmen, was sowohl der Forschung als auch der Gesellschaft zugutekommt.



**Dr. Matthias Meergans**  
Geschäftsführer Forschung  
und Entwicklung  
Verband Forschender Arznei-  
mittelhersteller e.V. (vfa)



**Dr. Jürgen Lücke**  
Managing Director und Senior Partner  
EMESA Business Development Chair  
Boston Consulting Group

# Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Mit Biopharmazeutika wurde in Deutschland im Jahr 2023 ein Umsatz von rund € 19,2 Mrd. erzielt. Das entspricht einem Wachstum von 8,9 % gegenüber dem Vorjahr. Im selben Zeitraum nahmen die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes um 2,8 % zu. Die steigenden Umsätze für Biopharmazeutika sind wie schon in den Vorjahren auf den hohen medizinischen Bedarf und die vermehrt zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen durch viele zulassungsstarke Jahre für Biopharmazeutika zurückzuführen. Ihr Umsatzanteil am gesamten Pharmamarkt ist dadurch von 32,5 % auf 34,5 % angestiegen (Abbildung 1).

Da Preiserhöhungen für Arzneimittel weiterhin gesetzlich ausgeschlossen sind, belegen diese Zahlen eindrucksvoll die wachsende Bedeutung von Biopharmazeutika für die Versorgung der Patient:innen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz

der Herstellerabschlag für erstattungsfähige Arzneimittel von sieben auf zwölf Prozent angehoben wurde.

Nach wie vor sind Onkologie und Immunologie die beiden umsatzstärksten Bereiche mit einem Marktanteil von 32 % bzw. 28 % (Abbildung 2a), wobei die Onkologie mit +17 % weiterhin überdurchschnittlich wächst. Zusammen mit den Stoffwechselerkrankungen machten die drei größten Anwendungsgebiete fast drei Viertel des biopharmazeutischen Gesamtumsatzes aus.

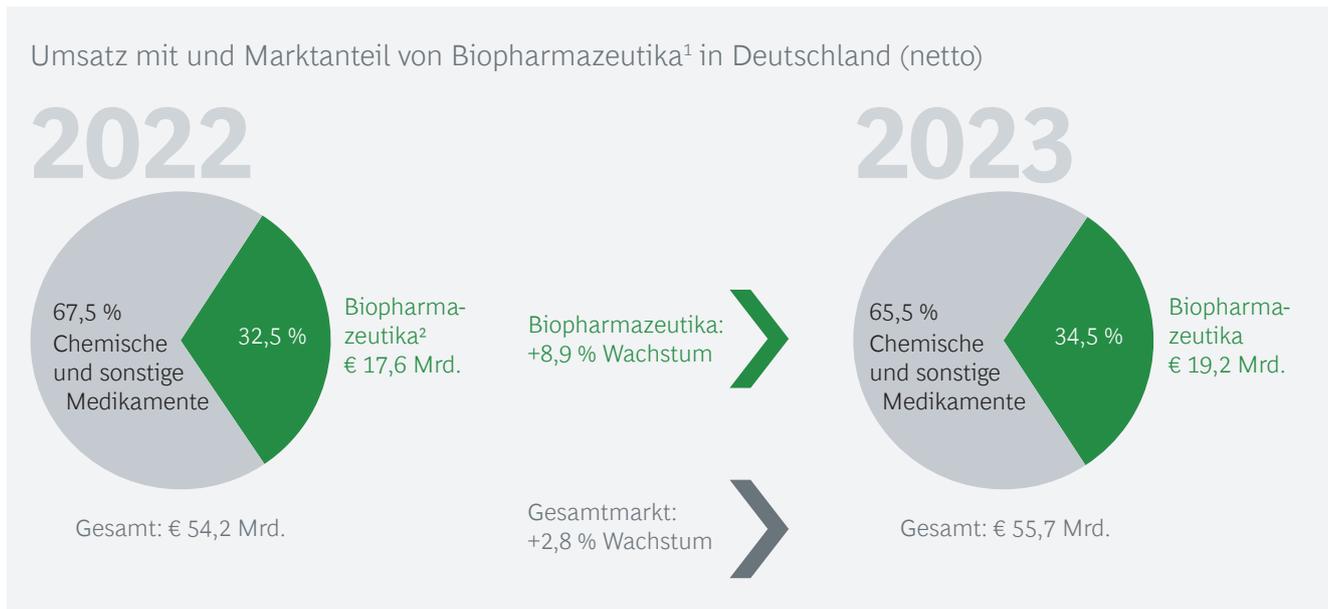
Unter Onkologie sind alle Krebstherapeutika – gegen solide sowie hämatologische Tumore – zusammengefasst. Bei den hämatologischen Erkrankungen werden die nicht-malignen Erkrankungen eingeordnet (z. B. Gerinnungsstörungen). Unter Immunologie werden Biopharmazeutika gegen Autoimmunerkrankheiten außerhalb des Zentralnervensystems (z. B.

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff "Biopharmazeutika" in diesem Report therapeutische Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten deutscher Biotech- und Pharma-Unternehmen jeglicher Größe sowie deutscher Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen analysiert. Umsatzangaben beziehen sich auf den Apotheken- und Klinikmarkt im GKV- und PKV-Segment nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge. Nicht berücksichtigt sind Umsatzminderungen aufgrund individueller Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte im Einzelnen nicht öffentlich sind. Durch diese Rabatte tragen die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen zur finanziellen Solidität des GKV-Systems bei: So summierte sich 2023 das gesamte Rabattvolumen für Arzneimittel (biopharmazeutische und chemisch-synthetisch hergestellte) auf € 15,8 Mrd., davon € 10 Mrd. (+32 %) für die gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge und die aus dem AMNOG-Verfahren resultierenden Abschläge auf den Herstellerpreis plus weitere € 5,8 Mrd. (+4,6 %) für individuell mit den Kassen ausgehandelte Rabatte.

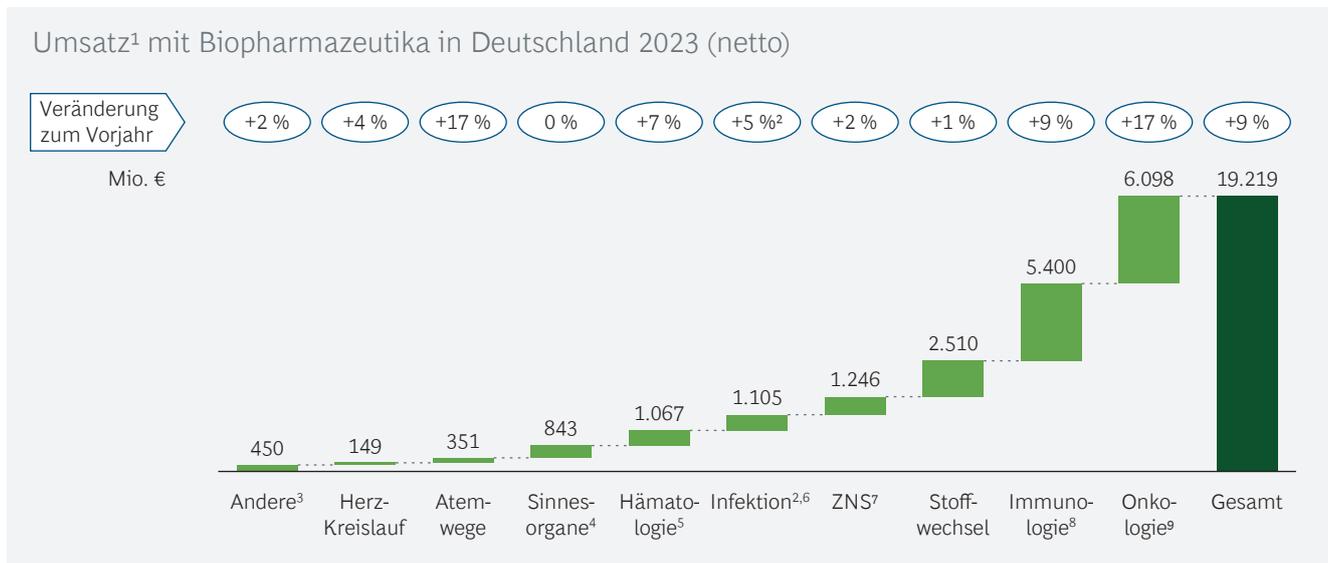
SARS-CoV-2-Impfstoffe sind in den Netto-Gesamtumsätzen des Apotheken- und Krankenhausmarktes für 2023 enthalten. Da sie weiterhin direkt von der Bundesregierung finanziert werden, wurde nur ein symbolischer Preis von € 1 pro Packung angenommen. Aus diesem Grund und auch aufgrund der stark zurückgegangenen Nachfrage ist ihr Beitrag zum Gesamtumsatz sehr gering.

## Abbildung 1 | Biopharmazeutika mit mehr als einem Drittel Marktanteil



<sup>1</sup>Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge <sup>2</sup> Datenbasis im Vergleich zum Vorjahr leicht modifiziert  
**Anmerkung:** Biopharmazeutika = Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden  
**Quelle:** IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

## Abbildung 2 | Onkologie baut Vorsprung aus



<sup>1</sup>Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge <sup>2</sup>Datenbasis im Vergleich zum Vorjahr leicht modifiziert <sup>3</sup>U. a. Osteoporose <sup>4</sup>U. a. Makuladegeneration <sup>5</sup>Ohne hämatologische Onkologie <sup>6</sup>U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe <sup>7</sup>U. a. Spinale Muskelatrophie <sup>8</sup>U. a. TNF- $\alpha$ -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) <sup>9</sup>Inklusive Immunonkologika  
**Quelle:** IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

rheumatoide Arthritis oder Psoriasis) aufgeführt. Biopharmazeutika in der Immunonkologie werden unter Onkologie und solche gegen Multiple Sklerose unter ZNS einsortiert. Diabetes Typ 1 und 2 sowie Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten werden bei Stoffwechsel, Asthma bei den Atemwegserkrankungen und Impfstoffe bei Infektion erfasst.

Bis auf die Sinnesorgane verzeichneten alle Anwendungsgebiete in 2022 ein Umsatzwachstum. Den größten Umsatzanstieg mit +17 % gab es im Bereich Onkologie, wozu insbesondere innovative Antikörpertherapien sowie Zulassungserweiterungen beigetragen haben. Auch in der Immunologie spielen Zulassungserweiterungen eine große Rolle. Im insgesamt zweit-

kleinsten Bereich Atemwege beobachten wir ebenfalls ein starkes Wachstum von +17 %, was im Wesentlichen auf neuartige Asthmamedikamente zurückzuführen ist.

Biopharmazeutika sind inzwischen in vielen Therapiegebieten vertreten. Ihr Umsatzanteil am Gesamtmarkt ist in den letzten zehn Jahren stetig gestiegen und hat im Jahr 2023 zum ersten Mal die Marke von einem Drittel Marktanteil überschritten (2012: 21 %, 2016: 24,8 %, 2021: 31,4 %, 2022: 32,5 %, 2023: 34,5 %). In den drei bedeutendsten Anwendungsgebieten (Onkologie, Immunologie, Stoffwechsel) sowie im Bereich Sinnesorgane lag der Biopharmazeutika-Anteil wie in den Jahren zuvor jeweils deutlich über dem Durchschnitt. Insgesamt variieren jedoch die biopharmazeutischen Umsatzanteile je nach Anwendungsgebiet stark.

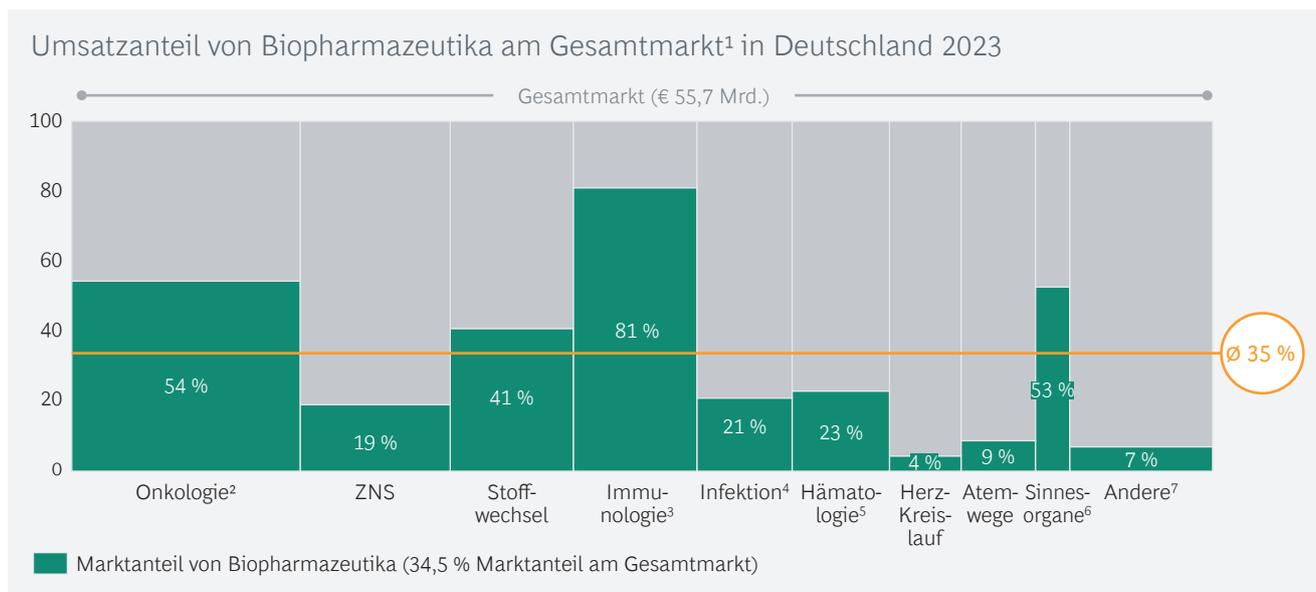
Abbildung 3 zeigt die Bedeutung der Biopharmazeutika in den verschiedenen Anwendungsgebieten. Die x-Achse bildet den Gesamtmarkt (Biopharmazeutika und chemisch-synthetische Moleküle) und seine Umsatzsegmentierung ab. Je höher der Umsatz in einem Anwendungsgebiet, desto größer ist dessen Länge auf der x-Achse; d. h., Onkologie ist das umsatzstärkste Segment, gefolgt von ZNS etc. Auf der y-Achse ist der jeweilige Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtumsatz im entsprechenden

Anwendungsgebiet dargestellt. So entfallen 54 % des Umsatzes in der Onkologie auf Biopharmazeutika, im Bereich Herz-Kreislauf sind es dagegen nur 4 %.

Mit 81 % befindet sich der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie weiterhin auf einem konstant hohen Niveau (2022 und 2021 jeweils 80 %). Dahinter liegt der große Bereich Onkologie, in dem der Biopharmazeutika-Umsatzanteil nochmals deutlich auf jetzt 54 % angestiegen ist (2022: 48 %). Mit geringem Abstand folgt der in absoluten Zahlen gesehen kleinere Bereich Sinnesorgane mit 53 % (2021: 54 %).

Einen geringeren Anteil haben Biopharmazeutika mit 21 % im Bereich Infektion (2022: 25 %) sowie mit 23 % in den Anwendungsbereichen der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) (2022: 22 %) und ZNS mit 19 % (2022: 18 %). Alle anderen Therapiegebiete sowie Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen weisen mit ca. 4 bis 9 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil auf. Somit konnten Biopharmazeutika in sämtlichen Anwendungsgebieten ihren Umsatzanteil im Jahr 2023 weitestgehend halten oder ausbauen – im Bereich Onkologie sogar um +6 Prozentpunkte. Insgesamt erhöht sich der Marktanteil der Biopharmazeutika auf über ein Drittel des Gesamtmarktes.

Abbildung 3 | Biopharmazeutika: Drei Bereiche mit > 50 % Marktanteil



<sup>1</sup>Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge <sup>2</sup>Inklusive Immunonkologika <sup>3</sup>U. a. TNF- $\alpha$ -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) <sup>4</sup>U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe, Datenbasis im Vergleich zum Vorjahr leicht modifiziert <sup>5</sup>Ohne hämatologische Onkologie <sup>6</sup>U. a. Makuladegeneration <sup>7</sup>U. a. Osteoporose  
**Quelle:** IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

## 59 % aller Neuzulassungen sind Biopharmazeutika

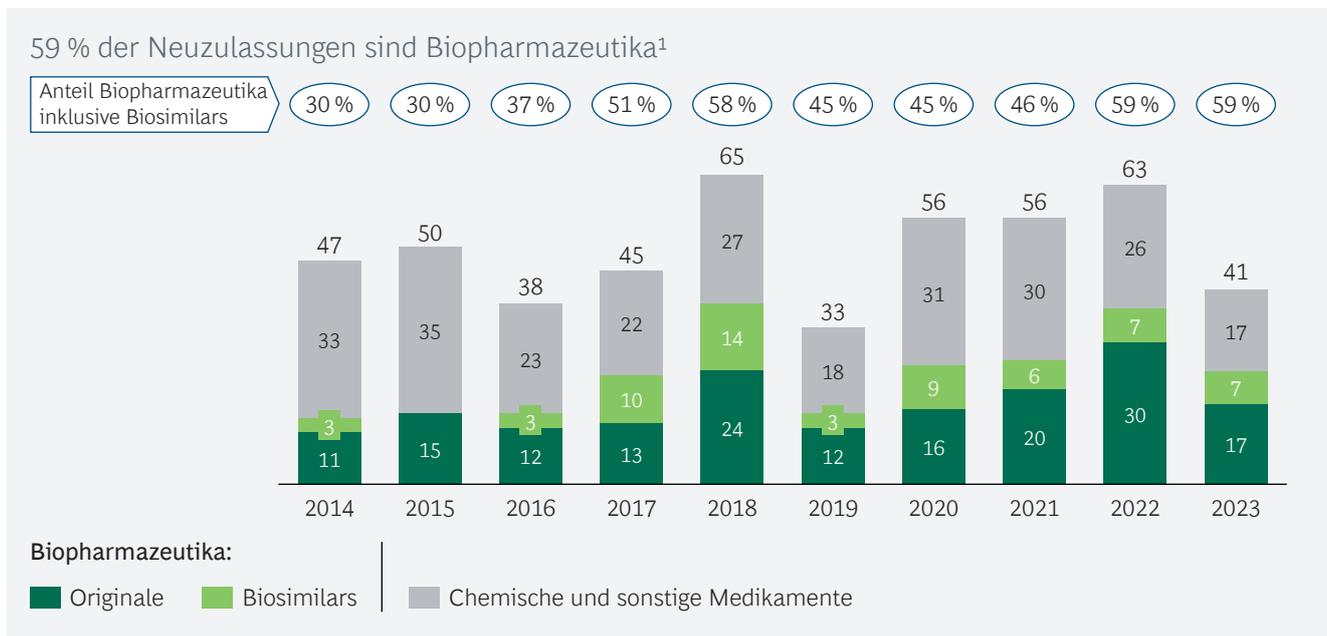
Nach den sehr zulassungsstarken Jahren 2020 bis 2022 wurden im Jahr 2023 mit insgesamt 41 Produkten deutlich weniger Medikamente mit einem neuen Wirkstoff, einem biosimilaren Wirkstoff oder einer neuen Kombination bekannter Wirkstoffe zugelassen. Der Anteil der Biopharmazeutika inklusive Biosimilars ist dabei mit 59 % genauso hoch wie im Vorjahr. Die Anzahl der Original-Biopharmazeutika sinkt mit insgesamt 17 Zulassungen deutlich (Abbildung 4).

Die 24 Neuzulassungen für rekombinante Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und umfassen folgende Produktklassen (Tabelle 1): Rekombinante Antikörper (neun neue plus sechs Biosimilars), vier neue Enzyme, drei neue Impfstoffe, ein weiteres biosimilares Hormon sowie ein ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product; Arzneimittel für neuartige Therapien).

Damit waren Ende 2023 insgesamt 417 Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) für den deutschen Markt zugelassen (Abbildung 5), was einem Zuwachs von 5 % bzw. 19 Produkten gegenüber dem Vorjahr entspricht (24 neue Zulassungen minus fünf Rücknahmen). Bei den Rücknahmen handelt es sich um Zulassungsrücknahmen, d. h. nicht nur um einen Rückzug aus dem Markt.

Den größten Zuwachs gab es analog zu den Vorjahren bei den rekombinanten Antikörpern, die mit 153 Zulassungen mehr als ein Drittel aller zugelassenen Biopharmazeutika ausmachten. Rekombinante Antikörper umfassen neben den "klassischen" Antikörpern auch Derivate, die auf vollständigen Antikörpermolekülen basieren (z. B. Antikörperfusionsproteine), Derivate basierend auf reduzierten Antikörpermolekülen (z. B. Nanobodies) sowie Antikörper-Konjugate (z. B. Antibody-Drug Conjugates, ADC). Zusammen mit den Impfstoffen deckten die Antikörper 57 % aller Zulassungen ab.

Abbildung 4 | 2023: Insgesamt weniger Zulassungen bei weiterhin hohem Biopharmazeutika-Anteil



<sup>1</sup>Neuzulassungen in der EU; neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe inklusive Biosimilars  
 Quelle: EMA; Europäische Kommission; vfa; BCG-Analyse

Tabelle 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und Biosimilars in Deutschland/EU (2023)

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Anmerkung
<b>Rekombinante Antikörper</b>	Elranatamab	Multipl. Myelom	
	Lebrikizumab	Atopische Dermatitis	
	Epcoritamab	Akute myeloische Leukämie	Orphan Drug
	Tislelizumab	Speiseröhrenkrebs	
	Talquetamab	Multipl. Myelom	Orphan Drug
	Glofitamab	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	Orphan Drug
	Ublituximab	Schubförmige Multiple Sklerose	
	Mirikizumab	Colitis ulcerosa	
	Tremelimumab	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; Leberkrebs	
<b>Enzyme</b>	Pegzilarginase	Hyperargininämie	Orphan Drug
	Crisantaspase	Akute lymphatische Leukämie und lymphoblastische Lymphome	
	Pegunigalsidase alfa	Morbus Fabry	
	Cipaglucosidase alfa	Morbus Pompe	
<b>ATMPs<sup>1</sup></b>	Etranacogen Dezaparvec	Hämophilie B	Orphan Drug
<b>Impfstoffe</b>	RSV-Impfstoff	Prävention von RSV-bedingten Atemwegserkrankungen	
	RSV-Impfstoff	Prävention von RSV-bedingten Erkrankungen der unteren Atemwege	
	COVID-19-Impfstoff	Prävention von COVID-19-Infektionen	
<b>Biosimilars</b>	2x Eculizumab	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	Orphan Drug
	Trastuzumab	Brustkrebs	
	Natalizumab	Multiple Sklerose	
	Aflibercept	Altersabhängige Makuladegeneration	
	Tocilizumab	Rheumatoide Arthritis	
	Teriparatid	Osteoporose	

<sup>1</sup>ATMPs = Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)

Quelle: vfa

## Abbildung 5 | Starker Zuwachs an neuen Produkten



<sup>1</sup>Inklusive Biosimilars <sup>2</sup>Inklusive Antikörperderivaten <sup>3</sup>Biotechnologisch oder gentechnisch hergestellt, inklusive der mRNA-Impfstoffe

Anmerkung: Stichtag 31.12.2023

Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

## Weiterhin hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

Wie in den Vorjahren wurde im Rahmen dieser Studie auch die klinische Entwicklungspipeline von Phase I bis zum Zulassungsverfahren für neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch in keiner Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe analysiert.

Das Ergebnis: Die biopharmazeutische Pipeline hat sich seit 2005 weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 674 Ende 2023 (Abbildung 6, links).

Die Stabilisierung auf hohem Niveau setzt sich damit fort (2023: +0,3 %, 2022: +0,4 %). Insgesamt werden in etwa so viele Projekte beendet (durch Zulassung oder Abbruch), wie neue hinzukommen. Während die Zahl der Phase-I-Projekte um 5,7 % zurückging, stieg die der Phase-II-Projekte deutlich um 6,2 % an.

Ungeachtet dieser Schwankungen stehen die absoluten Zahlen weiterhin für sehr hohe und kontinuierliche Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline.

Die Wirkstoffgruppe der rekombinanten Antikörper stellt wie auch in den Vorjahren mit 65 % (2022: 65 %) den größten Anteil an Entwicklungskandidaten (437 von 674 Projekten), was erneut ihre

Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie unterstreicht (Abbildung 6, rechts).

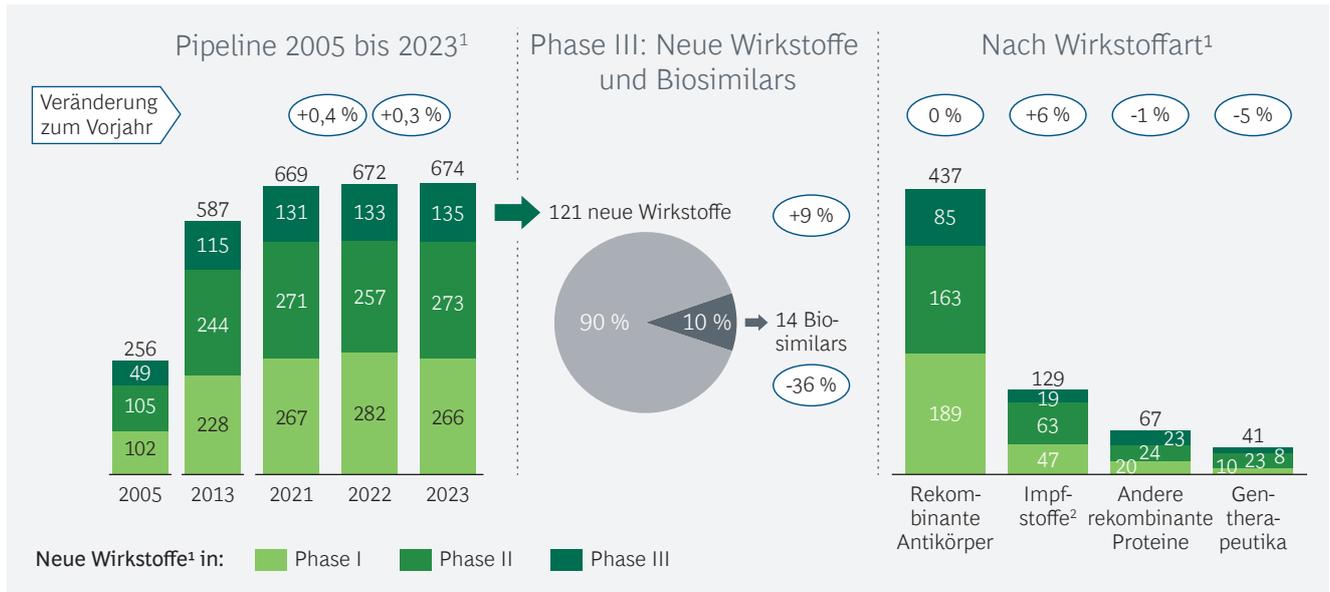
Erfasst werden auch hier ausschließlich neue Antikörpermoleküle, d. h. keine, die bereits zugelassen sind und in einer weiteren Indikation geprüft werden. Die Gruppe der Impfstoffe verbuchte im Jahr 2023 mit +6 % das größte Wachstum. Im Vergleich zu den Vorjahren investierten die Firmen neben Corona-Impfstoff-Entwicklungen wieder mehr in andere Impfstoffprojekte, z. B. gegen RSV (Respiratorisches Synzytial-Virus) oder Influenza. Bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" (diese umfassen z. B. Enzyme und Insuline) sowie bei Gentherapeutika zeigte sich ein leichter Rückgang um -1 % bzw. -5 %.

Im Gegensatz zu 2022 ging die Zahl der Biosimilar-Entwicklungskandidaten in Phase III zurück (-36 %) (Abbildung 6, Mitte).

Damit stellten sie 10 % der Biopharmazeutika-Kandidaten in dieser Phase. Insgesamt lag der Schwerpunkt der Entwicklungsaktivitäten der Pharma- und Biotech-Unternehmen aber weiterhin deutlich auf den Neuentwicklungen von Biopharmazeutika.

Manche Wirkstoffe werden in mehr als einem Anwendungsgebiet klinisch geprüft (Abbildung 7), sodass die hier ermittelte Summe höher ist als die Gesamtzahl der Entwicklungsprojekte in Abbildung 6 (674 Projekte in Abbildung 6 vs. 747 Projekte in Abbildung 7).

Abbildung 6 | Antikörper dominieren die Pipeline



<sup>1</sup>Zahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase; analysiert wurden neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch in keiner Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe <sup>2</sup>Biotechnologisch oder gentechnisch hergestellt

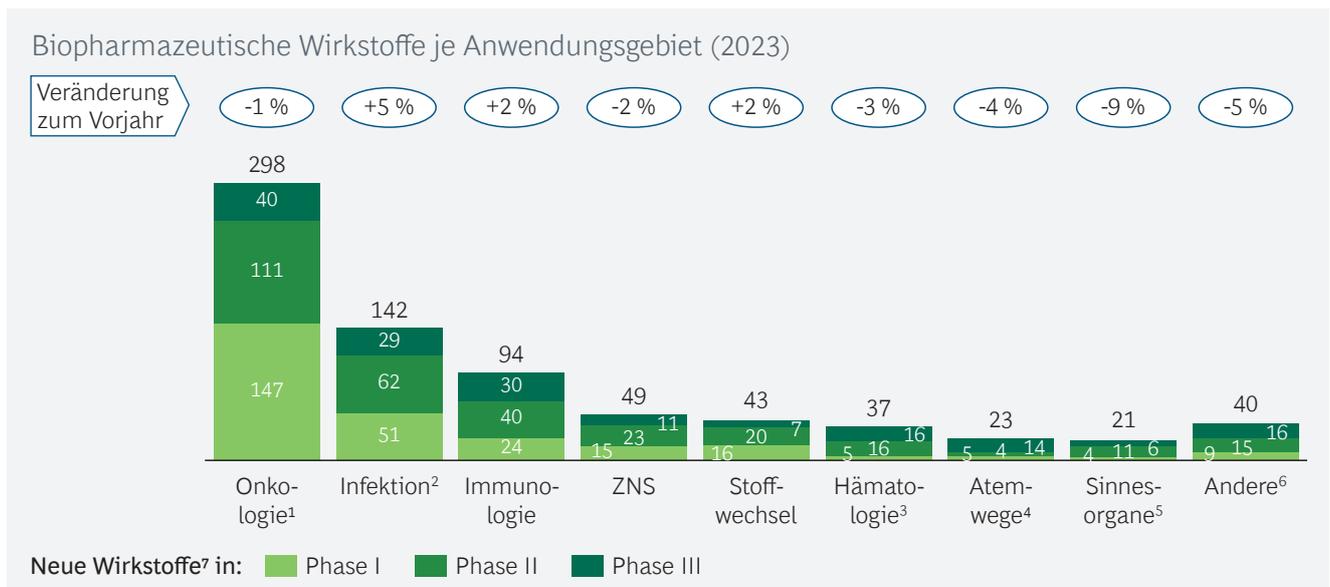
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

Quelle: EvaluatePharma; Cyteline's Pharamaprojects Pipeline Service, Jan 2024; vfa; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf den onkologischen Projekten, zu denen 40 % (298, -1 % gegenüber 2022) aller Entwicklungskandidaten gehören. Der Bereich Prävention und Therapie von Infektionen konnte den im Jahr 2020 zum ersten Mal errungenen zweiten Platz

mit 142 Projekten (+5 %) gegenüber der Immunologie weiter ausbauen. Zusammengefasst stellen die drei größten Bereiche (Onkologie, Infektion, Immunologie) rund 71 % aller Entwicklungsprojekte mit neuen oder biosimilaren Wirkstoffen (Abbildung 7).

Abbildung 7 | Onkologie bleibt Entwicklungsschwerpunkt



<sup>1</sup>Inklusive Immunonkologika <sup>2</sup>Inklusive biotechnologisch oder gentechnisch hergestellter Impfstoffe <sup>3</sup>U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika, ohne hämatologische Onkologie <sup>4</sup>U. a. Asthma, ohne infektiöse Atemwegserkrankungen <sup>5</sup>Augen- und Ohrenerkrankungen <sup>6</sup>U. a. Wirkstoffe gegen Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf

Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: Manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Anwendungsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

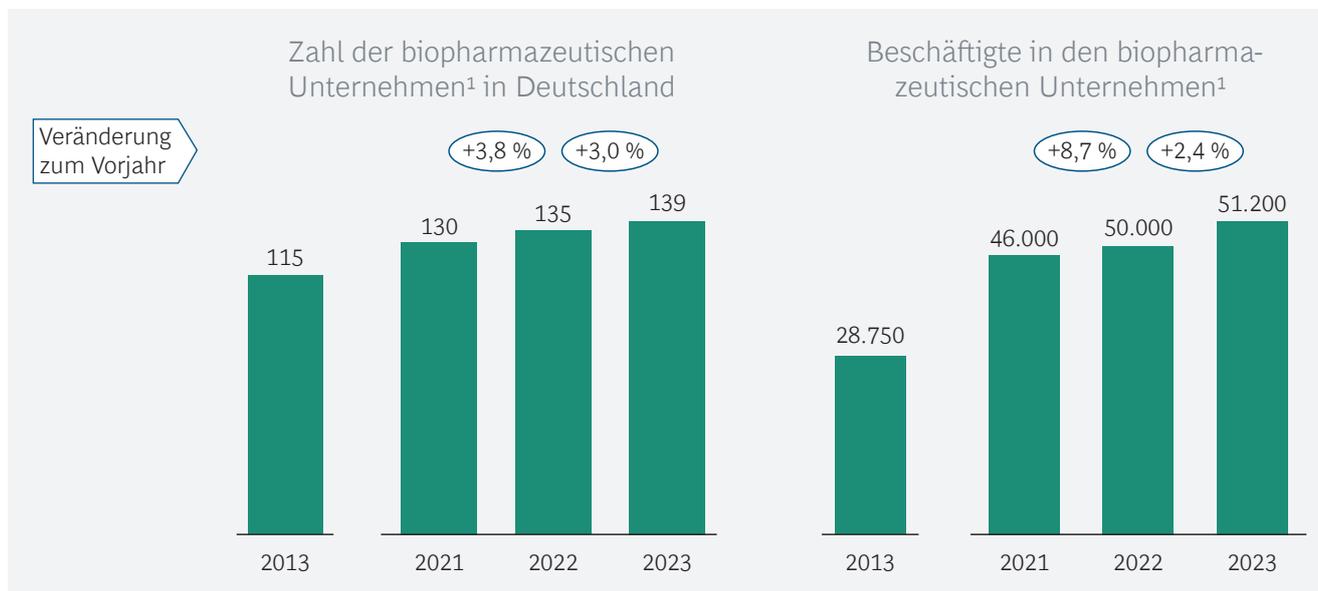
Quelle: EvaluatePharma; Cyteline's Pharamaprojects Pipeline Service, Jan 2024; vfa; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

## Zahl der Beschäftigten wächst weiter

In Deutschland waren 2023 in der medizinischen Biotechnologie insgesamt 139 Unternehmen tätig, die eigene Medikamente entwickeln und teilweise auch vermarkten – ein Anstieg um 3 % gegenüber dem Vorjahr (2022: 135).

Die Zahl der Beschäftigten wuchs um 2,4 % auf ca. 51.200 – ein Plus von ca. 1.200 Mitarbeiter:innen im Vergleich zum Vorjahr. Der bereits über mehrere Jahre anhaltende positive Beschäftigungstrend setzt sich somit fort, wenn auch etwas langsamer als im Jahr 2022 (Abbildung 8).

Abbildung 8 | Zahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie weiter auf hohem Niveau



<sup>1</sup>Unternehmen mit Produkten am Markt und/oder Arzneimittelentwicklung  
Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; BCG-Analyse

## Zehn-Jahres-Vergleich zeigt wachsende Bedeutung der Branche

Der Zehn-Jahres-Vergleich ausgewählter Wirtschaftsdaten für die Jahre 2013 und 2023 macht die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Patient:innen und den Standort Deutschland gleichermaßen deutlich (Abbildung 9):

Die Zahl der Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) wuchs von 215 auf 417.

Ebenfalls signifikant, nämlich um 15 % – von 587 auf 674 –, konnte die Biopharmazeutika-Pipeline (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) ausgeweitet werden.

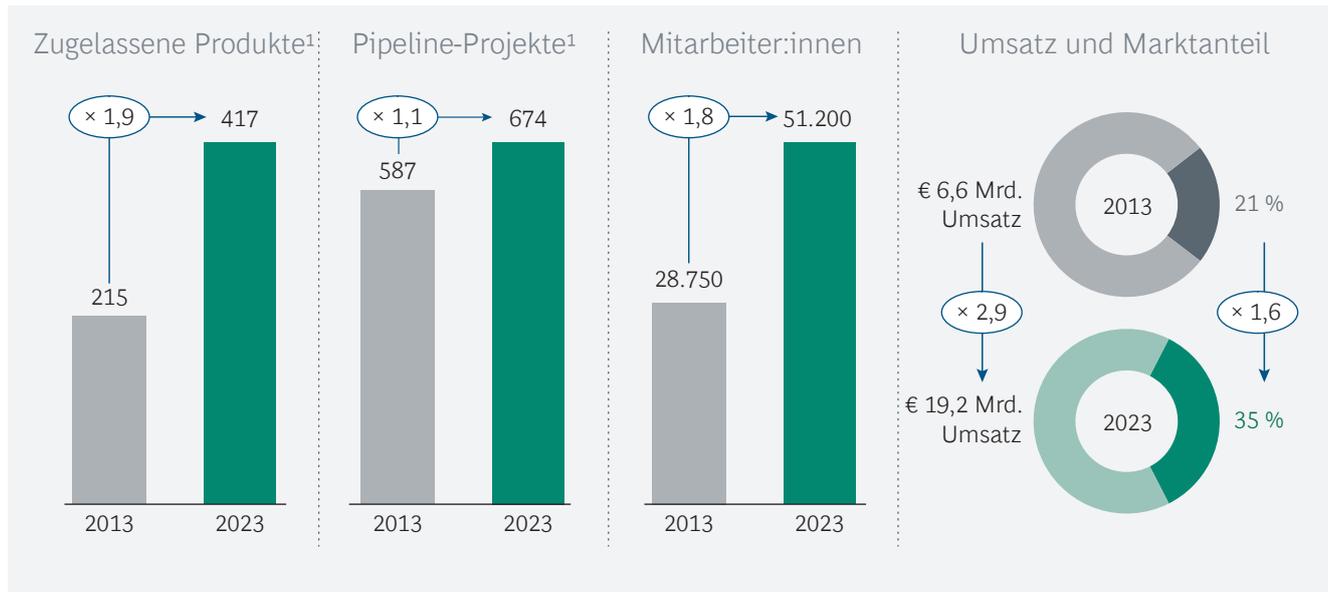
Die Umsätze mit Biopharmazeutika in Deutschland haben sich von € 6,6 Mrd. auf € 19,2 Mrd. verdreifacht, während sich der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtmarkt von 21 % auf 35 % vergrößerte – das ist ein Anstieg um 61 %.

Die Zahl der Beschäftigten in den biopharmazeutischen Unternehmen in Deutschland mit eigenen Produkten am Markt oder in der Entwicklung wuchs um 78 % von 28.750 auf rund 51.200 Mitarbeiter:innen.

Diese Zahlen belegen: Biopharmazeutika sind medizinisch wie kommerziell eine Erfolgsgeschichte.

Die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie sind somit nicht nur wirtschaftlich erfolgreich, sondern zudem auch ein Motor für den Fortschritt. Angesichts der langen

Abbildung 9 | 10-Jahres-Vergleich: Positive Entwicklung setzt sich fort



<sup>1</sup>Inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe  
Quelle: BCG-Analyse

Dauer und der hohen Kosten für die Entwicklung dieser Medikamente sind verlässliche Rahmenbedingungen und ein innovationsfreundliches Umfeld essenzielle Voraussetzungen für Investitionen, Forschung und Fortschritt.

## Die Entwicklung von Biosimilars im deutschen Markt

Mit Ablauf des Patentschutzes von Biopharmazeutika können Biosimilars auf den Markt kommen, die ähnlich (similar) zum Referenzprodukt sind und keine klinisch relevanten Unterschiede in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zum Referenzprodukt aufweisen.

Im Jahr 2006 wurde das erste Biosimilar in der EU zugelassen – Somatotropin zur Behandlung von Wachstumsstörungen. Seitdem sind viele weitere dazugekommen. Ihr Gesamtumsatz nimmt seit 2007 jedes Jahr zweistellig mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 53 % zu. Im Jahr 2023 erzielten die Biosimilars am deutschen Markt einen Umsatz von € 2.500 Mio. (+8 %) (Abbildung 10; 2022: € 2.324 Mio.).

Wo Biosimilars in Konkurrenz zu Originalen stehen (biosimilarfähiger Markt), erreichen sie im Schnitt

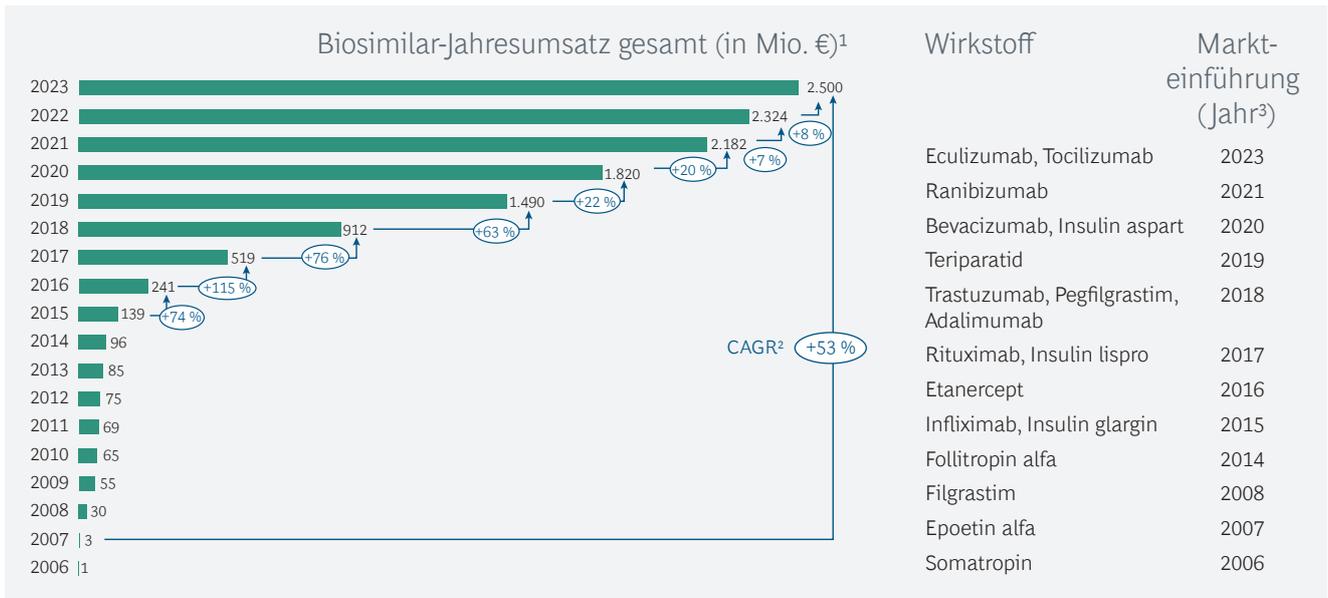
inzwischen einen Umsatzanteil von 67 % (Abbildung 11; 2022: 64 %). Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich auch die Anbieter von Originalpräparaten dem Wettbewerb stellen: So schließen sie beispielsweise entsprechende Rabattverträge mit den Krankenkassen ab.

Die vergangenen Jahre haben gezeigt, dass Biosimilars bereits im ersten Jahr nach ihrer Einführung in Deutschland Marktanteile von bis zu 80 % gewinnen (Abbildung 12).

Und im Anschluss wächst ihr Marktanteil weiter: z. B. auf 95 % für Bevacizumab, 94 % für Rituximab, 93 % für Infliximab und 90 % für Trastuzumab (Stand: Ende 2023). Diese Zahlen bestätigen: Der Wettbewerb funktioniert sowohl im Hinblick auf das Tempo der Marktdurchdringung der Biosimilars als auch im Hinblick auf ihre aktuellen Verordnungsanteile.

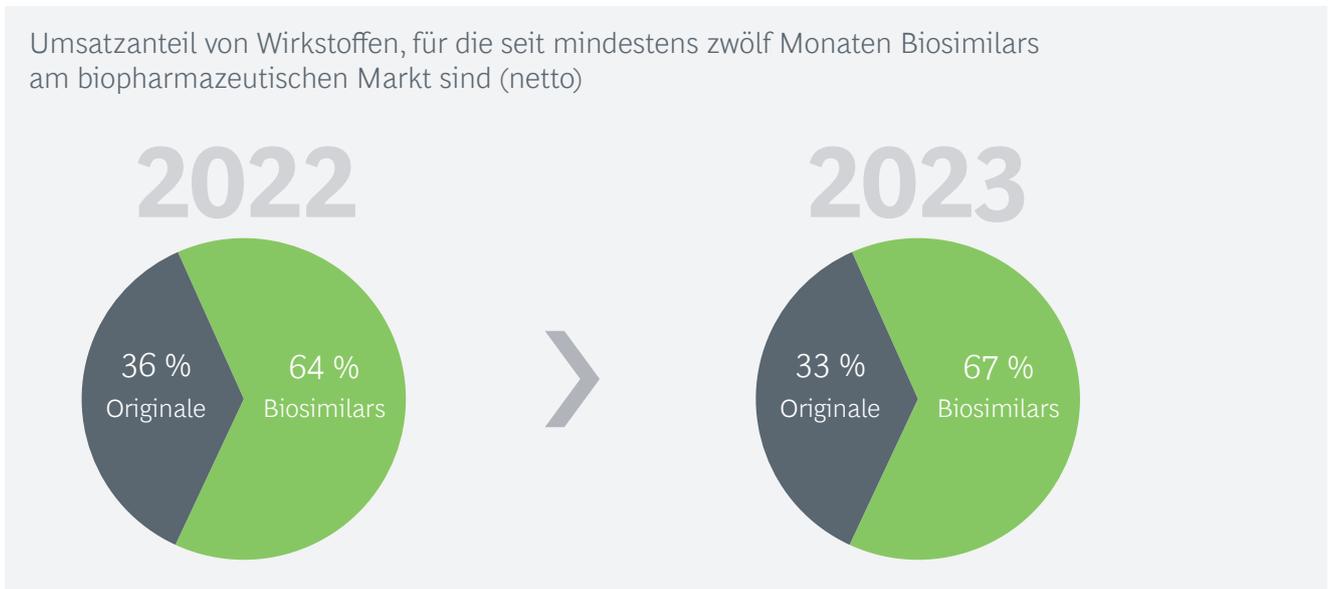
Die Marktdurchdringung von Biosimilars ist dabei von vielen Faktoren abhängig, darunter von der Höhe des Preisunterschieds zum Originalpräparat – dessen Hersteller ebenso preislich auf den Wettbewerb reagieren kann – und der Zahl der verfügbaren biosimilaren Produkte. Für alle gilt gleichermaßen, dass eine sachliche und aktuelle Information von Ärztinnen und Ärzten sowie Patient:innen für die Akzeptanz der Produkte entscheidend ist.

Abbildung 10 | Biosimilar-Umsätze wachsen weiter einseitig



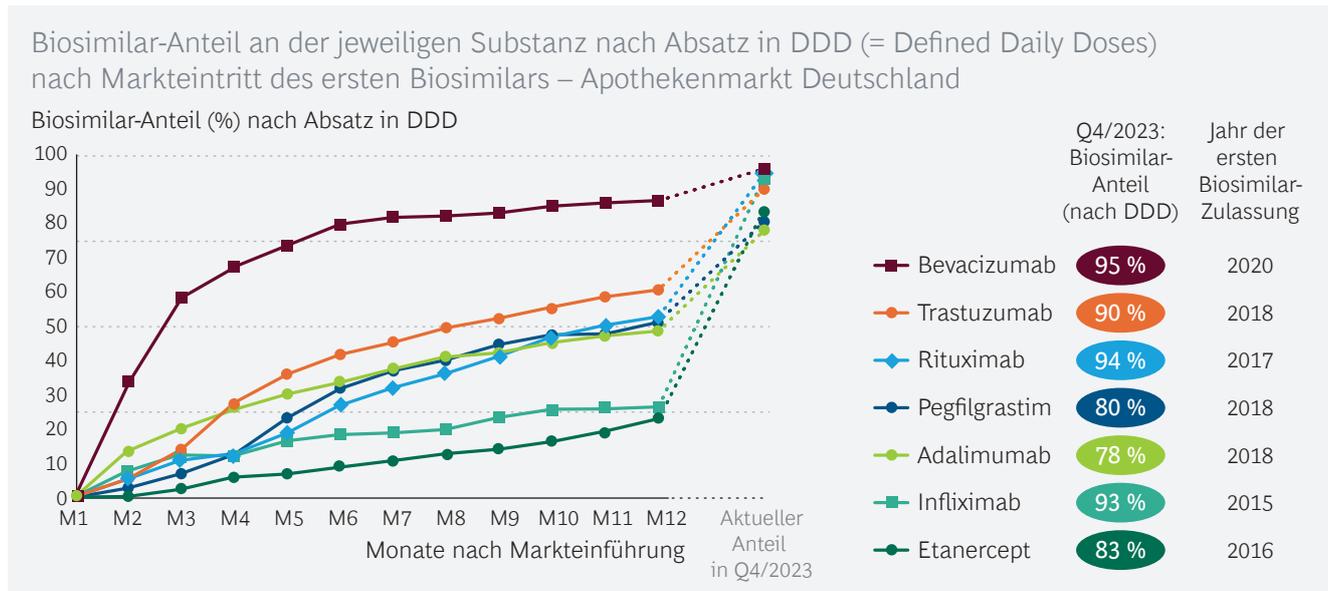
<sup>1</sup>IQVIA™ Dataview® Arzneimittelverbrauch (AMV); Gesamtmarkt: Klinikdaten: Umsatz in Euro zu bewerteten Klinikpreisen; Apothekenmarkt: Umsatz in Euro nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen ohne Berücksichtigung von Abschlägen und Einsparungen aus Rabattverträgen; ohne niedermolekulare Heparine  
<sup>2</sup>CAGR = Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate) <sup>3</sup>Angegeben ist das Jahr der Markteinführung des ersten Biosimilars dieses Wirkstoffs  
**Quelle:** IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

Abbildung 11 | Biosimilarfähiger Markt: Biosimilar-Anteil steigt weiter



**Anmerkung:** Umsatz in Euro nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen im niedergelassenen Bereich (Erstattungsbetrag für AMNOG-Produkte und Listenpreis für übrige Produkte) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge im GKV- und PKV-Markt, ohne Einsparungen aus Rabattverträgen nach § 130a SGB V; gemessen an den aktuell 16 Substanzen, die bereits über zwölf Monate am Markt verfügbar sind; ohne niedermolekulare Heparine  
**Quelle:** IQVIA™ PharmaScope®; BCG-Analyse

## Abbildung 12 | Der Wettbewerb funktioniert: Biosimilars mit schnellem Uptake und hohen Verordnungsanteilen



Quelle: IQVIA™ PharmaScope®, Apothekenmarkt in DDD = Defined Daily Doses, Stand Dezember 2023

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Biosimilars in Deutschland ein sehr starkes Wachstum aufweisen und bereits im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung signifikante Marktanteile gewinnen.

Die wettbewerbliche Dynamik biopharmazeutischer Therapieoptionen ist längst in vollem Gang und trägt zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen bei.

# ERFOLGSGESCHICHTE BIOPHARMAZEUTIKA IN DEUTSCHLAND IM JAHR 2023



19,2 Milliarden Euro Umsatz mit Biopharmazeutika – entspricht mehr als einem Drittel Marktanteil



Onkologie und Immunologie: die beiden umsatzstärksten Bereiche mit einem Marktanteil von 32 % bzw. 28 %



17 Original-Biopharmazeutika in 2023 – entspricht 59 % aller Neuzulassungen



Gut gefüllte Pipeline: 674 klinische Entwicklungskandidaten, knapp 2/3 davon rekombinante Antikörper



Biosimilars mit schnellem Wachstum – im ersten Jahr bis zu 80 % Marktanteil



51.200 Beschäftigte in der medizinischen Biotechnologie: ein neuer Höchststand – 2,4 % mehr als im Vorjahr

# Einleitung: Künstliche Intelligenz als Tool in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung und in der Patient:innenversorgung

Künstliche Intelligenz (KI) hat längst Einzug in unser tägliches Leben gehalten und ist zu einem integralen Bestandteil unserer modernen Gesellschaft geworden. Über Fachgrenzen hinaus bekannt sind ChatGPT, Claude, Grok, Midjourney oder DALL-E. Diese KI-Modelle haben die Fähigkeit, Texte zu generieren oder Bilder zu erzeugen, die oft von menschlichen Schöpfungen kaum zu unterscheiden sind. In Abbildung 2.1 sind unterschiedliche Versionen für das Cover des diesjährigen Biotech-Reports zu sehen. Einige dieser Varianten wurden nicht von einem Menschen, sondern von DALL-E kreiert. Können Sie erkennen, welche das sind?

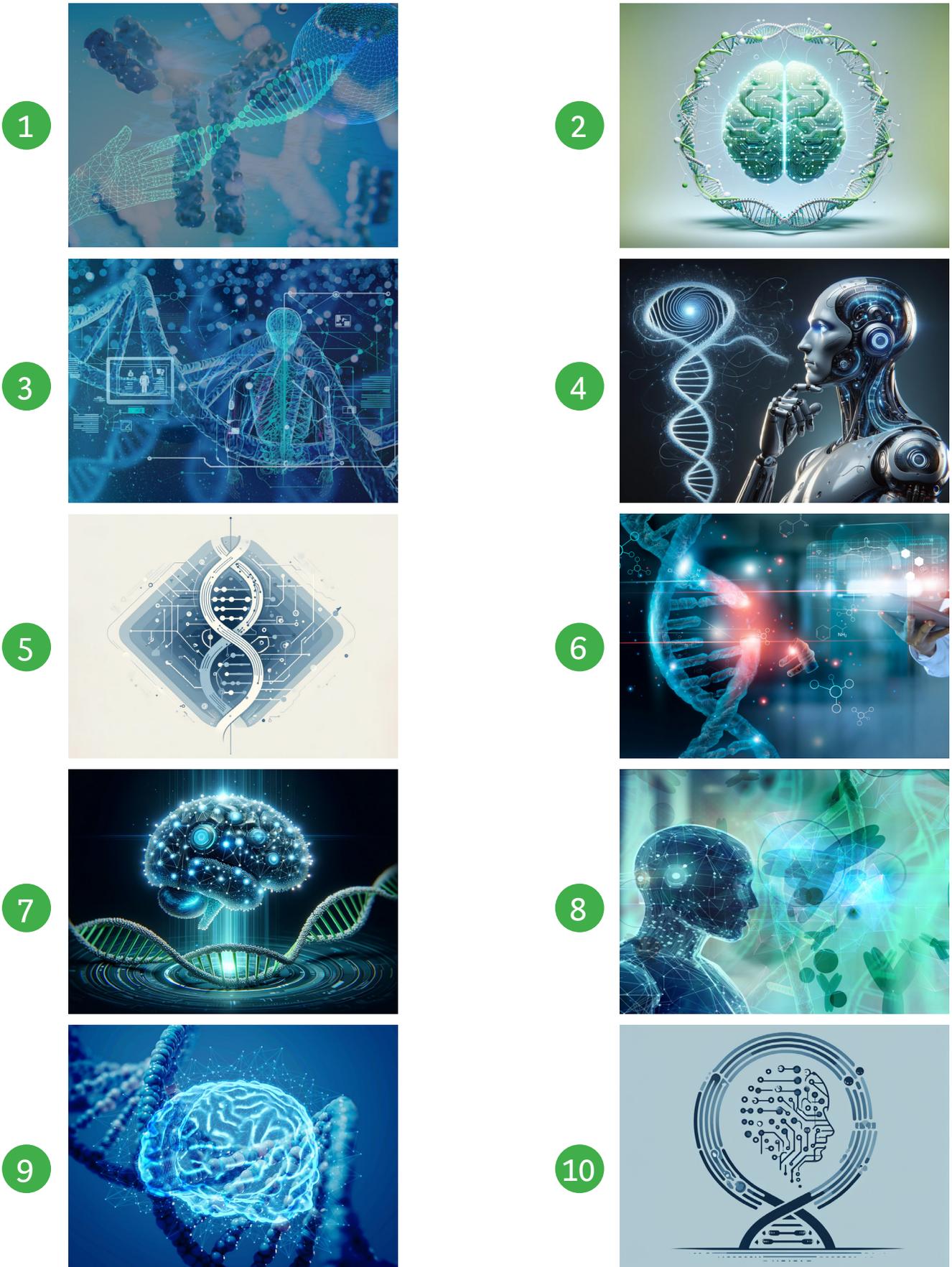
Die Präsenz von KI beschränkt sich jedoch nicht auf solche augenfälligen Anwendungen, vielmehr durchdringt sie nahezu alle Bereiche unseres Alltags. Beispiel Smartphones: Diese kleinen, leistungsstarken Computer sind längst weit mehr als reine Kommunikationsmittel und Spielekonsolen. Die in die Geräte integrierten virtuellen Assistenten wie Siri oder Google Assistant setzen KI-basierte Spracherkennungsalgorithmen ein, um unsere Anfragen zu verstehen und darauf zu reagieren. Dabei lernen sie kontinuierlich hinzu und adaptieren sich an unsere individuellen Bedürfnisse. Die neueste Smartphone-Generation bietet sogar die Möglichkeit der simultanen Sprachübersetzung mittels KI – noch vor ein paar Jahren hätte das nach Science-Fiction geklungen.

Die KI revolutioniert auch die Art und Weise, wie wir Fotos und Videos aufnehmen. Moderne Smartphone-Kameras nutzen KI-basierte Bildverarbeitung, um die Qualität unserer Aufnahmen zu verbessern. Dies beinhaltet Funktionen wie automatische Bildstabilisierung, Gesichtserkennung und die Fähigkeit, den Hintergrund von Porträts auf professionelle Weise

zu verändern. Dadurch sind wir in der Lage, beeindruckende Fotos und Videos zu erstellen, ohne über umfangreiche fotografische Kenntnisse zu verfügen: Mit der Unterstützung durch KI wird der Laie zum Halbprofi.

Eine weniger offensichtliche, aber dennoch bedeutende Anwendung von KI findet sich auch in den sozialen Medien. Plattformen wie TikTok oder Spotify analysieren unser Verhalten und ermitteln unsere Vorlieben mittels KI-Algorithmen, um personalisierte Inhalte und Anzeigen bereitzustellen, die auf unsere individuellen Interessen zugeschnitten sind. Ebenso basieren viele Spamfilter auf KI.

Künstliche Intelligenz ist jedoch nicht nur in unserem täglichen Leben allgegenwärtig – auch in die (bio)pharmazeutische Forschung und Entwicklung hat sie Einzug gehalten und schafft dort Nutzen für Patient:innen und die Gesellschaft als Ganzes, indem sie es ermöglicht, komplexe biomedizinische Daten effizient zu analysieren, Muster zu erkennen und die Entdeckung sowie Entwicklung neuer, innovativer Medikamente zu beschleunigen. So setzen bereits fast alle vfa-Mitgliedsfirmen direkt oder über Partnerschaften KI in der Forschung, Entwicklung oder Patient:innenversorgung ein. Doch bevor auf das Schwerpunktthema des diesjährigen Berichts, die Anwendung von KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung sowie deren Einfluss auf die Diagnose und Therapie von Patient:innen, näher eingegangen wird, widmet sich dieses Kapitel den grundlegenden Fragen, was Künstliche Intelligenz eigentlich ist und wie die generellen Rahmenbedingungen für KI hinsichtlich Förderung, Regulierung und ethischer Aspekte auf nationaler und EU-Ebene aussehen.



Quelle: DALL-E; BCG

Auflösung letzte Seite

## Was versteht man unter Künstlicher Intelligenz, und wo liegen ihre Grenzen?

KI bezieht sich auf die Fähigkeit von Maschinen oder Computern, Aufgaben auszuführen, die normalerweise menschliche Intelligenz erfordern würden. Bei diesen Aufgaben kann es sich um Spracherkennung, Bilderkennung, Übersetzung, Entscheidungsfindung und vieles mehr handeln, und das in verschiedenen Bereichen und Branchen.

Innerhalb des Feldes der Künstlichen Intelligenz existiert eine Reihe von Unterkategorien, von denen Machine Learning (maschinelles Lernen, ML) eine der bekanntesten ist.<sup>1</sup> Fast alle gegenwärtig benutzten KI-Applikationen beruhen auf ML, und wenn wir in diesem Bericht über KI sprechen, so bezieht sich dies primär auf diese Technologie. ML umfasst Algorithmen und Techniken, die es einem System ermöglichen, mittels Training Muster in Daten zu erkennen bzw. aus Daten zu lernen und seine Leistung durch Training im Laufe der Zeit zu verbessern. So kann man ein System beispielsweise trainieren, indem man ihm Bilder unterschiedlicher Dreiecke und Vierecke zeigt und dem System mitteilt, um welche geometrische Form es sich auf dem entsprechenden Bild handelt. Das System "extrahiert" selbstständig durch das Training, was ein Dreieck von einem Viereck unterscheidet. Zeigt man dem System nach dem Training nun ein Bild eines Dreiecks oder Vierecks, das nicht Teil des Trainingssets war, so nimmt das System basierend auf seinem Training ("Wissen") eine Kategorisierung in Dreieck oder Viereck vor. Es handelt sich also bei Machine Learning grundsätzlich um einen Lernprozess (Training) mit anschließendem Anwenden des Gelernten. Im Unterschied dazu würde man beim "traditionellen" Programmieren dem System die Regeln dafür, was ein Dreieck oder Viereck ausmacht, selbst vorgeben – d. h., wenn die geometrische Form drei Ecken und drei Seiten hat, dann ist es ein Dreieck; hat sie vier Ecken und vier Seiten, handelt es sich um ein Viereck. Dies setzt jedoch voraus, dass der Mensch die Regeln selbst kennt und in einen Programmiercode umzusetzen vermag. Für einfache geometrische Formen ist dies sicherlich noch möglich, bereits bei der Unterscheidung verschiedener Tiere wird es jedoch weit komplexer. So wäre es schon eine signifikante Herausforderung, die Regeln dafür festzulegen, woran man einen Hund bzw. eine Katze erkennt. Beim Deep Learning, einer Weiterentwicklung des Machine Learning, ist eine Festlegung von Regeln *a priori* nicht mehr notwendig – das System würde sich die Regeln (in Form von Gewichtungen) beim Training anhand von Bildern unterschiedlicher Hunde und Katzen selbst erarbeiten, es würde eigen-

ständig erlernen, was einen Hund und was eine Katze ausmacht und wie sich die beiden voneinander unterscheiden. Vielleicht wäre es sogar für einen Menschen möglich – wenn auch extrem aufwendig –, die Regeln zur Kategorisierung in Hund und Katze zu definieren. Wenn wir aber die Vorhersage der dreidimensionalen Struktur von Proteinen betrachten, dann ist es nahezu undenkbar, dafür exakte Regeln festzulegen. Wissenschaftler:innen mussten daher die dreidimensionale Struktur von Proteinen bisher experimentell mit extrem hohem Zeit- und Kostenaufwand zum Beispiel mittels Kristallografie und Röntgenstrukturanalyse ermitteln. Heute sagt die KI-Anwendung AlphaFold3 die dreidimensionale Struktur eines Proteins basierend auf dessen Aminosäuresequenz mit hoher Treffsicherheit voraus. Trainiert wurde sie anhand von ca. 100.000 Einträgen in der Protein Data Bank (PDB). Die öffentlich zugängliche PDB enthält Textdateien, welche die dreidimensionale Struktur von Proteinen beschreiben, deren Struktur experimentell ermittelt wurde. Mittlerweile umfasst sie mehr als 200 Millionen Einträge.

Generell ist die Verwendung des Begriffs "Machine Learning" eine treffendere Beschreibung für die gegenwärtigen KI-Systeme als "Künstliche Intelligenz", da Intelligenz landläufig mit "Selbstbewusstsein" oder "kreativem Genie" assoziiert wird, Eigenschaften, über welche die gegenwärtigen KI-Modelle (noch) nicht verfügen – sie können lediglich Daten verarbeiten, Muster erkennen und, basierend auf dem Gelernten, Aufgaben lösen. So kann DALL-E zwar ein impressionistisches Bild erstellen (da es mit impressionistischen Bildern trainiert wurde), die Anwendung könnte aber nicht eine vollständig neue Kunstrichtung das Licht der Welt erblicken lassen, d. h., sie würde nicht plötzlich surrealistische Bilder entwerfen, solange sie nicht anhand von surrealistischen Bildern trainiert worden wäre. Solche kreativen Prozesse sind aktuell noch die abschließliche Domäne menschlicher Schaffenskraft.

## Voraussetzungen für die effektive Nutzung Künstlicher Intelligenz

Für die sinnvolle Nutzung von Künstlicher Intelligenz bedarf es einer Reihe von Ressourcen und Infrastrukturen. Rechenkapazität ist hierbei von zentraler Bedeutung, da die heutigen KI-Modelle hohe Rechenleistung benötigen. Um diese Anforderung zu erfüllen, wird spezialisierte Hardware wie Grafikprozessoren

<sup>1</sup> Zusätzliche Hintergrundinformationen über die Funktionsweise von KI im Allgemeinen sind in Box 1 | KI-Primer auf S. 22 – 24 zu finden.

(GPUs) und Tensor Processing Units (TPUs) verwendet. Ebenso ist sehr viel Speicher erforderlich, da KI-Modelle oft umfangreich sind und viel Platz für die Speicherung von Gewichtungen und Daten benötigen. Deshalb werden zunehmend Cloud-Computing-Plattformen genutzt, um KI-Modelle zu trainieren und bereitzustellen, da sie im Hinblick auf Speicherplatz und Rechenkapazität skalierbar und kosteneffizient sind.

Neben diesen technischen und infrastrukturellen Voraussetzungen sind für das Training von KI-Modellen hochwertige Datensätze unverzichtbar, die sich durch Quantität, Qualität, Vielfältigkeit und Computerlesbarkeit auszeichnen. Um auf das Beispiel AlphaFold zurückzukommen: Hier gab es 100.000 Datensätze (Quantität), deren Daten experimentell ermittelt und verifiziert waren (Qualität), wobei sehr unterschiedliche Proteine analysiert wurden (Vielfältigkeit); zudem lagen die Datensätze als elektronische Textfiles (Computerlesbarkeit) vor – ideale Voraussetzungen, um ein KI-System zu trainieren. Stellt man einem KI-System mangelhaftes Trainingsmaterial zur Verfügung, wird es bei der Zuordnung neuer Datensätze sehr fehleranfällig sein (GIGO-Prinzip: "Garbage in – Garbage out"). Bei (bio)pharmazeutischen KI-Anwendungen hängt die Vorhersagekraft eines KI-Systems in extrem hohem Maße von den verwendeten Trainingsdaten ab. Während AlphaFold sich zu Trainingszwecken aus einem öffentlich zugänglichen Datensatz bedienen konnte, ist die Trainingsdatensituation in vielen anderen Bereichen der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung weniger ideal – insbesondere, wenn man zum Training nur auf Inhouse-Daten zurückgreifen kann.

Nicht zuletzt ist natürlich auch menschliche Fachexpertise von größter Bedeutung, da für die Implementierung von KI-Systemen qualifiziertes Personal erforderlich ist – gerade im Bereich der Biowissenschaften, wo Expert:innen, die sich sowohl mit biologischen Systemen auskennen als auch die Funktionsweise von KI-Modellen verstehen, von entscheidendem Wert sind. Andernfalls erhöht sich das GIGO-Risiko, und KI wird als überschätzter Hype verschrien, obwohl das Problem tatsächlich aufseiten der KI-Anwender:innen liegt.

Nur wenn man alle diese Ressourcen, Infrastrukturen und Faktoren richtig einsetzt und kombiniert, lässt sich Künstliche Intelligenz sowohl effektiv und leistungsstark als auch verantwortungsvoll anwenden.

## Regulierung von Künstlicher Intelligenz auf EU-Ebene

Im Dezember 2023 erzielten das Europäische Parlament und der Europäische Rat eine politische Einigung über das Gesetz der Europäischen Union über Künstliche Intelligenz ("EU-KI-Gesetz", engl. "EU AI Act"). Mit diesem Rechtsakt möchte die EU einen umfassenden und weitreichenden Rechtsrahmen für die Regulierung von KI-Systemen in der gesamten EU etablieren. Ziel ist es, sicherzustellen, dass KI-Systeme in der EU "sicher, transparent, nachvollziehbar, nichtdiskriminierend und umweltfreundlich" sind. Ebenso soll Rechtssicherheit für Investitionen und Innovationen in KI in der EU geschaffen werden, unter gleichzeitiger Minimierung der damit verbundenen Risiken für die Gesellschaft.

Das EU-KI-Gesetz fußt in seinem Anwendungsbereich auf einem risikobasierten Ansatz, der vier verschiedene Risikoklassen kennt (inakzeptabel, hoch, begrenzt, minimal), welche jeweils verschiedene Anwendungsfälle von KI-Systemen abdecken.

- KI-Systeme mit inakzeptablem Risiko (z. B. KI-Systeme, die menschliches Verhalten manipulieren oder biometrische Kategorisierungen mittels sensibler Daten wie sexuelle Orientierung oder Hautfarbe vornehmen) werden – bis auf wenige Ausnahmen für Strafverfolgungsbehörden – komplett verboten.
- Für KI-Systeme mit hohem Risiko gelten umfassende, verbindliche Compliance-Verpflichtungen, unter anderem in Bezug auf Risikominderung, Datenverwaltung, detaillierte Dokumentation, Transparenz, menschliche Aufsicht, Robustheit, Genauigkeit und Cybersicherheit. Hochrisiko-KI-Systeme werden vor der Vermarktung zudem Konformitätsbewertungen (Tests) unterzogen, um zu beurteilen, ob sie das Gesetz einhalten. Zu diesen Hochrisiko-KI-Systemen zählen KI-Systeme mit erheblichem Schadenspotenzial für Gesundheit, Sicherheit, Grundrechte, Umwelt, Demokratie und Rechtsstaatlichkeit, darunter bestimmte kritische Infrastrukturen in den Bereichen Wasser, Gas und Elektrizität sowie Medizinprodukte, die unter die Medical Devices Regulation der EU fallen und mittels KI betrieben werden oder KI-Komponenten enthalten.
- Zu den KI-Systemen mit begrenztem Risiko gehören unter anderem Chatbots wie ChatGPT oder Bild-

und Videoverarbeitungsprogramme wie DALL-E. Diese unterliegen nur minimalen Transparenzverpflichtungen, d. h., sie müssen unter anderem die Nutzer:innen darüber informieren, dass sie mit einem KI-System interagieren. Ebenso müssen synthetische Audio-, Video-, Text- und Bildinhalte als künstlich erzeugt oder verändert gekennzeichnet werden.

- Alle anderen KI-Systeme, die nicht in eine der drei Hauptrisikoklassen fallen, wie KI-fähige Empfehlungssysteme (z. B. Amazon-Empfehlungsliste) oder Spamfilter, werden als minimal riskant/ ohne Risiko eingestuft. Das EU-KI-Gesetz erlaubt die uneingeschränkte Verwendung von KI-Systemen mit minimalem Risiko, wobei jedoch freiwillige Verhaltenskodizes gefördert werden.

Neben der Klassifizierung von KI-Systemen führte insbesondere die Regulierung von Basismodellen ("General-Purpose Artificial Intelligence", GPAI) zu längeren intensiven Diskussionen in den politischen Gremien. Basismodelle sind Allzweck-KI-Systeme, die an ganz unterschiedliche Anwendungen angepasst werden können (siehe Box 1 | KI-Primer). Am Ende hat sich die EU auf einen abgestuften Ansatz geeinigt: Eine Reihe von Verpflichtungen gilt für alle Basismodelle; diejenigen mit einem Systemrisiko müssen hingegen noch zusätzliche Verpflichtungen erfüllen. Zu den allgemeinen Verpflichtungen zählen Transparenzanforderungen (z. B. technische Unterlagen) sowie die Einhaltung des Urheberrechts, insbesondere im Hinblick auf die Trainingsdaten. Zu den zusätzlichen, strengeren Verpflichtungen von Basismodellen mit systemischem Risiko gehören Modellbewertungen, die Sicherstellung von Cybersicherheit und Energieeffizienz sowie eine Meldepflicht für ernsthafte Vorfälle.

Mit dem bevorstehenden Inkrafttreten des weltweit ersten KI-Gesetzes Mitte dieses Jahres<sup>2</sup> möchte die EU sich an die Spitze der verantwortungsvollen KI-Entwicklung stellen und gewährleisten, dass die Regulierung mit der Innovation in diesem schnelllebigen Sektor Schritt hält. Welche Auswirkungen das EU-KI-Gesetz auf KI-Innovation und KI-Investitionen in der EU haben wird, wird erst im Laufe der Zeit festzustellen sein, wenn auch andere Länder entsprechende Regulierungen erlassen.

Doch was bedeutet das EU-KI-Gesetz konkret für die (bio)pharmazeutische Industrie in Europa? Grundsätzlich wird dies davon abhängen, ob die eingesetzten KI-

Systeme unter den Anwendungsbereich des EU-KI-Gesetzes fallen (Ausnahmen sind insbesondere für KI-Anwendungen zur wissenschaftlichen Forschung vorgesehen), und wenn ja, wie die (bio)pharmazeutischen KI-Systeme dann klassifiziert werden. Da KI-Systeme, die potenziell gesundheitliche Schäden verursachen können, in die Hochrisikokategorie fallen, könnten viele spezialisierte Anwendungen im (bio)pharmazeutischen Sektor dieser Rubrik zugerechnet werden. Unter dieser Prämisse würden sich gegenwärtig die folgenden direkten Implikationen abzeichnen.

- **Transparenz und Erklärbarkeit:** KI-Systeme, die in der (bio)pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden, müssen (bei entsprechender Klassifizierung) transparent und erklärbar<sup>3</sup> sein, um sicherzustellen, dass Entscheidungen auf verlässlichen und interpretierbaren Algorithmen beruhen. Ein interpretierbarer Algorithmus ist ein Algorithmus, dessen Entscheidungen und Funktionsweise für Menschen nachvollziehbar und verständlich sind. Dies erfordert entsprechenden Dokumentations-, Prüfungs- und Genehmigungsaufwand.
- **Datenschutz (inklusive Schutz von Patient:innen-daten):** KI im Bereich der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung muss sich auf große Datensätze, inklusive Patient:innenakten und klinischer Studiendaten, stützen, um Algorithmen entwickeln und verbessern zu können. Das EU-KI-Gesetz selbst enthält wenige Bestimmungen zum Datenschutz und zum Schutz von personenbezogenen Daten, die Auswirkungen darauf haben könnten, wie (bio)pharmazeutische Unternehmen Daten in KI-Anwendungen sammeln, speichern und nutzen dürfen. Im Grunde ist die EU-Datenschutz-Grundverordnung voll anwendbar, und nur in einigen Ausnahmebereichen gibt das EU-KI-Gesetz spezifische Regelungen vor.
- **Haftung und Verantwortlichkeit:** (Bio)pharmazeutische Unternehmen müssen ihre Verantwortlichkeiten bei der Anwendung von KI im Gesundheitswesen im Vorfeld ihres Einsatzes bewerten, insbesondere in Fällen, in denen KI-Entscheidungen Einfluss auf Patient:innen haben (z. B. in der Diagnose, in der Patient:innenauswahl für klinische Studien oder bei individuellen Therapieentscheidungen).

Neben diesen direkten Implikationen zeichnen sich auch mögliche Sekundäreffekte ab:

<sup>2</sup> Die Verordnung ist – bis auf einige Ausnahmen – 24 Monate nach ihrem Inkrafttreten uneingeschränkt anwendbar.

<sup>3</sup> Ein erklärbares KI-System ist ein System, dessen Entscheidungen und Funktionsweise für Menschen nachvollziehbar und verständlich sind.

- **Forschung und Entwicklung (klinische Studien):** KI hat das Potenzial, den Prozess der Arzneimittelforschung und -entwicklung zu optimieren und zu beschleunigen, indem sie umfangreiche Datensätze analysiert und potenzielle Arzneimittelkandidaten vorhersagt. Die EU-KI-Regulierungen könnten die Einführung von Standards für den Einsatz von KI in klinischen Studien und in der Arzneimittelentwicklung zur Folge haben. In diesem Zusammenhang ist auch auf die Aktivitäten der EMA hinzuweisen, wie etwa den Multi-Annual AI Workplan 2023–2028 für Big Data. Ferner wird für jede KI-Anwendung im Bereich der Arzneimittelforschung zu bewerten sein, ob sie überhaupt unter den Anwendungsbereich des EU-KI-Gesetzes fällt. Denn in der Bestimmung seines Anwendungsbereichs legt das EU-KI-Gesetz Ausnahmen fest, beispielsweise für KI-Systeme, die eigens für den alleinigen Zweck der wissenschaftlichen Forschung und Entwicklung entwickelt und genutzt werden. Auch soll das EU-KI-Gesetz nicht für Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten von KI-Systemen selbst gelten, bevor diese in Verkehr gebracht oder genutzt werden.
- **Zulassung und Compliance:** Die Verwendung von KI bei behördlichen Einreichungen und der Pharmakovigilanz könnte ebenfalls als Folge der EU-Gesetzgebung beeinflusst werden, indem Richtlinien für den Einsatz von KI in diesen Prozessen festgelegt werden. Die EMA arbeitet jedenfalls an der Ausgestaltung solcher Richtlinien. (Bio)pharmazeutische Unternehmen werden ihre KI-gesteuerten Systeme voraussichtlich an diese behördlichen Anforderungen anpassen müssen.
- **Wettbewerb und Marktdynamik:** Die KI-Regulierungen der EU könnten den Wettbewerb innerhalb der (bio)pharmazeutischen Industrie und zwischen unterschiedlichen Jurisdiktionen beeinflussen: Kleinere Unternehmen und Start-ups in der EU, die sich auf KI-basierte Arzneimittelforschung oder Gesundheitsanwendungen spezialisiert haben, könnten sich mit neuen Markteintrittshürden in Form von EU-spezifischen Compliance-Anforderungen konfrontiert sehen, welche die Produktentwicklung erschweren, ihre internationale Konkurrenzfähigkeit verringern oder sie sogar zur Verlegung ihrer Aktivitäten ins Ausland veranlassen könnten. Ebenso könnten klinische Studien mit einem KI-Ansatz in Jurisdiktio-

## Box 1 | KI-Primer

Diese Box enthält zusätzliche Informationen über KI-Begrifflichkeiten sowie eine leicht verständliche Einleitung in die prinzipielle Funktionsweise von Künstlicher Intelligenz. Für das Verständnis des Berichts ist dieser Abschnitt nicht essenziell; er richtet sich primär an Leser:innen, die an etwas mehr Hintergrundwissen interessiert sind.

Beginnen wir mit den wichtigsten Schlagworten: Künstliche Intelligenz (KI), Machine Learning (ML), Deep Learning (DL) und neuronale Netze (NN). Was versteht man unter diesen Begriffen, und wie unterscheiden sie sich voneinander? In erster Linie handelt es sich um eine Reihe von KI-Systemen, von denen jedes das nächste umfasst: Künstliche Intelligenz (KI) ist das übergeordnete System, Machine Learning (ML) ist eine Anwendungsform von KI, Deep Learning (DL) ein Teilgebiet des ML, und neuronale Netze (NN) bilden den kleinsten Baustein von DL-Algorithmen (Abbildung 2.2).

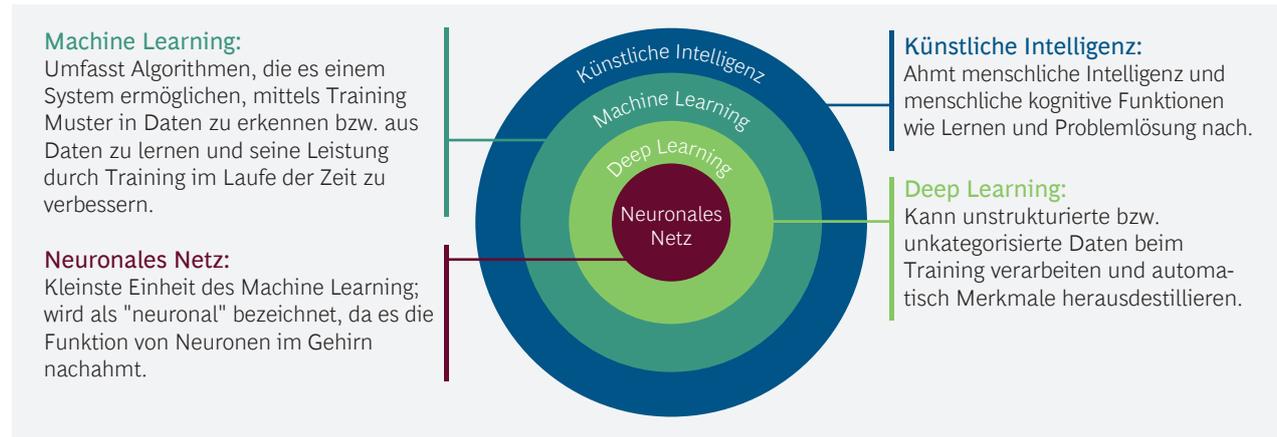
Unter **Künstlicher Intelligenz** versteht man das Nachahmen menschlicher Intelligenz und menschlicher kognitiver Funktionen wie Lernen und Problemlösung.

KI basiert auf Optimierung durch Training ("Lernen") und Vorhersagen ("Problemlösung"), um komplexe Aufgaben zu bewerkstelligen, wie z. B. Gesichts- und Spracherkennung, Übersetzungen oder Entscheidungsfindungen. Hierbei unterscheidet man drei Hauptkategorien von KI oder AI (Artificial Intelligence):

- Artificial Narrow Intelligence (ANI)
- Artificial General Intelligence (AGI)
- Artificial Superintelligence (ASI)

ANI wird auch als "schwache KI" bezeichnet. Beispiele für ANI sind das Prozessieren natürlicher Sprache (Natural Language Processing Models), Objekterkennung bzw. Anwendungen wie ChatGPT oder DALL-E. Alle gegenwärtigen KI-Anwendungen fallen in den Bereich der ANI. AGI und ASI beziehen als fortgeschrittenere Formen der KI menschliches Verhalten stärker ein wie z. B. die Fähigkeit, Emotionen zu interpretieren. AGI, an der gegenwärtig geforscht wird, wäre in der Lage, auf Augenhöhe mit Menschen zu arbeiten; ASI würde die Intelligenz und Fähigkeiten eines Menschen bereits übertreffen.

Abbildung 2.2 | Künstliche Intelligenz: Begriffe und Definitionen



Quelle: BCG-Analyse

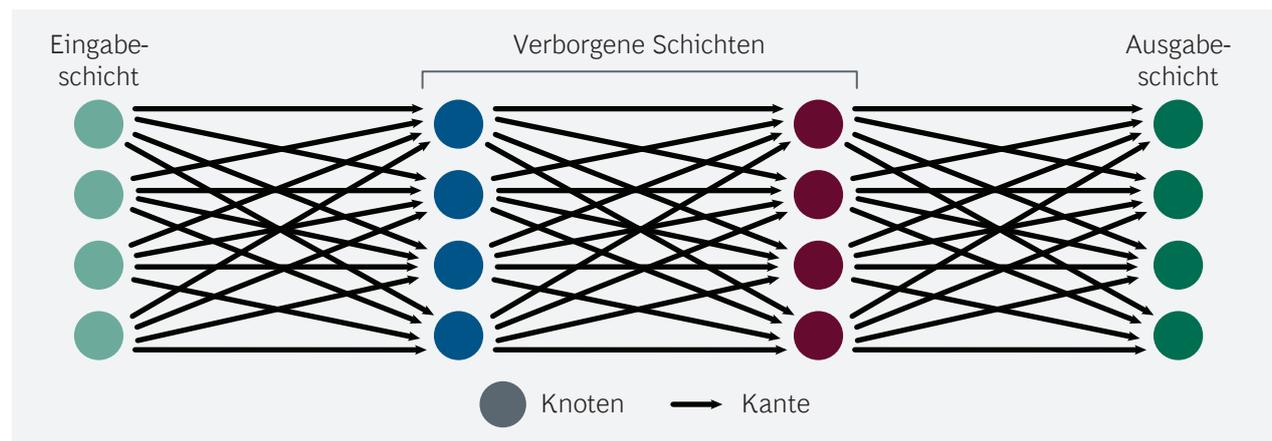
Der Begriff **Machine Learning** wurde bereits in der Einleitung zu diesem Kapitel beschrieben. Klassisches oder "nicht tiefes" ML hängt von menschlicher Unterstützung ab, damit ein Computersystem Muster erkennen, lernen und somit bestimmte Aufgaben ausführen und genaue Ergebnisse liefern kann. So müssen menschliche Expert:innen beispielsweise die Trainingsdaten kategorisieren. In den Beispielen in der Einleitung entspricht dies dem Beschrifteten der Bilder mit "Dreieck" bzw. "Viereck" oder mit "Hund" bzw. "Katze".

Beim **Deep Learning**, einem Teilgebiet des Machine Learning, sind beschriftete Datensätze nicht mehr zwingend erforderlich: Die DL-Algorithmen können unstrukturierte bzw. nicht-kategorisierte Daten (z. B. Bilder von Hunden und Katzen ohne Beschriftung) beim Training verarbeiten und automatisch die Merkmale herausdestillieren, die "Hund" von "Katze" unterscheiden. Die Möglichkeit, auch mit unstrukturierten Daten zu arbeiten, ist in der Praxis äußerst relevant, da ein Großteil der Daten in Unternehmen unstrukturiert vorliegt. Da beim Deep Learning das KI-System jedoch die Klassifizierung der Daten selbst noch erlernen muss benötigt ein DL-Modell mehr Datenpunkte, um die Genauigkeit zu verbessern, während ein klassisches ML-Modell aufgrund des zugrunde liegenden klassifizierten Inputs auf weniger Trainingsdaten angewiesen ist. In diesem Zusammenhang spricht man auch von überwachtem Lernen, wenn das System anhand eines klassifizierten Datensatzes trainiert wird (d. h., die Bilder sind – um in unserem Beispiel zu bleiben – als Hund oder Katze [vor]klassifiziert), im Gegensatz zum unüberwachten Lernen, bei dem das System sein Ergebnis nicht mit den Trainingsdaten abgleichen kann; d. h., das System muss eigenständig

den Unterschied zwischen Hund und Katze basierend auf den nicht-klassifizierten Trainingsdaten ableiten.

**Neuronale Netze**, auch "künstliche neuronale Netze" (KNNs) oder "simulierte neuronale Netze" (SNNs) genannt, bilden die kleinste Einheit des ML und DL. Sie werden als "neuronal" bezeichnet, da sie die Funktion von Neuronen im Gehirn entfernt nachahmen. Ein neuronales Netz besteht aus algorithmisch erstellten Knoten (die biologisch betrachtet am ehesten den Zellkörpern von Neuronen entsprechen) und sogenannten Kanten, die wie Linien die Knoten miteinander algorithmisch verbinden (und biologisch betrachtet am ehesten den neuronalen Axonen entsprechen; Abbildung 2.3). Die einzelnen Knoten in neuronalen Netzen werden in Knotenschichten zusammengefasst. Darunter befinden sich eine Eingabeschicht, die Informationen von der Außenwelt aufnimmt (z. B. die Farbe eines Pixels), eine oder mehrere verborgene Schichten, die die Daten intransparent ("Blackbox") verarbeiten, und eine Ausgabeschicht, die die verarbeiteten Informationen als Ergebnis ausgibt. Die Kanten sind der wichtigste Teil in jedem neuronalen Netzwerk, da sie zwei Knoten aus zwei verschiedenen Ebenen (oder auch innerhalb einer Ebene) miteinander verbinden. Jede Kante ist mit einer Gewichtung (Multiplikator) versehen, welche definiert, wie der Wert des Ursprungsknotens auf den nächsten Knoten umgerechnet wird. Das heißt, die Gewichtungen repräsentieren die "Stärke", mit der die verschiedenen Knoten miteinander verknüpft sind. Jeder Knoten wiederum besitzt einen Schwellenwert. Im Knoten werden alle über die eingehenden Kanten auf den Knoten eintreffenden Informationen verrechnet, und falls der daraus resultierende Wert über dem Schwellenwert des Knotens liegt, wird der Knoten aktiviert und sendet seinen Datenwert über die

Abbildung 2.3 | Schematischer Aufbau eines neuronalen Netzes



abgehenden Kanten gemäß deren Gewichtung an die nächste Schicht des Netzwerks. Liegt der resultierende Wert unter dem Schwellenwert des Knotens, werden keine Daten weitergegeben. In anderen Worten: Die Knoten eines neuronalen Netzes nehmen Informationen von anderen Knoten oder (in der Eingabeschicht) von außen auf, modifizieren sie und können sie dann an andere Knoten über die Kanten weiterleiten.

Der Input ist das zu erlernende Konzept. Dies können z. B. klassifizierte Bilder sein, wobei der Farbwert eines Bildpixels einen typischen Eingabewert für ein neuronales Netz repräsentiert. Folglich kommt eine Eingabeschicht schon bei einer geringen Bildgröße von  $256 \times 256$  Pixeln auf 65.536 Knoten ( $256 \times 256$ ). (Zum Vergleich: Digitale Fotos haben heute durchaus eine Auflösung von 12 Megapixeln, zu deren Verarbeitung über 12 Millionen Knoten in der Eingabeschicht erforderlich wären.) Unter der Annahme einer gleichen Anzahl von Knoten pro Schicht, zweier verborgener Schichten und der Verknüpfung aller Knoten zwischen den Schichten betrüge die Anzahl der Gewichtungen schon grob 12,9 Milliarden ( $3 \times 65.536 \times 65.536$ ). Dieses sehr einfache Beispiel veranschaulicht, wie rechenintensiv neuronale Netzwerke mit zunehmender Komplexität des Inputs werden können.

Durch Modifizierung der Gewichtungen während des Trainings optimiert sich das neuronale Netz und lernt. Hierbei werden die Gewichtungen ausgehend von der Ausgabeschicht durch eine komplexe Formel in jeder Trainingsrunde gezielt angepasst. Die Gewichtungen sind das Herzstück des maschinellen Lernens, da sie das erlernte Konzept festhalten. Wenn wir erneut das Beispiel der Unterscheidung zwischen Bildern von Hunden und Katzen bemühen, kann ein neuronales Netzwerk lernen, dass spitze Ohren

ein bedeutendes Merkmal für die Kategorie "Katze" darstellen. Dementsprechend würden Pixel, welche in der Region, wo sich normalerweise die Ohren einer Katze befinden, auf spitze Ohren schließen lassen, stark gewichtet werden – "Schlappohr-Pixel" hingegen würden niedrigere Gewichtungen erhalten.

Sobald die Gewichtungen fein abgestimmt sind, werden neuronale Netze zu leistungsstarken KI-Tools, die in der Lage sind, Daten sehr schnell zu klassifizieren und zu gruppieren. Mit neuronalen Netzen können Aufgaben wie Sprach- und Bilderkennung, für die ein Mensch Stunden benötigen würde, innerhalb von Minuten erledigt werden.

Abschließend sei noch der Begriff **Basismodell** (Foundation Model) erläutert, der bei der Regulierung von KI eine wichtige Rolle spielt. Bis vor Kurzem waren ML-Systeme spezialisierte Werkzeuge, d. h., ein ML-Modell wurde nur für eine einzige, klar definierte Anwendung trainiert. Ein Basismodell ist ein ML-Modell, das durch die Anwendung von Deep-Learning-Algorithmen Ergebnisse für eine Vielzahl unterschiedlicher Aufgaben erzielen und sogar neue Konzepte beherrschen lernen kann, die ursprünglich beim Training nicht vorgesehen waren. Basismodelle werden so programmiert, dass sie ein allgemeines, grundlegendes kontextbezogenes Verständnis für Muster haben. Dieses Verständnis schafft eine Grundlage für weitere Modifikationen und Verfeinerungen, um spezifische Aufgaben für nahezu jede beliebige Anwendung durchzuführen. Das der KI-Anwendung ChatGPT zugrunde liegende GPT-3 bzw. GPT-4 ist ein Beispiel für ein weit verbreitetes Basismodell, ebenso das von der Heidelberger Firma Aleph Alpha entwickelte KI-Modell Luminous.

nen mit weniger stringenter KI-Regulierung außerhalb der EU durchgeführt werden. Etablierte (bio)pharmazeutische Unternehmen müssten möglicherweise ihre Strategien anpassen, um in einer regulierten KI-Umgebung wettbewerbsfähig zu bleiben.

- **Zusammenarbeit und Partnerschaften:** Um in der regulatorischen Landschaft zu navigieren und die Vorteile von KI zu nutzen, könnten (bio)pharmazeutische Unternehmen die Zusammenarbeit mit KI-Technologieanbietern, Forschungseinrichtungen und Regierungsbehörden weiter intensivieren mit dem Ziel, Compliance und Innovation sicherzustellen.

## Förderung der KI in Deutschland

KI ist bisher viel zu selten "made in Germany" oder "made in Europe". Um dies zu ändern, verabschiedete die Bundesregierung am 15. November 2018 die Strategie Künstliche Intelligenz, welche gemeinsam durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), das Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz (BMWK) und das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) erarbeitet worden war. Ziel der KI-Strategie ist es, Deutschland und Europa zu einem führenden KI-Standort zu machen und die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten von KI in allen Bereichen der Gesellschaft zu fördern. Hierzu stellte die Bundesregierung in einem ersten Schritt im Bundeshaushalt 2019 insgesamt € 500 Millionen zusätzlich zur Verfügung. Bis einschließlich 2025 will der Bund insgesamt etwa € 5 Milliarden für die Umsetzung der Strategie investieren. Im Fokus stehen hierbei die Bereiche Forschung, Transfer, gesellschaftlicher Dialog, Technikfolgenabschätzung, Qualifikation und Datenverfügbarkeit.

Ergänzt wird die Strategie Künstliche Intelligenz durch den im Jahr 2023 vom BMBF veröffentlichten "Aktionsplan KI". Dieses umfassende Programm zielt darauf ab, Deutschland als einen führenden Akteur in der KI-Forschung und -Anwendung zu etablieren. Der KI-Aktionsplan spiegelt die Erkenntnis wider, dass Künstliche Intelligenz eine Schlüsseltechnologie ist und dass Deutschland in diesem Bereich eine aktive Rolle spielen sollte, um die wirtschaftliche Wettbewerbsfähigkeit voranzutreiben. So hat sich das jährliche Budget des BMBF für KI von 2017 bis 2023 mehr als verzwanzigfacht. In der laufenden Legislaturperiode wird allein das BMBF über € 1,6 Milliarden in KI investieren.

Insgesamt umfasst der KI-Aktionsplan des BMBF elf konkrete Handlungsfelder, die sich mit der Stärkung und dem Ausbau von KI-Forschung und -Infrastruktur sowie KI-Anwendungen und Wissenstransfer befassen. Ein ganzes Kapitel ist dem Bereich Gesundheit gewidmet. Die im Aktionsplan beschriebene Ausgangslage und die verfolgten Ziele im Hinblick auf KI im Gesundheitssektor können wie folgt zusammengefasst werden:

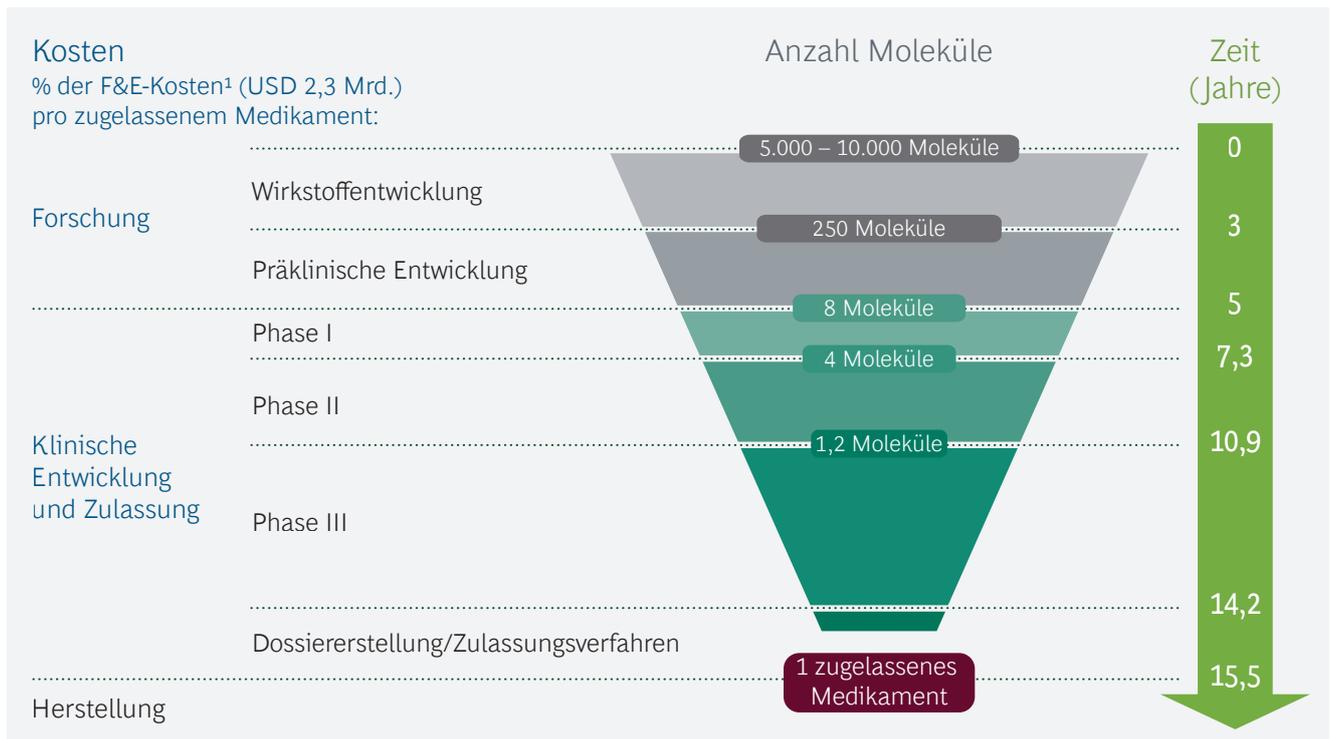
- KI unterstützt bereits bei der Diagnose und Therapie sowie bei Prozessen im Versorgungsalltag. So können KI-basierte klinische Entscheidungsunterstützungssysteme das medizinische Personal bei der Versorgung von Patient:innen entlasten. Die Potenziale sind jedoch bei Weitem noch nicht ausgeschöpft – weitere Investitionen sind notwendig.
  - KI-gestützte Methoden und Analysewerkzeuge treiben das Verständnis biomedizinischer Prozesse voran und bilden eine Grundlage für die Erstellung individueller und zeitlich früh ansetzender Risikoprofile bei der Prävention und Diagnostik. So unterstützen KI-Analysen beispielsweise in der Krebsforschung Ärztinnen und Ärzte bei der Einschätzung, welche Behandlungsansätze die besten Chancen auf Erfolg haben. Auch hier sind die Potenziale noch nicht vollständig erschlossen und können durch weitere Investitionen gehoben werden.
  - Die Entwicklung neuer Wirkstoffe wird zunehmend durch den Einsatz von KI beschleunigt. Von neuen Potenzialen zur gezielteren und kosteneffizienteren Wirkstoffsuche und -prüfung würden sowohl die Pharma- und Biotech-Industrie als auch die Patient:innen und die Gesellschaft profitieren.
  - Die Ergebnisse von KI-Anwendungen hängen stark von der Menge, Qualität und Repräsentativität der zur Verfügung stehenden Daten ab. Hinzu kommen besondere Anforderungen bei Gesundheitsdaten in Bezug auf Zuverlässigkeit, Sicherheit und Datenschutz. Eine breite Verfügbarkeit von Daten, die diesen Ansprüchen genügen, würde die Entwicklung von KI-Anwendungen beschleunigen und die Vorhersagequalität verbessern.
- Um die vorstehend genannten Ziele zu erreichen, werden konkrete Maßnahmen vorgeschlagen, an deren Umsetzung teilweise bereits gearbeitet wird:
- Förderung der Datenanalyse und des Datenteilens in der Krebs- und der Long-/Post-COVID-Forschung

- (Weiter-)Entwicklung von KI-Systemen (z. B. neurobiologisch inspirierte KI zur Weiterentwicklung von KI-Technologien auf Basis neurobiologischer Erkenntnisse, Modellierung der Ausbreitung schwerer Infektionskrankheiten, Assistenzsysteme für prozessbegleitende Gesundheitsanwendungen zur Unterstützung von medizinischen, organisatorischen oder administrativen Abläufen in Krankenhäusern, KI-Systeme im Pflegealltag)
- Erforschung von ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten von KI im Gesundheitswesen
- Rekrutierung von wissenschaftlichem Nachwuchs (Förderprogramm "Zukunft eHealth")
- Etablierung des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) zur besseren Nutzung medizinischer Daten

- Einrichtung von sechs "Digitalen Fortschritts-Hubs Gesundheit", die Forschungsmöglichkeiten und Patient:innenversorgung durch KI-Systeme und gemeinsame Datennutzung über institutionelle Grenzen hinweg verbessern sollen

Angesichts der Tatsache, dass die Gesamtentwicklung eines einzelnen Medikaments von der Wirkstoffentwicklung bis zur Zulassung US-\$ 2,3 Milliarden kostet und ca. 15 ½ Jahre dauert, wobei lediglich eines von rund acht Molekülen es durch die klinische Entwicklung bis zur Zulassung schafft, besteht hier ein riesiges Potenzial, Prozesse effizienter und effektiver zu gestalten (Abbildung 2.4). KI wäre durchaus in der Lage, signifikant zum Heben dieses Potenzials entlang der gesamten (bio)pharmazeutischen Wertschöpfungskette beizutragen.

Abbildung 2.4 | Entwicklung eines Medikaments in Zahlen



<sup>1</sup>Kosten pro zugelassenem Medikament inklusive der Kapitalkosten und Kosten für vorzeitig beendete Projekte  
**Anmerkung:** Angaben bezüglich Small Molecules  
**Quelle:** <https://www2.deloitte.com/uk/en/pages/press-releases/articles/pharma-r-d-return-on-investment-falls-in-post-pandemic-market.html>; Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020. BIO, QLS Advisors, Informa UK Ltd. 2021

# KÜNSTLICHE INTELLIGENZ IM (BIO)PHARMAZEUTISCHEN SEKTOR – IMPLIKATIONEN FÜR PHARMAZEUTISCHE UNTERNEHMEN



**Manuela Steininger**  
Rechtsanwältin, Associate  
Clifford Chance Partnerschaft mbB



**Dr. Ulrich Reese**  
Rechtsanwalt, Partner  
Clifford Chance Partnerschaft mbB

## Einleitung

Die Anwendung Künstlicher Intelligenz (KI) im Gesundheitssektor ist keine bloße Science-Fiction. KI entwickelt sich als Schlüsseltechnologie zunehmend zum State of the Art und durchdringt sämtliche Bereiche der Gesundheitsversorgung.

Im (bio)pharmazeutischen Sektor verspricht der Einsatz von KI, den ressourcenintensiven Prozess der Arzneimittelforschung und -entwicklung sowie die weiteren Lebenszyklusphasen der Zulassungsphase, Markteinführung und Post-Market-Surveillance neu zu ordnen und damit den Zugang der Bevölkerung zu sicheren, wirksamen und erschwinglichen innovativen Arzneimitteln zu ermöglichen und zu verbessern.

In diesem Innovationsfeld werden sich pharmazeutische Unternehmen künftig mit besonderen kommerziellen und rechtlichen Herausforderungen konfrontiert sehen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund des Inkrafttretens der Verordnung zur Festlegung harmonisierter Vorschriften für Künstliche Intelligenz (KI-Verordnung), deren Schwerpunkt deutlich auf der Adressierung und Regulierung von Risiken liegt.

## Balanceakt der Chancennutzung und Risikobeherrschung

Entlang des Lebenszyklus von Arzneimitteln ergeben sich durch den Einsatz von KI im (bio)pharmazeutischen Sektor – insbesondere unter Berücksichtigung der eingesetzten Technologie sowie des konkreten Anwendungsfeldes – unterschiedliche Chancen und Risiken, die es für pharmazeutische Unternehmen in eine Balance zu bringen gilt.

Die Chancen des Einsatzes von KI in den Stadien der Arzneimittelforschung, nichtklinischen Entwicklung, klinischen Prüfungen, personalisierten Medizin, Produktinformation, Arzneimittelherstellung und Überwachung der Produkte im Markt liegen auf der Hand: Der Einsatz kann

zu einer effizienteren und präziseren Daten- und Informationsgenerierung und -verarbeitung führen, womit Ressourcen eingespart werden und der Zugang zu innovativen Arzneimitteln verbessert oder überhaupt erst eröffnet wird.

Die Nutzung dieser Chancen ist in einen Ausgleich mit der Beherrschung der Risiken von KI zu bringen: Um ein KI-System zu konstruieren, es zu trainieren und die Qualität der generierten Ausgaben sicherzustellen, bedarf es der Verarbeitung sehr großer Datensätze, die mitunter sensible (Gesundheits-)Daten enthalten, womit kommerzielle und rechtliche Spannungsfelder insbesondere zu IP- und Urheberrechten sowie dem Datenschutzrecht eröffnet werden. Eine weitere zentrale Frage liegt im Umgang mit den generierten Ausgaben, der ebenfalls kommerzielle und rechtliche Implikationen aufwerfen kann, etwa mit Blick auf Fragen des geistigen Eigentums. Reputations- und Haftungsrisiken können sich zudem gerade mit Blick auf den Bereich der Cybersicherheit ergeben. Und schließlich haftet dem Einsatz von KI das Problem der Intransparenz und unzureichenden Erklärbarkeit an, was eine gewisse Skepsis und mangelndes Vertrauen in die Innovation nach sich zieht – gerade im sensiblen Bereich der Arzneimittelversorgung.

## Regulatorischer Rahmen der KI-Verordnung

Spätestens mit dem Inkrafttreten der KI-Verordnung werden sich innovative (bio)pharmazeutische Unternehmen zudem in das – durch die starke Regulierung ohnehin schon enge – Korsett der regulatorischen Rahmenbedingungen für die Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln zwängen müssen.

Zunächst besteht für (bio)pharmazeutische Unternehmen die Herausforderung der Einordnung, ob eingesetzte Technologien oder anvisierte Implementierungen dem Anwendungsbereich der KI-Verordnung unterfallen. Sollte dies grundlegend der Fall sein, ist zu klären, inwieweit die

Bereichsausnahme für solche Systeme, die dem alleinigen Zweck der wissenschaftlichen Forschung und Entwicklung dienen, zum Tragen kommt. Insoweit bleibt abzuwarten, ob die – zur Achtung der Freiheit der Wissenschaft und Verhinderung einer Untergrabung von Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten implementierte – Bereichsausnahme allein Vorhaben akademischer und nicht auch solche kommerzieller Natur erfasst.

In einem nächsten Schritt ist zu evaluieren, welche risikobasierten Anforderungen – der Differenzierung zwischen verbotenen Praktiken, Hochrisiko-KI-Systemen und KI-Systemen mit allgemeinem Verwendungszweck folgend – für die KI gelten. Eine Einordnung als Hochrisiko-KI-System erfolgt insbesondere, soweit die KI regulatorisch als Medizinprodukt im Sinne der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte zu qualifizieren ist. Dies kann vor allem im Bereich der patientenindividuellen Arzneimittel sowie im Zusammenhang mit dem klinischen Management einzelner Probanden im Rahmen von klinischen Prüfungen der Fall sein. Für solche Hochrisiko-KI-Systeme enthält die KI-Verordnung einen umfassenden Pflichtenkanon, der neben Dokumentations-, Aufzeichnungs- und Transparenzpflichten insbesondere auch die Etablierung eines Risikomanagementsystems und einer Daten-Governance sowie die Durchführung eines Konformitätsbewertungsverfahrens vorsieht.

Ein großer Teil der im Lebenszyklus eines Arzneimittels angewandten Systeme wird indes nicht pauschal als Hochrisiko-KI-System eingestuft werden können. Für Systeme mit allgemeinem Verwendungszweck statuiert die KI-Verordnung deutlich abgeschwächte Vorgaben, die es dann zu berücksichtigen gilt. Weisen KI-Systeme mit allgemeinem Verwendungszweck aber ein systemisches Risiko auf, gelten wiederum strengere Vorgaben.

### KI-Mapping als Grundlage einer Compliance- und Governance-Struktur

Wirtschaftsakteure müssen im Rahmen eines KI-Mappings daher sorgfältig prüfen, ob und in welchen Bereichen ihres Unternehmens bereits KI eingesetzt wird oder künftig eingesetzt werden soll. Hier sollte der Blick auch auf Kooperationspartner und Drittanbieter fallen und entsprechenden Risiken durch eine angemessene Vertragsgestaltung begegnet werden. In einem zweiten Schritt sollten Unternehmen eine regulatorische Einordnung der in Rede

stehenden KI treffen und entsprechende Rahmenbedingungen festlegen. Unter Berücksichtigung der durch den regulatorischen Rechtsrahmen etablierten Pflichten der Wirtschaftsakteure sind sodann unternehmensinterne Leitplanken aufzustellen, die den Umgang mit KI in ihrem Lebenszyklus abbilden. Auf dieser Grundlage sollten dann Compliance- und Governance-Strukturen etabliert werden, die insbesondere auch geeignete Berichts- und Aufsichtsstrukturen enthalten, welche durch Unabhängigkeit, Kontrolle, diversifizierte Verantwortung und Transparenz zu charakterisieren sind.

### Ausblick

KI zeichnet sich im (bio)pharmazeutischen Bereich als Schlüsseltechnologie aus, die die Chance bietet, die Versorgung der Bevölkerung mit innovativen Arzneimitteln zu transformieren. Gleichzeitig resultieren aus ihrem Einsatz wesentliche kommerzielle und rechtliche Risiken. Wirtschaftsakteure der (bio)pharmazeutischen Branche werden daher frühzeitig entsprechende strategische und operative Maßnahmen einzuleiten haben, um die Chancen und Risiken des Einsatzes von KI in eine Balance zu bringen.

Hierbei werden diese Maßnahmen mit dem rasanten Fortschritt auf technischer und auch rechtlicher Ebene Schritt halten müssen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass das Tempo der Regulierung weiter hoch bleibt. Denn der für KI geltende Rechtsrahmen wird – etwa mit dem Vorschlag für eine Richtlinie über die Haftung für fehlerhafte Produkte und dem Vorschlag für eine Verordnung zur Anpassung der Vorschriften über außervertragliche zivilrechtliche Haftung an Künstlicher Intelligenz – fortlaufend weiter ausgebaut.

Es bleibt zu hoffen, dass der Ausgleich zwischen notwendiger Regulierung und belastender Überregulierung nicht in einen Stillstand der Innovation münden wird. Dann besteht die reale Chance, dass KI einen wertvollen Beitrag zu einer Verbesserung des effizienten Zugangs der Bevölkerung zu sicheren, wirksamen und erschwinglichen innovativen Arzneimitteln leisten kann.

# Künstliche Intelligenz in der (bio)pharmazeutischen Forschung

Wer sich mit Science-Fiction-Serien aus den 1980er- und 1990er-Jahren auskennt, kann sich bestimmt an eine Szene wie diese erinnern: Ein Crewmitglied einer Raumschiffbesatzung infiziert sich mit einem unbekanntem, potenziell tödlichen Virus und wird auf die Krankenstation verlegt. Das medizinische Personal entnimmt eine Blutprobe und steckt sie in ein Analysegerät, welches mit der Künstlichen Intelligenz des Bordcomputers verknüpft ist. Innerhalb von Sekunden ist das Genom des Virus entschlüsselt und erscheint auf dem Monitor. Kurze Zeit danach hat der Bordcomputer bereits die Virusstruktur anhand des Genoms errechnet – eine dreidimensionale Abbildung des Virus erscheint. Man erkennt sogar die Oberflächenproteine, die für die Infektiosität des Virus verantwortlich sind. Wiederum ein paar Minuten später hat die Künstliche Intelligenz einen hochaffinen Antikörper ohne Nebenwirkungen entworfen, der an die für die Infektion verantwortlichen Oberflächenproteine bindet und das Virus inaktiviert. Nach ein paar weiteren Minuten ist der Antikörper auch bereits produziert. Schon wenige Stunden nach der Behandlung kann das Crewmitglied seinen Dienst wieder aufnehmen.

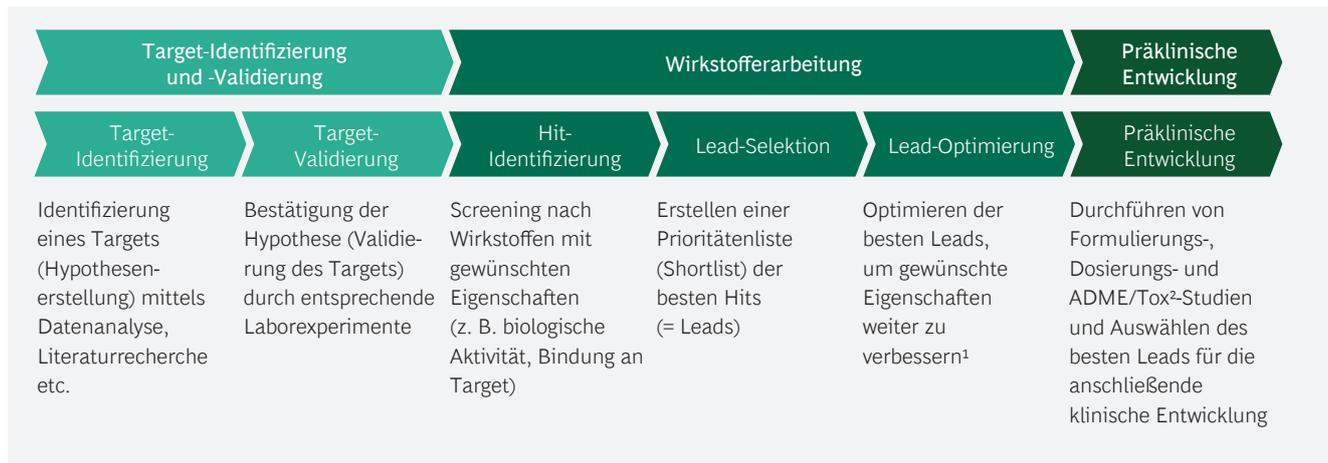
Einige Zeit schien dies eine kühne Utopie zu sein. Doch bereits um die Jahrtausendwende war die Sequenzierungstechnologie so weit fortgeschritten, dass man ein Virusgenom innerhalb von Stunden entschlüsseln konnte. Und unter Verwendung von AlphaFold oder des ein Jahr später veröffentlichten RoseTTAFold lässt sich seit dem Jahr 2020 auch aus der Aminosäuresequenz eines viralen Oberflächenproteins innerhalb von mehreren Minuten bis wenigen Stunden eine dreidimensionale Struktur vorhersagen – selbst wenn es noch nicht möglich ist, das gesamte Virus darzustellen. Die Entwicklung und Herstellung des passenden Antikörpers innerhalb von Stunden allerdings ist auch heute noch Science-Fiction – mit traditionellen Methoden würde es Wochen oder gar Monate dauern, bis ein hochaffiner Antikörper identifiziert und in ausreichender

Menge produziert wäre. Aber selbst das könnte sich in wenigen Jahren ändern – dank der Nutzung Künstlicher Intelligenz in der (bio)pharmazeutischen Forschung, welche der Schwerpunkt dieses Kapitels ist.

Im Rahmen dieses Berichts verstehen wir unter (bio)pharmazeutischer Forschung die ersten Schritte der Medikamentenentwicklung. Diese beginnt mit der Grundlagenforschung, bei der Krankheitsursachen und Ansatzpunkte für Medikamente ("Targets" – ein Target ist ein Molekül im Krankheitsgeschehen, dessen medikamentöse Inaktivierung oder Aktivierung den Krankheitsverlauf entschärfen könnte) identifiziert und bestätigt (validiert) werden. In der darauffolgenden Wirkstoffearbeitung werden potenzielle Kandidaten ermittelt – oft durch Screening gegen das Target (Hit-Identifizierung) –, die vielversprechendsten Hits ausgewählt (Lead-Selektion, auch Hit-to-Lead genannt) und diese Leads anschließend optimiert (Lead-Optimierung). Danach beginnt die präklinische Entwicklung, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einiger weniger optimierter Leads anhand von Labor- und Tierstudien getestet wird, um den besten Kandidaten für klinische Studien mit Menschen auszuwählen (Abbildung 2.5). Auf die klinische Entwicklung wird im nächsten Kapitel eingegangen, dieses Kapitel widmet sich der Medikamentenentwicklung von der Grundlagenforschung bis einschließlich der präklinischen Entwicklung.

Künstliche Intelligenz (KI) hat das Potenzial, in der (bio)pharmazeutischen Forschung Mehrwert zu schaffen, indem sie (1) neue Targets aufzeigt und (2) Eigenschaften von Molekülen vorhersagt (inklusive *De-novo*-Design, Bewertung und Optimierung von Wirkstoffen) und dadurch die Entwicklungszeit verkürzen und die Erfolgswahrscheinlichkeit, einen sicheren und wirksamen Wirkstoff zu entwickeln, erhöhen kann. Aktuell schafft es nämlich nur eines von rund acht Medikamenten durch die klinischen Studien bis zur Zulassung (Abbildung 2.4).

Abbildung 2.5 | Vorklinische Wertschöpfungskette



<sup>1</sup> Bindungsaffinität, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Löslichkeit, Off-Target-Bindung etc. <sup>2</sup> Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion, Toxizität  
 Quelle: BCG-Analyse

Viele Medikamente scheitern bereits in der Forschung und Präklinik aufgrund mangelnder Wirksamkeit, Sicherheit oder wirtschaftlicher großtechnischer Herstellbarkeit. KI könnte die Wahrscheinlichkeit, ein erfolgreiches Medikament zu entwickeln, steigern, indem sie frühzeitig – d. h. noch während der Forschungsphase – die physikochemischen und physiologischen Eigenschaften von Wirkstoffkandidaten prognostiziert, Kandidaten mit ungünstigen Profilen "aussiebt" und die vielversprechendsten Kandidaten optimiert und so die auf herkömmliche experimentelle Methoden gestützte Entscheidungsfindung ergänzt. Dies könnte in der Folge zu einer höheren Erfolgsrate in klinischen Studien mit Menschen führen, zumal insbesondere ein Scheitern in späten klinischen Studien wertvolle Ressourcen kostet. Aus diesem Grund sind (Bio)pharmafirmen sehr daran interessiert, Kandidaten mit geringen Erfolgchancen möglichst früh, nämlich noch in der Forschungsphase, zu erkennen und auszusortieren. Ob der Einsatz von KI zukünftig tatsächlich die Erfolgswahrscheinlichkeiten erhöht, lässt sich gegenwärtig noch nicht abschließend beantworten, da sich noch zu wenig Medikamente, zu deren Entwicklung KI maßgeblich beigetragen hat, in der klinischen Entwicklung befinden. Zudem müsste man für eine definitive Aussage die Ursache eines möglichen Scheiterns kennen und wissen, inwiefern dies KI-bedingt ist. Beispielsweise kann die Entwicklung eines Medikaments trotz positiver klinischer Daten auch aufgrund veränderter Marktbedingungen eingestellt werden.

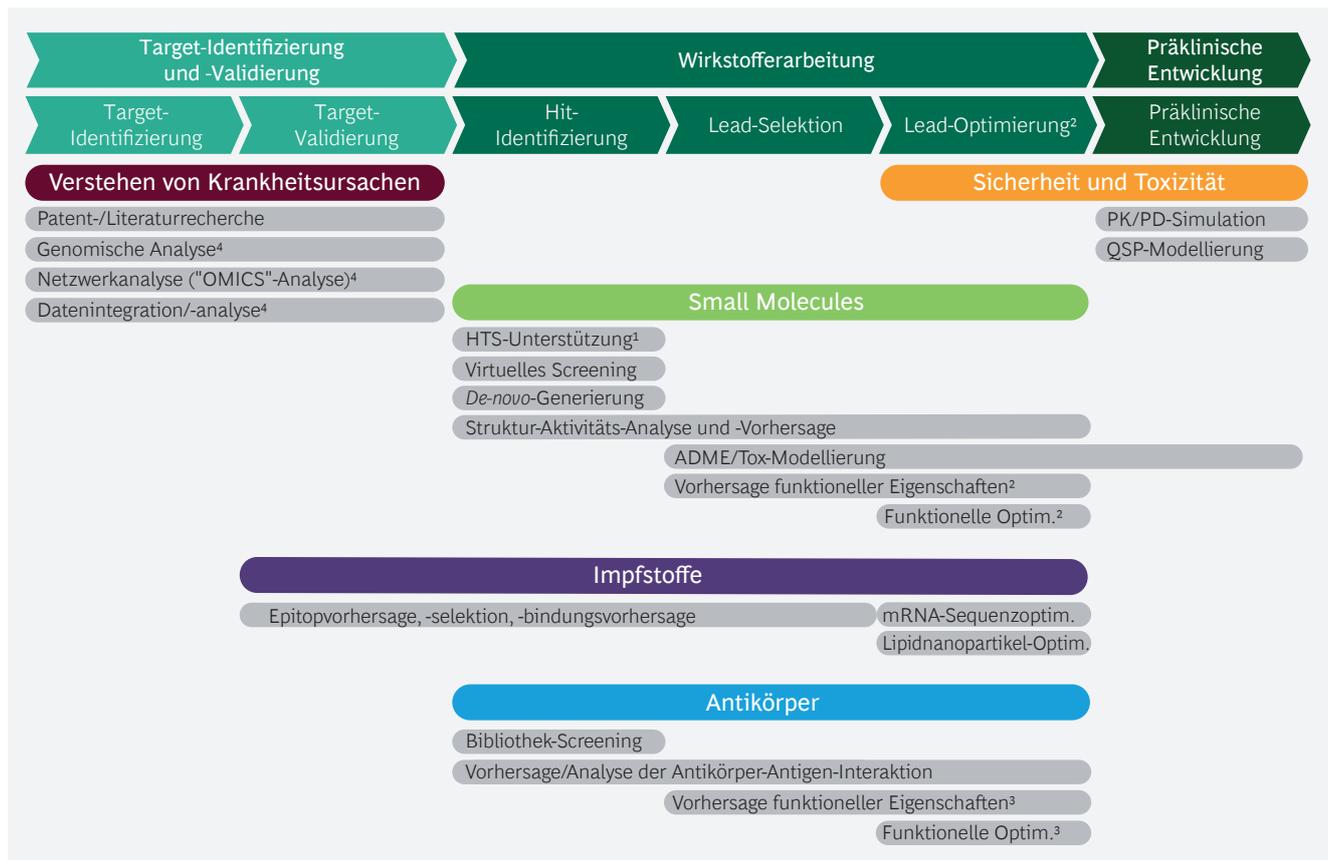
Auf der anderen Seite lassen sich Zeitersparnisse durch den KI-Einsatz bereits heute in einzelnen definierten Anwendungen nachweisen, da zeitaufwendige Analysen und Laborexperimente durch Menschen entfallen. Ein Beispiel dafür ist die Proteinstrukturvorhersage mit-

tels KI-Anwendungen wie AlphaFold oder RoseTTAFold. Die Entwicklung eines neuen Antikörpers kann mit traditionellen Methoden sogar mehrere Wochen dauern – eine Zeitspanne, die sich durch KI-basierte Modellierung verkürzen lässt. Hinzu kommt, dass KI viele Prozesse, die traditionell sequenziell abgearbeitet wurden, parallel durchführen kann. Im Ergebnis verschafft der Einsatz von KI Wissenschaftler:innen Zeit, sich anderen, komplexeren Aufgaben zu widmen. Das heißt: KI ersetzt nicht die erfahrenen Forscher:innen, sondern unterstützt diese in ihrer Entscheidungsfindung; KI agiert also nicht völlig autonom, sondern wird stets durch menschliches Eingreifen unterstützt und überwacht, wobei der Mensch aktiv in den Entscheidungsprozess eingebunden ist, was zu sichereren und zuverlässigeren Ergebnissen führt (Human-in-the-Loop [HTL]-Prinzip). Wie groß jedoch die Gesamtzeiterparnis mit Blick auf die heutige durchschnittlich zwölf- bis fünfzehnjährige Entwicklungsdauer von der Hit-Identifizierung bis zur Zulassung ist, lässt sich derzeit allenfalls theoretisch abschätzen, da der Einsatz von KI entlang der (bio)pharmazeutischen Wertschöpfungskette von Projekt zu Projekt variiert. Zudem macht die Forschung nur grob ein Drittel der gesamten Entwicklungsdauer aus. Im Ganzen ist aber das Optimierungspotenzial durch den Einsatz von KI bei der Entwicklung neuer Medikamente nicht mehr von der Hand zu weisen (Abbildung 2.6).

## Anwendung von KI zur Identifizierung und Validierung neuer Targets

Zunächst soll der Einsatz von KI im ersten Abschnitt der Arzneimittelwertschöpfungskette, der Identi-

Abbildung 2.6 | Beispiele für den Einsatz von KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung



<sup>1</sup>Bildanalyse, Datenanalyse/-integration, Feedbackschleifen, Reduktion der Rate an falsch-positiven Ereignissen <sup>2</sup>Z. B. Löslichkeit, Off-Target-Effekte, Synthetisierbarkeit  
<sup>3</sup>Z. B. Immunogenität (→ Humanisierung), Löslichkeit/Aggregation, Homogenität, Herstellbarkeit, PK/PD, Toxizität <sup>4</sup>Daten aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien inklusive Datensätzen basierend auf Patient:innen-Charakteristika (z. B. Krankheits- und Therapieverlaufsdaten)  
**Anmerkung:** AK = Antikörper; AG = Antigen; HTS = High-Throughput Screening; PD = Pharmakodynamik; PK = Pharmakokinetik; QSP = Quantitative Systempharmakologie  
**Quelle:** BCG-Analyse – modifiziert nach BCG-Wellcome-Studie: *Unlocking the Potential of AI in Drug Discovery*. 2023

fizierung und Validierung neuer Targets, in den Blick genommen werden. Hierzu werden unterschiedliche Ansätze verfolgt, die sich auch gegenseitig ergänzen können (s. auch Abbildung 2.6).

- **Genomische Analyse:** KI kann bei der Analyse genetischer Daten helfen, Genvarianten oder Mutationen zu identifizieren, die mit bestimmten Erkrankungen in Verbindung stehen. Durch das Verständnis genetischer Faktoren, die Krankheiten beeinflussen, können vielversprechende Targets für therapeutische Interventionen ermittelt werden. Gerade bei multifaktoriell bedingten Erkrankungen mit genetischen Faktoren, wie der koronaren Herzkrankheit oder vielen Krebserkrankungen, deren Ursachen für Menschen aufgrund der schieren Menge zu analysierender Daten schwierig zu entschlüsseln sind, spielt KI ihre Stärken aus.
- **Netzwerkanalyse und Systembiologie ("OMICS-Analyse"):** KI kann genutzt werden, um komplexe biologische Netzwerke und Systeme zu analysieren und zu modellieren. Durch das Verständnis der Inter-

aktion verschiedener Gene, Proteine und anderer molekularer Faktoren können Wissenschaftler:innen potenzielle Targets identifizieren, bei denen eine Veränderung der biologischen Aktivität eine therapeutische Wirkung entfalten könnte. Theoretisch könnte eine KI heute eine Krankheitsursache aufschlüsseln, an der bisher noch kein Mensch geforscht hat und die ohne KI vielleicht erst in einigen Jahren oder Jahrzehnten entschlüsselt worden wäre.

- **Datenintegration und -analyse:** KI-Systeme können große Mengen biologischer, chemischer und medizinischer Daten integrieren und analysieren. Dies ermöglicht die Entdeckung komplexer Muster und Zusammenhänge, die für menschliche Forscher:innen schwierig zu erfassen sind. Auf diese Weise ist es möglich, neue biologische Stoffwechsel- oder Signalwege sowie molekulare Strukturen zu identifizieren oder bestehende besser zu verstehen, die als potenzielle Targets für neue Medikamente in Frage kommen. Zu möglichen KI-Anwendungen in diesem Bereich gehören unter anderem automatisierte

Bildanalyse, Mustererkennung in Screeningdatensätzen oder die Entdeckung neuer Biomarker zur besseren Segmentierung von Patient:innenpopulationen in der Arzneimittelforschung.

Im weitesten Sinne fallen auch von einer KI durchgeführte Patent- und Literaturrecherchen in diese Anwendungskategorie. Aufgrund der großen Menge an neuen Publikationen ist es für Wissenschaftler:innen heutzutage selbst in einem eng gefassten Fachgebiet schwierig bis unmöglich, alle Veröffentlichungen zu lesen. Hier kann KI helfen, indem sie sämtliche Publikationen – auch außerhalb eines begrenzten Fachgebiets – auswertet und die Ergebnisse zusammenfasst. Auf diese Weise könnten Forscher:innen völlig neue Ideen entwickeln, auf die sie nur auf Basis eigener Originallektüre nicht gekommen wären. KI ist sogar in der Lage, selbst Schlussfolgerungen aus der Analyse der Publi-

kationen zu ziehen und mögliche Targets aktiv vorzuschlagen. Zudem können die durch KI gewonnenen Informationen gleichzeitig in einen Wissenschafts-Chatbot integriert werden. Das ermöglicht es Forscher:innen – neben dem Lesen der Zusammenfassungen –, spezifische wissenschaftliche Fragen an den "Kollegen Computer" zu stellen. Der Einsatz derartiger Wissenschafts-Chatbots erfreut sich in der (bio)pharmazeutischen Industrie zunehmender Beliebtheit. Beispiele für solche Chatbots sind "JulesOS" von GlaxoSmithKline, das eine ChatGPT-ähnliche Benutzeroberfläche bietet, und "plai" von Sanofi. "plai" ist eine KI-Anwendung, die interne Daten des Unternehmens aus verschiedenen Funktionen sammelt und Echtzeitdaten und "Was-wäre-wenn"-Szenarien liefert, um Entscheidungsfindungen besser und schneller zu unterstützen. Entwickelt wurde "plai" zusammen mit dem Münchner KI-Start-up AILY LABS.

## Fallbeispiele: Anwendung von KI zur Target-Identifizierung



### Fallbeispiel 1 | Boehringer Ingelheim und Phenomic AI

Die Partnerschaft dieser beiden Firmen zielt darauf ab, neue Targets für die Behandlung stromareicher Krebsarten zu identifizieren. Tumorstroma, eine Struktur aus Bindegewebe, das die Tumorzellen umgibt, spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung des Tumorwachstums und der Resistenz gegenüber Chemotherapeutika. Zu den stromareichen Krebsarten zählen unter anderem Darm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Diese sind besonders schwer zu behandeln. Um entsprechende Targets zu identifizieren, kommt die KI-Plattform scTx® von Phenomic AI zum Einsatz. Ihr Herzstück ist eine umfangreiche Datenbank, die Einzelzell-RNA-Datensätze, Transkriptomik-Daten sowie Bildgebung umfasst. ML-Algorithmen ermöglichen die Analyse dieser Daten, um die Biologie einzelner Zellen in komplexen Mehrzellsystemen wie dem Stroma zu verstehen.



### Fallbeispiel 2 | AstraZeneca und BenevolentAI

Die beiden Firmen sind im Jahr 2019 eine langjährige Partnerschaft eingegangen, um maschinelles Lernen für die Entdeckung neuer Targets zur Behandlung chronischer Nierenerkrankungen (CKD) und der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) einzusetzen. Im Januar 2022 wurde das Feld der Zusammenarbeit um die Autoimmunerkrankung Systemischer Lupus erythematodes (SLE) sowie Herzinsuffizienz erweitert. Bis Februar 2023 wurden vier Targets in das Projektportfolio von AstraZeneca übernommen. Im Rahmen der Kooperation arbeiten Wissenschaftler:innen beider Unternehmen zusammen, um die genomischen, chemischen und klinischen Daten von AstraZeneca mit der BenAI Engine zu kombinieren. Diese KI-Target-Identifizierungs-Plattform verfügt über ein Netzwerk kontextualisierter wissenschaftlicher Daten (Gene, Proteine, Krankheiten und Verbindungen) und der Beziehungen zwischen ihnen. Die Plattform umfasst mehr als 85 öffentliche und lizenzierte Datenquellen, über 35 Millionen wissenschaftliche Publikationen und 409 Millionen biomedizinische Beziehungen zwischen den verschiedenen Datenpunkten.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.benevolent.com/benevolent-platform/benai-engine/>

# KÜNSTLICHE INTELLIGENZ (KI) IN DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG



**Dr. Christoph Meier**  
Managing Director and Partner  
Boston Consulting Group, London

Künstliche Intelligenz (KI) hat in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte gemacht – neue Algorithmen wurden entwickelt, ermöglicht durch immer größere Rechenleistung und bessere Verfügbarkeit von Daten. In den letzten zwei Jahren sind zudem die generativen KI-Methoden, insbesondere Large-Language-Modelle (z. B. ChatGPT, das auf solchen Modellen aufbaut), in den Vordergrund gerückt. Diese Modelle erlauben es, ein breiteres Spektrum an Daten effizient zu analysieren.

Ein Bereich, in dem besonders große Fortschritte gemacht wurden, ist die Pharmaforschung. Bisher ist die Entwicklung von neuen Arzneimitteln und Impfstoffen ein komplexer Prozess, der aus vielen verschiedenen Experimenten besteht. Traditionell dauerte es im Durchschnitt vier bis sechs Jahre, um einen neuen Wirkstoff zu entwickeln.<sup>1</sup>

Fortschritte in der KI-Methodik ermöglichen es heute, viele Schritte in der Arzneimittelforschung mittels Algorithmen durchzuführen. In einer Studie von Wellcome Trust und der Boston Consulting Group aus dem Jahr 2023<sup>2</sup> werden die wichtigsten Anwendungen beschrieben: Im ersten Schritt kann KI genutzt werden, um Krankheitsmechanismen besser zu verstehen, z. B. durch systematische Analyse von

Genomik- und Proteomikdaten, um zu bestimmen, welche Gene und Proteine für eine Krankheit verantwortlich sind. Im zweiten Schritt können mit KI neue Wirkstoffe entdeckt werden. Für niedermolekulare Verbindungen, die traditionell die meisten Arzneimittel stellen, gibt es generative und andere KI-Algorithmen, die systematisch die Eigenschaften von Molekülen optimieren und so den Entwicklungsprozess beschleunigen. Im letzten Schritt kann KI dann verwendet werden, um den Arzneimittelstoffwechsel, das pharmakokinetische Profil und andere Eigenschaften von neuen Wirkstoffen zu optimieren.

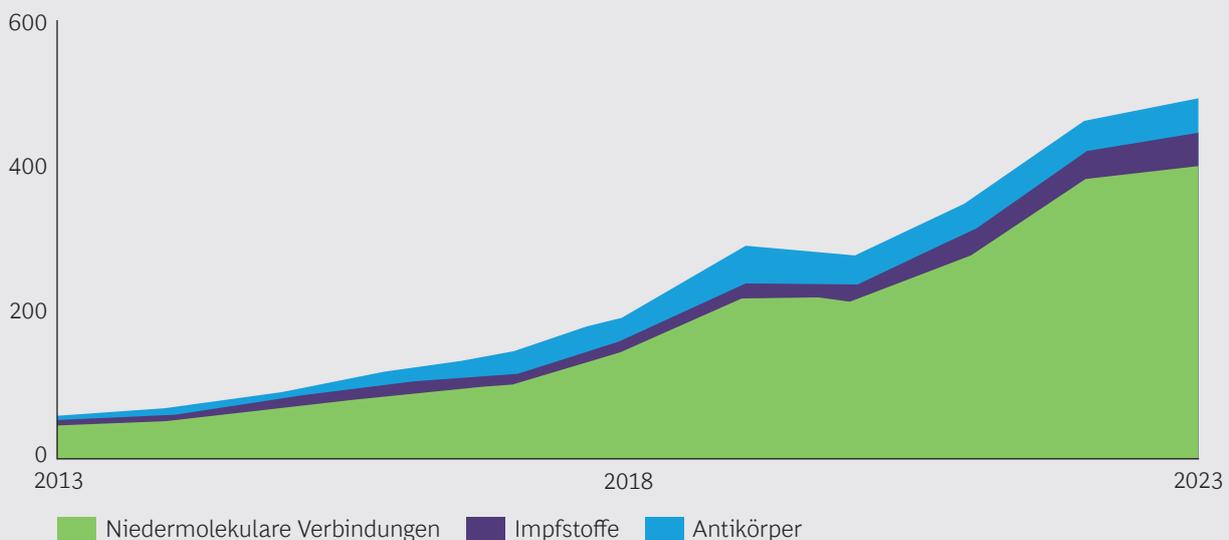
## Wie wirkt sich der Einsatz dieser Methoden auf die Pharma- und Biotech-Industrie aus?

KI-basierte Forschung erlebt aktuell einen großen Aufschwung. Fast alle pharmazeutischen Unternehmen investieren stark in KI; zudem gibt es weltweit eine Anzahl an Biotechnologie-Unternehmen, die sich auf KI-Arzneimittelforschung spezialisiert haben. In der Folge ist die Zahl neuer Arzneimittel, die mit Hilfe von KI entwickelt wurden, erheblich gestiegen (siehe Abbildung A).

## Was ist die Zukunft von KI in der Arzneimittelforschung?

Wir erwarten, dass sich die Anwendung von KI weiter ausbreiten wird und dass in der Zukunft ein zunehmender Anteil von neuen Wirkstoffen mit Hilfe von KI-Methoden entdeckt und entwickelt werden wird. Es ist im Moment noch zu früh, um eine Aussage darüber zu treffen, wie erfolgreich die Anwendung von KI in verschiedenen Therapiebereichen und Molekülklassen sein kann. Erste Resultate deuten, wie vorstehend umrissen, auf eine vielversprechende Zukunft hin.

Abbildung A | Arzneimittel und Impfstoffe, die mit Hilfe von KI entwickelt wurden



Quelle: KI-Report von Wellcome Trust und Boston Consulting Group<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Paul et al. Nat Rev Drug Discov. 2010 Mar;9(3):203-214

<sup>2</sup>BCG-Wellcome-Studie: *Unlocking the Potential of AI in Drug Discovery*. 2023. [https://wellcome.org/sites/default/files/2023-06/unlocking-the-potential-of-ai-in-drug-discovery\\_report.pdf](https://wellcome.org/sites/default/files/2023-06/unlocking-the-potential-of-ai-in-drug-discovery_report.pdf)

<sup>3</sup>Jayatunga et al. Nat Rev Drug Discov. 2022 Mar;21(3):175-176

Abschließend sei noch kurz auf einen Sonderfall der Target-Identifizierung und -Validierung eingegangen, das **Drug Repurposing**.<sup>4</sup> Durch die Analyse vorhandener Daten zu Medikamenten und deren Wirkungen kann KI helfen, bestehende Medikamente zu identifizieren, die potenziell für die Behandlung neuer Krankheiten umgewidmet werden könnten. Bezeichnet wird dieser Vorgang als Drug Repurposing. Dieser Ansatz kann schneller und kostengünstiger sein als die Entwicklung eines neuen Medikaments von Grund auf. Ein Beispiel für ein KI-basiertes Drug Repurposing ist Dexmedetomidin, das ursprünglich als Sedativum und Analgetikum für die Intensivpflege entwickelt und zugelassen wurde. Mittels KI-gestütztem Drug Repurposing wurde es jedoch auch als wirksam bei der Behandlung von Agitation bei Schizophrenie und bipolaren Störungen identifiziert, wofür es im Jahr 2022 eine Zulassung von der FDA erhielt.

## Anwendung von KI zur Vorhersage von Moleküleigenschaften

Die Nutzung von KI, um Moleküleigenschaften vorherzusagen, ist eine der häufigsten und wichtigsten Anwendungen im Bereich der (bio)pharmazeutischen Forschung. Beispiele für vorhersagbare Eigenschaften sind unter anderem Bindungsaffinität, Target-Spezifität, Off-Target-Effekte, Wirksamkeit, Sicherheit, Herstellbarkeit, Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion, Toxizität, Immunogenität, Löslichkeit/Aggregation oder Homogenität (d. h. der Gleichartigkeit und Einheitlichkeit von (Bio)molekülen hinsichtlich ihrer Struktur, Zusammensetzung und physikalisch-chemischen Eigenschaften). Dabei kann KI die Eigenschaften von physisch existierenden Molekülen vorhersagen, aber auch von Molekülen, die nur *in silico* (im Computer) existieren. KI ermöglicht darüber hinaus das Design neuer Moleküle mit bestimmten vorhergesagten Eigenschaften, wobei man zwischen Varianten (z. B. Austausch einiger Aminosäuren innerhalb einer vorgegebenen Antikörpersequenz oder Austausch einer funktionellen Gruppe in einem Small Molecule) und vollständig *de novo* bzw. *ab initio* generierten Molekülen (z. B. einem von Grund auf vollständig neuen Antikörper oder Small Molecule) unterscheidet. Die Grenze dazwischen, wo eine Variante aufhört und wo ein vollständig *de novo* generiertes Molekül beginnt, lässt sich jedoch nicht klar ziehen.

Insbesondere auf der Ebene der Wirkstoffentwicklung unterscheiden sich Anwendungen, Anwendbarkeit und Ausmaß der Nutzung von KI zwischen den wichti-

gen Arzneimittelkategorien wie Small Molecules, Antikörpern und Impfstoffen (Abbildung 2.6). Daher wird im Folgenden jeder dieser Kategorien ein eigener Abschnitt gewidmet. Übergreifend lassen sich jedoch auch einige Gemeinsamkeiten beim Einsatz von KI in der Forschung über Kategoriegrenzen hinweg feststellen.

- **Automatisierung von Laborprozessen:** KI und Robotik werden kombiniert, um experimentelle Prozesse zu automatisieren. Das steigert die Effizienz und reduziert menschliche Fehler bzw. Varianzen. Ein Beispiel ist die automatisierte Anfertigung und Analyse mikroskopischer Aufnahmen von Zellkulturen, indem Roboter Zellkulturschalen aus den Inkubatoren entnehmen, zum Mikroskop transportieren und die Schalen korrekt ausrichten, das Mikroskop fokussieren, eine oder mehrere Aufnahmen machen und die Zellkulturschalen abschließend wieder in den Inkubator zurückbringen. Die KI übernimmt hierbei die Analyse der Aufnahmen.
- ***In-silico*-Unterstützung von Laborexperimenten:** Im Rahmen der Wirkstoffentwicklung besteht oft die Notwendigkeit, mehrere zeitraubende Moleküldesign-Herstell-Test-Zyklen experimentell durchzuführen, um ein Therapeutikum mit den gewünschten Eigenschaften zu erhalten. Hier kann KI prozessunterstützend wirken: So kann sie die Qualität der Wirkstoffbibliotheken durch Machine Learning in jeder Screeningrunde verbessern, indem sie beispielsweise nicht erfolversprechende Kandidaten ausselektiert oder neue, vielversprechende Varianten vorschlägt. Im Rahmen der Lead-Optimierungen kann KI Optimierungsvorschläge unterbreiten, bestimmte Moleküle über Ausschlusskriterien eliminieren oder sogar Experimente komplett *in silico* simulieren.

## KI in der Small-Molecule-Wirkstoffentwicklung

Die überwiegende Mehrheit der heute verfügbaren Medikamente gehört zur Wirkstoffkategorie der Small Molecules. Sie bestehen in der Regel aus nur wenigen hundert oder sogar weniger Atomen. Die Bandbreite dieser Medikamente reicht von gängigen rezeptfreien Mitteln wie Acetylsalicylat ("Aspirin") bis hin zu Virustatika zur Heilung von Hepatitis C und Kinasehemmern für die Therapie zahlreicher Krebsarten..

Im Herzen der Entwicklung von Small Molecules liegt die chemische Synthese, mit der medizinische Chemiker:innen durch einen komplexen, schrittweisen Prozess neue

<sup>4</sup>Jonker, et al. Drug repurposing for rare: progress and opportunities for the rare disease community. Front Med (Lausanne). 2024 Jan 17;11:1352803.

Moleküle erschaffen. Trotz jahrzehntelanger Forschung und des Einsatzes traditioneller Methoden der Computerchemie ist dies immer noch ein langer, mühsamer Prozess, der einen Engpass in der Medikamentenentwicklung darstellt. So verwendet beispielsweise das computergestützte Wirkstoffdesign (CADD; Computer-aided Drug Design) strukturelle Informationen über Kandidatenmoleküle und ihre Targets, um – basierend auf von Menschen definierten Regeln – ihre möglichen Interaktionen vorherzusagen. Jedoch reichen diese Methoden nicht aus, um den gesamten chemischen Raum, d. h. die Gesamtheit aller theoretisch möglichen chemischen Moleküle, zu erkunden. Schätzungen zufolge umfasst die chemische Universaldatenbank GDB-17 etwa 166,4 Milliarden Moleküle<sup>5</sup>, wobei selbst diese riesige Zahl nur einen Bruchteil des chemischen Raumes beinhaltet. Bisher konnte bei der Suche nach wirksamen und sicheren Wirkstoffkandidaten mit den traditionellen Methoden nur ein kleiner Teil des chemischen Raumes erforscht werden. Der Einsatz von KI bietet die Möglichkeit, dies grundlegend zu ändern.

Im Bereich Small Molecules wird KI in allen drei Phasen der Wirkstoffentwicklung eingesetzt, beginnend mit der Identifizierung von Hits durch High-Throughput Screening (HTS). HTS ist eine Methode, mit der Tausende oder sogar Millionen chemischer Verbindungen auf ihre Fähigkeit getestet werden können, ein spezifisches Target zu binden bzw. eine spezifische biologische Aktivität zu verstärken oder zu hemmen. Obwohl der Grundgedanke von HTS darin besteht, viele Verbindungen in einem schnellen und automatisierten Prozess zu testen, führen die daraus resultierenden enormen Datenmengen in der Regel zu weiteren Iterationen und Verfeinerungen des Screening-Prozesses, z. B. im Hinblick auf die Testbedingungen oder die gescreenten Moleküle. Hier kommt KI ins Spiel, um den Prozess zu optimieren und effektiver zu gestalten. Die häufigsten Anwendungsbereiche von KI im Rahmen des HTS sind:

- **KI-basierte Bildanalyse:** Viele HTS-Screens beruhen auf Zellkulturexperimenten, bei denen Hunderte oder Tausende von Wells<sup>6</sup> mit Zellen begutachtet werden müssen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von High-Content Screening. Mittels KI-gestützter Bildanalyse können Veränderungen in Zellen automatisch quantifiziert werden. Der Vorteil der Automatisierung besteht hierbei nicht nur in einem Zeitgewinn – aufgrund höherer Konsistenz und Reproduzierbarkeit verbessert sie auch die Entscheidungsfindung.
- **KI-basierte Datenanalyse und Verfeinerung:** KI-Systeme eignen sich hervorragend zur Verarbeitung und Analyse großer Datenmengen. Im Kontext von HTS können sie dazu verwendet werden, die Screening-Resultate zu verarbeiten, indem sie Muster feststellen, die für Menschen oder für traditionelle Software möglicherweise nicht erkennbar sind: Nach einem initialen Screening-Durchlauf werden die Daten mittels KI analysiert, um potenzielle Hits zu identifizieren. Basierend auf dieser Analyse können weitere Tests oder modifizierte Screening-Läufe mit zusätzlichen Molekülen (Feedbackschleifen) durchgeführt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen oder zu verfeinern. Hierbei können KI-Modelle durch das Training mit großen Datenmengen lernen, Hits mit höherer Wahrscheinlichkeit zu identifizieren, d. h., mit jedem HTS-Durchlauf kann sich die KI selbst optimieren.
- **KI-vermittelte Integration zusätzlicher Daten:** HTS wird oft durch andere Technologien und Datenquellen ergänzt, wie z. B. Genomik, Proteomik oder computerbasiertes Moleküldesign (CADD). Gerade bei zellbasierten Assays können Analysen bezüglich Veränderungen des Transkriptoms oder Proteoms weiterführende Aufschlüsse hinsichtlich der Qualität eines möglichen Lead-Kandidaten liefern. KI kann die Integration und Analyse dieser hochkomplexen Daten übernehmen.
- **Reduktion der Rate an falsch-positiven Ergebnissen mittels KI:** Eines der Probleme bei HTS ist die hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen. Unter einem Falsch-Positiven versteht man ein Molekül, das in einem durchgeführten Screening als scheinbar biologisch wirksam erscheint, ohne es wirklich zu sein. Dies kann unterschiedliche Ursachen haben, beispielsweise experimentelle Fehler, Verunreinigungen, unspezifische Bindungen oder Interaktionen mit dem Detektionssystem statt mit dem Zielmolekül selbst. KI kann helfen, die Rate an Falsch-Positiven zu reduzieren, indem sie die komplexen Beziehungen zwischen den chemischen Strukturen und den im Screening generierten Daten zu analysieren lernt. Durch die Verbesserung der Genauigkeit bei der Identifizierung von echten Hits können Ressourcen eingespart und die Effizienz des Entwicklungsprozesses gesteigert werden.

In den hier aufgeführten Beispielen wird KI unterstützend zum experimentell durchgeführten High-Throughput Screening eingesetzt. Dies ist gegen-

<sup>5</sup> Ruddigkeit L et al. Visualization and virtual screening of the chemical universe database GDB-17. J Chem Inf Model. 2013 Jan 28;53(1):56-65.

<sup>6</sup> Ein Well einer Zellkulturplatte ist eine einzelne Vertiefung oder Kammer, in der Zellen kultiviert und experimentell behandelt werden.

wärtig noch der Regelfall. Es ist aber auch möglich, das gesamte Screening *in silico* ablaufen zu lassen, was heute jedoch eher nur in Einzelfällen geschieht.

Nach der Identifizierung von Hits folgen die Phasen der Lead-Selektion und Lead-Optimierung. Für Selektion und Optimierung spielen Eigenschaften wie Bindungsaffinität, Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion, Toxizität, Löslichkeit, Off-Target-Effekte sowie wirtschaftliche großtechnische Herstellbarkeit eine zentrale Rolle. Auch hierbei können KI-Modelle die Wissenschaftler:innen unterstützen, indem sie die Wahrscheinlichkeit vorhersagen, mit der eine Verbindung die gewünschten Eigenschaften aufweist. Solche Vorhersagen basieren auf der Analyse der chemischen Struktur der Verbindungen und der Korrelation mit bekannten Daten. So können Verbindungen mit geringer Erfolgswahrscheinlichkeit frühzeitig ausgeschlossen werden. Nachdem aus den Reihen der Hits die besten Kandidaten als Leads selektiert wurden, werden diese im Rahmen der Lead-Optimierung weiter verbessert. Diese Phase kann iterative Design-Synthese-Test-Zyklen beinhalten,

wobei der Einsatz von KI hier analog dem High-Throughput Screening erfolgt, jedoch mit dem Unterschied, dass die KI auch direkt zielführende Modifikationen in der chemischen Struktur der Leads vorschlagen kann.

Ein Beispiel für ein bereits von der EMA zugelassenes Small Molecule, welches mit Hilfe von KI entwickelt wurde, ist die antivirale Proteaseinhibitor-Kombination Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19 (Fallbeispiel 4).

Ein anderes KI-generiertes Small Molecule ist INS018-055, ein Fibrosehemmer zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose. Das oral verabreichte Molekül hat die Phase I der klinischen Entwicklung bereits erfolgreich abgeschlossen und trat im Juni 2023 in die Phase II ein. Obwohl bereits andere KI-generierte Small Molecules in klinischen Studien getestet wurden, ist INS018-055 das erste Small Molecule, das sowohl ein neuartiges, von KI entdecktes Target als auch ein neuartiges, KI-generiertes Design aufweist.



### Fallbeispiel 3 | KI-basierte Lead-Optimierung mit Mercks AIDDISON™ und SYNTHIA™

Um die traditionelle Lead-Optimierung zu beschleunigen und qualitativ zu verbessern, hat Merck KGaA intern zwei KI-Plattformen entwickelt: AIDDISON™ und SYNTHIA™.<sup>1</sup> Beide Plattformen stehen auch anderen Firmen zur Nutzung als "Software as a Service" (SaaS) offen.

AIDDISON™ kombiniert Machine Learning und CADD-Methoden für das virtuelle Screening großer chemischer Räume und die Identifizierung von Hits sowie die Auswahl und Optimierung von Leads. Die Software umfasst 60 Milliarden mögliche Moleküle. AIDDISON™ kann dabei helfen, schnell die besten Wirkstoffkandidaten (Hits oder Leads) basierend auf ihrer prognostizierten Aktivität zu identifizieren. Die Suite beinhaltet auch die SYNTHIA™-Retrosynthese-Software, die vorhersagt, ob es möglich sein wird, die Verbindung durch chemische Synthese herzustellen.

SYNTHIA™ wurde über einen Zeitraum von mehr als 15 Jahren von Chemiker:innen und Informatiker:innen entwickelt und kombiniert maschinelles Lernen mit mehr als 100.000 manuell kodierten Reaktionsregeln. Die Software erschließt so die umfangreichen Datenmengen über chemische Synthese, die bei Merck in Jahrzehnten der Forschung gesammelt wurden. In der Praxis bietet SYNTHIA™ Chemiker:innen verschiedene Synthesewege an, wobei die Plattform sowohl bekannte als auch neue Lösungen erkundet, Optionen eliminiert, die nicht funktionieren werden, die Verfügbarkeit von Ausgangsmaterialien berücksichtigt und schließlich die vielversprechendsten Synthesewege vorschlägt.

Neben diesen intern entwickelten KI-Plattformen arbeitet Merck auch mit BenevolentAI zusammen an drei Targets in den Bereichen Onkologie, Neurologie und Immunologie. BenevolentAI ist dabei für die Wirkstoffearbeitung von der Hit-Identifizierung bis zur Präklinik verantwortlich. Eine weitere Zusammenarbeit besteht zwischen Merck und Exscientia, die sich auf die Entdeckung neuer niedermolekularer Wirkstoffkandidaten in den Bereichen Onkologie, Neuroinflammation und Immunologie konzentriert. Drei potenzielle First-in-Class- oder Best-in-Class-Targets wurden als anfänglicher Schwerpunkt der Partnerschaft bereits identifiziert.

<sup>1</sup> <https://www.merckgroup.com/en/research/science-space/envisioning-tomorrow/future-of-scientific-work/aiddison.html>; <https://www.merckgroup.com/en/research/science-space/envisioning-tomorrow/future-of-scientific-work/synthia.html>



## Fallbeispiel 4 | KI und Supercomputing zur Beschleunigung der Wirkstoffearbeitung bei Pfizer

Wissenschaftler:innen bei Pfizer kombinieren KI und Supercomputing, um neue Impfstoffe und Medikamente schneller zu entwickeln. Anstatt Experimente in einem physischen Labor durchzuführen, können Forscher:innen nun cloud-basiertes Supercomputing in Verbindung mit Machine-Learning-Modellen verwenden, um eine große Anzahl von Verbindungen zu testen, die als neues Medikament in Frage kommen könnten. Anschließend können sich die Forscher:innen auf diejenigen Verbindungen konzentrieren, welche die höchste Wahrscheinlichkeit haben, zu Medikamenten zu werden, und dadurch potenziell die Entwicklungszeit verkürzen.

Unter Supercomputing versteht man den Einsatz von extrem leistungsfähigen Computern, um komplexe und rechenintensive Aufgaben zu bewältigen. Diese Computer kombinieren Tausende von Prozessoren und verwenden oft spezielle Architekturen, um eine enorme Rechenleistung zu erreichen. Ihre Fähigkeit, große Datenmengen schnell zu verarbeiten und zu analysieren sowie aufwendige Simulationen und Modellierungen durchzuführen, macht sie unverzichtbar für Forschung und Entwicklung in vielen wissenschaftlichen und technologischen Bereichen – gerade auch in Kombination mit dem äußerst rechenintensiven Machine Learning.

Ein Beispiel, bei dem diese Strategie zum Tragen kam, war die beschleunigte Entwicklung der antiviralen oralen Proteaseinhibitor-Kombination Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19. Durch Modellierung und Simulation konnten die Wissenschaftler:innen eine der wichtigsten Substanzbibliotheken von Pfizer mit 4,5 Milliarden potenziellen Wirkstoffen innerhalb von 48 Stunden durchsuchen, um potenzielle Hits zu identifizieren. Mittels virtuellen Screenings wurden auch molekulare Modifikationen zur Steigerung der Potenz ausgewählt. Darüber hinaus setzten die Forscher:innen Supercomputing für die komplexen Berechnungen ein, die erforderlich waren, um nach Molekülen zu suchen, die in Pillenform statt intravenös verabreicht werden können – ein zentrales Ziel, da dies den Patient:innen eine Medikamenteneinnahme zu Hause ermöglicht. Der Einsatz fortschrittlicher Technologien reduzierte die Rechenzeit um 80 bis 90 Prozent und beschleunigte die Entwicklung des Medikaments, welches mit Hilfe von Machine Learning und Supercomputing innerhalb von nur vier Monaten entwickelt wurde.



## Fallbeispiel 5 | Sanofis "All-in-on-AI"-Strategie

In der Forschung setzt das Gesundheitsunternehmen Sanofi auf KI, um Forschungsprozesse mittels Automatisierung zu skalieren und durch verbesserte prädiktive Modellierung zu beschleunigen. So kann die Identifizierung potenzieller Leads in Anwendungsgebieten wie Immunologie, Onkologie oder Neurologie um 20 bis 30 Prozent gesteigert werden. Hierzu ist die Firma zahlreiche Partnerschaften mit jungen KI-Firmen eingegangen, auch im Bereich der Small-Molecule-Forschung. So arbeitet Sanofi seit 2022 beispielsweise mit Exscientia zusammen, wobei Exscientia für Target-Identifizierung bis einschließlich Lead-Optimierung verantwortlich ist.

Parallel dazu existiert eine Kooperation mit Aqemia. Aqemia nutzt quanteninspirierte Physik in Kombination mit Machine Learning, um die Entdeckung neuer Medikamente voranzutreiben. Im Gegensatz zu üblichen KI-Plattformen, die experimentelle Daten zum Lernen benötigen, generiert Aqemia eigene Daten mittels proprietärer Quantenphysik-Algorithmen, die es Aqemias KI-Plattform erlauben, neue Hits schneller zu identifizieren. Die Zusammenarbeit mit Sanofi umfasst die Identifizierung von Small-Molecule-Hits in mehreren therapeutischen Anwendungsgebieten.

Hinzu kommt eine Partnerschaft mit Atomwise für die Entwicklung von Small Molecules gegen fünf Targets mittels der AtomNet-KI-Plattform. AtomNet verfügt über proprietäre Deep-Learning-Algorithmen zum schnellen und effizienten Screening einer hauseigenen Bibliothek von Datensätzen zu mehr als 3 Billionen synthetisierbaren Verbindungen.

Im Rahmen einer weiteren Kooperation soll die KI-Plattform von Insilico Medicine, genannt PHARMA.AI, die Entwicklung von Arzneimitteln für bis zu sechs Targets forcieren. Hierfür hat Insilico Sanofi Zugang zu all seiner Software für die Target-Identifizierung und das Small-Molecule-Design gewährt und ebenso ein Team von interdisziplinären Wissenschaftler:innen zur Verfügung gestellt, um Small Molecules mit Wirkstoffpotenzial zu identifizieren, zu synthetisieren und bis zur klinischen Phase I voranzutreiben. Dadurch konnte Sanofi bereits dreizehn Kandidaten für eine präklinische Erprobung nominieren und drei Programme in klinische Studien mit Menschen voranbringen.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.forbes.com/sites/alexzhavoronkov/2023/06/21/sanofi-goes-all-in-on-ai/?sh=1020cb6518c0>



Ein Beispiel für die Anwendung Künstlicher Intelligenz im High-Throughput Screening ist die Entwicklung neuer Medikamente gegen Malaria.<sup>1</sup> Die Wirksamkeit vorhandener Antimalaria-Arzneimittel nimmt aufgrund von Resistenzen immer mehr ab, was für einen dauerhaften Bedarf an alternativen Wirkstoffen sorgt. Wissenschaftler:innen an der University of Central Florida haben dafür die KI-Anwendung DeepMalaria entwickelt, eine auf Deep Learning basierte Anwendung, die in der Lage ist, die inhibitorischen Eigenschaften von Verbindungen gegen Plasmodium falciparum (den Erreger der Malaria tropica) anhand ihrer SMILES vorherzusagen. SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) ist eine Notation zur Beschreibung der Struktur einer chemischen Verbindung in einer Zeile Text. Dies ist eine weit verbreitete Methode, um molekulare Strukturen in Computerdatenbanken darzustellen und somit für eine KI les- und verwertbar zu machen. DeepMalaria wurde anhand von 13.446 öffentlich verfügbaren Wirkstoffkandidaten gegen Plasmodium falciparum (bzw. deren SMILES) aus dem GlaxoSmithKline-Datensatz trainiert. Die KI konnte nach dem Training alle Verbindungen mit sehr hoher (nanomolarer) Wirksamkeit erkennen. Einer der Hits (DC-9237) erwies sich in weiteren Laborexperimenten als vielversprechender Kandidat für weitere Optimierungen.

<sup>1</sup> Arshadi AK et al. DeepMalaria: Artificial Intelligence Driven Discovery of Potent Antiplasmodials. Front Pharmacol. 2020 Jan 15:10:1526.

### KI in der Antikörperentwicklung

Antikörper sind neben Small Molecules eine der wichtigsten therapeutischen Wirkstoffkategorien. Aufgrund ihrer hohen Target-Spezifität und Bindungsaffinität machen therapeutische Antikörper derzeit die größte Biopharmazeutika-Kategorie aus. Diese komplexen Biomoleküle spielen eine zentrale Rolle in der modernen Medizin, besonders bei der Behandlung von Krankheiten, für die es zuvor keine oder nur wenige Behandlungsmöglichkeiten gab, inklusive Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionskrankheiten.

Der traditionelle Entwicklungsprozess für Antikörper, der auf experimentellen Ansätzen wie Tierimmunisierung oder Phagen-Display basiert, ist zwar ausgereift und robust, jedoch zeit- und arbeitsintensiv. Zudem kann man mit diesen Systemen nicht auf alle erwünschten Antikörpereigenschaften hin selektieren. Diese lassen sich grob in zwei Gruppen unterteilen:

- Antikörper-Antigen-Interaktion (Bindungsaffinität [d. h. Stärke der Bindung des Antikörpers an das Antigen], Target-Spezifität inklusive Off-Target-Effekten, Epitopbindung [Epitop = Antikörperbindungsstelle auf dem Antigen, d. h., wo der Antikörper das Antigen bindet])

- Funktionelle/biophysikalische Eigenschaften (Immunität, Löslichkeit/Aggregation, Homogenität, Herstellbarkeit, Pharmakokinetik [PK]/Pharmakodynamik [PD]<sup>7</sup>, Toxizität etc.)

Was die Antikörper-Antigen-Interaktion anbetrifft, erlauben es die traditionellen Technologien nicht oder nur begrenzt, Antikörper für ein ganz spezifisches Epitop auf dem Antigen zu erzeugen, sofern das vollständige Antigen zur Immunisierung bzw. im Phagen-Display verwendet wird. Verwendet man lediglich das Epitop, besteht die Gefahr, dass dieses nicht korrekt gefaltet ist. So kann es sein, dass keiner der entdeckten Antikörper den gewünschten biologischen oder therapeutischen Effekt erzielt, da er das Antigen nicht am relevanten Epitop bindet. "Um dies frühzeitig festzustellen, wäre jedoch eine Strukturaufklärung mittels Röntgenkristallografie oder Kernspinresonanzspektroskopie erforderlich – beides extrem zeitaufwendige Methoden mit niedrigem Durchsatz.

Und selbst wenn ein Antikörper die gewünschte Antigenbindung erzielt, können andere wichtige funktionelle oder biophysikalische Eigenschaften fehlen (z. B. Löslichkeit in hohen Konzentrationen, Homogenität, Herstellbarkeit in großem Maßstab). Diese werden auch als "Entwickelbarkeit" eines Antikörpers bezeichnet. Nur die wenigsten anfänglichen Treffer aus Tierimmunisierungen oder Phagen-Display

<sup>7</sup> Pharmakodynamik (PD) und Bindungsaffinität sind verwandte, aber unterschiedliche Konzepte in der Pharmakologie. Während die Bindungsaffinität ein kritischer Faktor ist, der die Pharmakodynamik eines Arzneimittels beeinflussen kann, ist sie nur einer von vielen Faktoren. Die Pharmakodynamik berücksichtigt auch die funktionellen Veränderungen, die nach der Bindung des Arzneimittels an sein Ziel auftreten.

sind gut entwickelbar. Zudem sind Antikörper aus traditionellen Tierimmunisierungen immunogen, da sie im Menschen als Fremdprotein wirken, und müssen daher erst noch humanisiert werden. Darunter versteht man ein Verfahren, bei dem die für die Antigenbindung wichtigen Aminosäuren eines Antikörpers in einem passenden menschlichen Antikörper mittels gentechnischer Methoden "ersetzt" werden (siehe S. 41).

Mit Hilfe der jüngsten Fortschritte in KI können viele dieser Limitationen verringert werden. KI-Anwendungen werden daher zunehmend in die Antikörperentwicklungsabläufe integriert. Sie spielen primär eine Rolle bei der Identifizierung und Optimierung von Antikörpern. Gegenwärtig stellen jedoch der relativ hohe Rechenaufwand zur Modellierung von Antikörpern sowie die im Vergleich zu Small Molecules geringere Datenbasis noch Hürden dar. So kann die KI-basierte Strukturvorhersage eines einzigen Antikörpers – je nach verwendeter KI-Applikation – mit genügend Rechenleistung 10 bis 30 Minuten dauern. Setzt man einen handelsüblichen PC zur Berechnung der Antikörperstruktur ein, muss man dafür etwa eine Woche veranschlagen. Möchte man Millionen virtueller Antikörper strukturell modellieren, kommt man schnell an die Grenzen des praktisch Durchführbaren.

Einer der ersten zugelassenen mit Hilfe von KI entwickelten Antikörper ist Bamlanivimab (FDA-Zulassung im Februar 2021), von Eli Lilly und AbCellera Biologics Inc. entwickelt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Bamlanivimab wurde unter Einsatz von KI in B-Zellen (Antikörper-produzierenden Zellen) eines genesenden COVID-19-Patienten entdeckt.<sup>8</sup> Insgesamt wurden 5,8 Millionen B-Zellen gescreent, und Machine-Learning-Algorithmen wählten davon mehr als 4.500 Hits aus. Anschließend wurden die Antikörpergene ausgewählter einzelner Hits mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) sequenziert und 440 unterschiedliche vollständige Antikörper durch ML-basierte Sequenzanalyse wiederhergestellt. Diese Antikörper wurden mit konventionellen Methoden weiter charakterisiert und am Ende Bamlanivimab als bester Kandidat für die klinische Entwicklung ausgewählt.

Für die Identifizierung und Optimierung von Antikörpern kann auf eine Vielzahl spezialisierter KI-Anwendungen zurückgegriffen werden. Im Folgenden gehen wir auf drei Bereiche der Antikörperentwicklung, in denen KI gegenwärtig schon erfolgreich eingesetzt wird, näher ein: das Phagen-Display, die Strukturanalyse und die Humanisierung als Beispiel für die Optimierung einer funktionellen Eigenschaft (Reduktion der Immunogenität).

## Einsatz von KI im Phagen-Display

Phagen-Display ist eine Technik zur Entwicklung von Antikörpern. Sie nutzt Bakteriophagen (Viren, die Bakterien infizieren) als Träger zur Präsentation von Antikörper-ähnlichen Molekülen auf ihrer Oberfläche, während das Gen für das präsentierte Protein Teil des Phagen-genoms ist. Jeder Phage weist nur eine Art von Antikörper-ähnlichen Strukturen auf, was eine eindeutige Zuordnung ermöglicht. Beim Phagen-Display werden Millionen unterschiedlicher Phagen eingesetzt, weshalb man auch von einer Phagen-Bibliothek spricht. Diese Phagen werden dann mit dem Target (Zielmolekül) in Kontakt gebracht. Diejenigen Phagen, die sich mit ihren Antikörperstrukturen fest an das Target binden (sogenannte Binder), werden isoliert. Nach dem Wegwaschen der ungebundenen Phagen werden die gebundenen Phagen in Bakterien vermehrt und ihr Genom sequenziert, um hochspezifisch bindende Antikörperstrukturen zu identifizieren. Grundsätzlich wird Phagen-Display in mehreren Runden iterativ durchgeführt, um immer spezifischere Binder zu identifizieren, da sich zum einen über die Runden hinweg bessere Binder anreichern und zum anderen bei der Phagenvermehrung auch Mutationen im Phagen-genom auftreten und somit neue Varianten entstehen. Der unterstützende Einsatz von Künstlicher Intelligenz beim Phagen-Display kann auf mehreren Ebenen erfolgen:

- **Datenanalyse aus Phagen-Display-Screening:** Phagen-Display generiert ebenso wie das Small-Molecule High-Throughput Screening eine enorme Datenmenge, besonders in Verbindung mit einer Technik wie Next-Generation Sequencing (NGS), bei der die Sequenzen der Binder entschlüsselt werden. KI hilft bei der Analyse dieser Daten, um vielversprechende Antikörperkandidaten oder Antikörper-Cluster (d. h. eine Gruppe ähnlicher Antikörper) zu identifizieren, indem sie Muster und Korrelationen erkennt, die für menschliche Forscher:innen nicht ohne Weiteres feststellbar sind.
- **Bibliotheksdesign:** Künstliche Intelligenz ist in der Lage, ausgeklügelte Phagen-Display-Bibliotheken zu entwerfen. Durch Lernen aus vorhandenen Daten kann die KI Antikörpersequenzen vorschlagen, welche erfolgreichere Ergebnisse liefern könnten. Die Bibliothek wird dadurch für ein effektiveres Screening optimiert. Dieses Verfahren lässt sich in jede Runde des iterativen Phagen-Displays integrieren, insbesondere in Kombination mit der zuvor beschriebenen Datenanalyse des Phagen-Display-

<sup>8</sup> Jones BE et al. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci Transl Med.* 2021 May 12;13(593).

Screenings, wobei die KI mit jeder Runde hinzulernt und auch Informationen aus anderen Technologien integrieren kann (z. B. KI-basierte Strukturanalysen).

- **Reduzierung von Verzerrungen:** Beim Binden der Phagen an das Target kann es zu sogenannten Verzerrungen kommen, d. h. zur Selektion und daraus folgenden Anreicherung bestimmter Antikörper, die das Target nicht am effektivsten binden. Solche Verzerrungen können durch verschiedene Faktoren hervorgerufen werden, etwa durch die Affinität von Phagen zu Bestandteilen des Testsystems oder durch Instabilität der Antikörperstrukturen auf der Phagenoberfläche. KI kann helfen, Verzerrungen zu identifizieren und zu korrigieren, und damit sicherstellen, dass der Screening-Prozess die wahren Bindungsaffinitäten und Spezifitäten der Antikörper genauer widerspiegelt.
- **Einsatz von Ensemblemodellen zur Kombination verschiedener KI-Modelle:** Ein Ensemblemodell kombiniert mehrere KI-Modelle, um bessere Vorhersagen zu treffen, als es jedes einzelne KI-Modell für sich allein könnte. Diese Methode basiert auf der Idee, dass die Kombination mehrerer KI-Modelle die jeweiligen Stärken aller Modelle nutzen und zugleich deren Schwächen ausgleichen kann, was zu einer insgesamt robusteren und zuverlässigeren Vorhersageleistung führt.

## Vorhersage der Antikörperstruktur

Antikörper können theoretisch auch allein mittels KI-Modellen erstellt bzw. modifiziert werden, d. h. ohne Laborexperimente, indem diese die dreidimensionale Struktur eines Antikörpers bzw. Antikörper-Antigen-Komplexes basierend auf den Aminosäuresequenzen vorhersagen. Für die Vorhersage funktionaler/biophysikalischer Eigenschaften ist meist die Modellierung des Antikörpers per se ausreichend. Möchte man einen Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen vollständig *in silico* von Grund auf erstellen bzw. die Antikörper-Antigen-Interaktion simulieren, muss man auch die Struktur des Antigens vorhersagen (falls diese nicht bereits bekannt ist) und die Interaktion der KI-generierten Antikörper mit dem Antigen modellieren. Das bedeutet einen wesentlich höheren Aufwand: Daher ist die vollständige *In-silico*-Generierung von Antikörpern gegen ein bestimmtes Antigen heute noch die Ausnahme. Dies liegt zum einen daran, dass die entsprechenden Tools noch sehr langsam sind – je nach KI-Modell und Rechenleistung erfordert die Berechnung eines einzelnen Antikörpers mindes-

tens rund 10 Minuten, was ihre Anwendung in der ganz frühen Forschungsphase einschränkt, in der durchaus Hunderttausende oder sogar Millionen unterschiedlicher Strukturen zu berechnen wären. Zum anderen müsste zusätzlich noch die Interaktion jedes dieser KI-generierten Antikörper mit dem Antigen simuliert werden.

Es haben sich jedoch spezialisierte KI-Tools für unterschiedliche Fälle der Antikörperoptimierung mittels Strukturvorhersage bereits in der Praxis bewährt, zumal der hierfür notwendige Rechenaufwand kleiner ist, da nur eine überschaubare Zahl von Varianten basierend auf dem Lead-Antikörper analysiert werden muss.

Zu den KI-Anwendungen im Bereich der Antikörperstrukturvorhersage gehören "Allzweck"-Tools für die Vorhersage von Proteinstrukturen wie das einleitend erwähnte AlphaFold 3 sowie RoseTTAFold. AlphaFold 3 aus dem Jahr 2024 ist bereits die dritte Version von AlphaFold. Die erste Version (AlphaFold 1) wurde im Jahr 2018 veröffentlicht und nutzt eine Kombination aus Deep Learning und physikalischen Simulationen für die Proteinfaltungsvorhersage, erweist sich jedoch als weniger effizient bei der Vorhersage neuer Proteinstrukturen ohne existierende ähnliche Strukturdaten. AlphaFold 2 aus dem Jahr 2020 adressiert dieses Problem durch Verwendung eines neuartigen Ansatzes und erreicht eine deutlich höhere Genauigkeit. AlphaFold 3 zeigt eine weitere Verbesserung der Effizienz und Genauigkeit. Diese neue Version geht zudem über die Vorhersage von Proteinstrukturen hinaus und kann nun auch die Interaktionen aller Moleküle des Lebens, einschließlich DNA, RNA und kleiner Moleküle wie Liganden, genau modellieren und die Struktur molekularer Komplexe ganzheitlich vorhersagen. ESMFold, ein weiteres Vorhersagemodell, entwickelt von Meta AI als Open Source, basiert auf einem großen Sprachmodell anstatt auf der traditionellen Analyse von Mehrfachsequenzalignments (MSA). Das erhöht bei ESMFold die Vorhersagegeschwindigkeit erheblich, während eine hohe Präzision beibehalten wird.

Neben diesen "Allzweck"-Tools zur Proteinstrukturvorhersage existieren mehrere auf Antikörper spezialisierte Tools (s. Tabelle 2.1). Jedes dieser Tools hat seine spezifischen Stärken und ist für bestimmte Anwendungsfälle bei der Antikörperentwicklung konzipiert. Die Wahl zwischen diesen Werkzeugen hängt daher beispielsweise davon ab, ob der Schwerpunkt auf allgemeinen Proteinstrukturen, auf der detaillierten Modellierung spezifischer Antikörperbereiche oder auf Antikörper-Antigen-Interaktionen liegt.

Tabelle 2.1 | Beispiele für KI-Anwendungen im Bereich der Antikörperstrukturvorhersage

Name	Beschreibung
ABodyBuilder	Vorhersage variabler Domänen von Antikörpern durch eine Kombination aus Homologie- und <i>Ab-initio</i> -Modellierungen
ABlooper	Vorhersage der CDRs (Complementarity-Determining Regions, die Bereiche mit der höchsten Variabilität innerhalb der variablen Domänen von Antikörpern) mittels <i>Ab-initio</i> -Modellierung; kann direkt mit 3D-Koordinatendaten aus Strukturdateien arbeiten.
DeepAb	Erstellung von Antikörperstrukturen mit hoher Vorhersagegenauigkeit in Kombination mit RoseTTA (einem "traditionellen" Softwarepaket zur Protein- und Antikörpermodellierung); wurde anhand eines großen Datensatzes bekannter Antikörperstrukturen trainiert.
IgFold	Sprachbasiertes Modell; gehört zu einer der schnellsten KI-Anwendungen (ca. 1 Minute pro Struktur); zwecks Geschwindigkeit sind Antikörper-Template <sup>1</sup> -Strukturen vorintegriert.
EquiFold	Ein von Genentech entwickeltes Machine-Learning-Tool, welches die Strukturen von Antikörpern und deren Wechselwirkungen mit Antigenen vorhersagen kann.

<sup>1</sup>KI-basierte *De-novo*-Generierung von Antikörpern bei Boehringer Ingelheim.

## Optimierung von Antikörpern

KI-Anwendungen zur Optimierung von Antikörpern finden bereits breiten Einsatz. So können KI-Modelle Modifikationen in Antikörpersequenzen vorschlagen, die zu einer verbesserten Antikörper-Antigen-Interaktion im Hinblick auf Bindungsaffinität, Target-Spezifität oder Epitopbindung führen können oder das Epitop vorhersagen. Analog erlauben KI-Modelle auch die Optimierung funktioneller/biophysikalischer Eigenschaften wie Immunogenität, Löslichkeit/Aggregation, thermisches Verhalten<sup>9</sup>, Homogenität, Herstellbarkeit, Pharmakokinetik/Pharmakodynamik oder Toxizität. Auch in diesem Fall können KI-Modelle entweder vorhandene Antikörper bewerten oder veränderte Antikörpersequenzen vorschlagen, um zu verbesserten funktionellen oder biophysikalischen Eigenschaften zu gelangen.

Ein Beispiel für die KI-basierte Optimierung von Antikörpern ist die Verringerung ihrer Immunogenität mittels Humanisierung. Das ist insbesondere bei durch Tierimmunisierung gewonnenen Antikörpern essenziell. Wie zuvor erläutert, werden hierzu die für die Antigenbindung wichtigen Aminosäuren in einen passenden menschlichen Antikörper mittels gentechnischer Methoden "transplantiert". Da es bei der Transplantation jedoch zu Veränderungen der Eigenschaften

des Antikörpers kommen kann (z. B. geringere Antigenbindung, verstärkte Aggregation), vergleicht man bisher in der Praxis unterschiedliche Varianten, um dann die vielversprechendste Variante weiter zu optimieren, d. h., es handelt sich auch hier (wie beim Phagen-Display) um einen iterativen, zeitintensiven Prozess. KI-Anwendungen, die anhand erfolgreicher Humanisierungen trainiert wurden, können diesen Prozess signifikant beschleunigen, indem sie humanisierte Antikörper vorhersagen, die nicht nur für Menschen nicht immunogen sind, sondern auch die erwünschten Eigenschaften des ursprünglichen Antikörpers bewahren oder sogar übertreffen. So können Antikörper beispielsweise mit Hilfe der Open-Source-Softwareplattform BioPhi mit deren ML-Algorithmen *in silico* humanisiert werden.

Aussagen darüber, inwieweit sich Antikörper, die mit Hilfe der hier beschriebenen KI-Tools entwickelt wurden, generell in der klinischen Entwicklung bewähren, lassen sich anhand der gegenwärtigen Datenlage leider nicht treffen, da die entsprechenden Hintergrundinformationen hierzu im Allgemeinen nicht veröffentlicht werden. Zudem wären für eine Aussage hinsichtlich einer möglichen Überlegenheit von mit Hilfe von KI entwickelten Antikörpern auch Vergleichsdaten mit traditionell entwickelten Antikörpern notwendig.

<sup>9</sup> Das thermische Verhalten eines Antikörpers beschreibt, wie sich seine Stabilität, Struktur und Funktion bei unterschiedlichen Temperaturen verändern.



## Fallbeispiel 7 | KI-basierte *De-novo*-Generierung von Antikörpern bei Boehringer Ingelheim

Ein Beispiel für die *De-novo*-Generierung neuer Antikörper ist eine Kooperation von Boehringer Ingelheim und IBM. Boehringer Ingelheim setzt hierbei ein von IBM entwickeltes und vortrainiertes KI-Modell (Basismodell) ein und trainiert dieses mit zusätzlichen, firmeneigenen Daten. Die Sequenz-, Struktur- und Molekülprofilinformationen von krankheitsrelevanten Targets sowie Erfolgskriterien für therapeutisch relevante Antikörpermoleküle – wie Affinität, Spezifität und Entwickelbarkeit – bilden dabei die Grundlage für die *In-silico*-Generierung neuer menschlicher Antikörpersequenzen. Anschließend werden die KI-generierten Antikörper mittels KI-basierter Simulation gescreent, um die besten Binder auszuwählen und zu optimieren. Zur Validierung wird Boehringer Ingelheim dann die besten Antikörperkandidaten in Mini-Maßstäben produzieren und experimentell analysieren. Die Ergebnisse werden wiederum dazu verwendet, das KI-Modell über Feedbackschleifen weiter zu verbessern.



## Fallbeispiel 8 | Zusammenarbeit von AbbVie und BigHat: Kombination von Automatisierung und Machine Learning zur Entwicklung und Optimierung von Antikörpern

Im Dezember 2023 haben AbbVie und BigHat Biosciences eine Forschungsk Kooperation zur Entdeckung und Entwicklung von Antikörpertherapeutika im Bereich Onkologie und Neurologie abgeschlossen. Sie wollen die Milliner™-Plattform von BigHat, eine Suite von KI-Anwendungen, nutzen, um Antikörper für mehrere therapeutische Targets zu entwerfen und auszuwählen (Abbildung 2.7).

Milliner™ integriert weitestgehend automatisierte Laborexperimente mit ML-Technologie. Jedes Programm beginnt mit sogenannten Seed-Antikörpern, die entweder mittels KI komplett *de novo* entworfen wurden, aus im Labor durchgeführten Phagen-Display-Experimenten stammen oder bereits existieren. Für Antigene mit bekannter Struktur kann die KI-Plattform mit *De-novo*-Antikörper-Designmodellen vollständig *in silico* Epitop-spezifische Hits generieren. Die ursprünglichen Seed-Antikörper werden dann auf der Plattform von BigHat durch sequenzielle Design-Build-Test-Zyklen iterativ optimiert. Dabei entwirft die KI in jedem Zyklus Hunderte von Varianten (inklusive unterschiedlicher Antikörperformate<sup>1</sup>), die mittels Gensynthese und anschließender zellfreier Proteinsynthese und Aufreinigung produziert werden und daraufhin in zellbasierten oder "Reagenzglas"-Laborexperimenten getestet werden. Anschließend werden die ML-Modelle mit diesen neuen Daten aktualisiert, und ein neuer Zyklus beginnt.

Über mehrere Zyklen hinweg können schließlich Antikörper mit den gewünschten Eigenschaften selektiert werden. Dabei ist es möglich, Hunderte rekombinanter Antikörper innerhalb einer Woche in einer einzigen experimentellen Arbeitszelle<sup>2</sup> zu synthetisieren, zu reinigen und vollständig auf Antigen-Antikörper-Interaktion und funktionelle und biophysikalische Eigenschaften hin zu testen. Das KI-Modell ist auch in der Lage, alternative therapeutische Antikörperformate zu generieren, wie beispielsweise bi- oder trispezifische Antikörper (d. h. Antikörper, die zwei oder drei Antigene gleichzeitig binden können) oder Nanobodies (kleine Antikörperfragmente, die nur ca. ein Zehntel der Größe eines normalen Antikörpers besitzen). Diese alternativen Formate weisen Eigenschaften auf, über welche die Ausgangsantikörper nicht verfügen, wie Multispezifität oder die Adressierung zuvor unzugänglicher Targets aufgrund geringerer Größe.

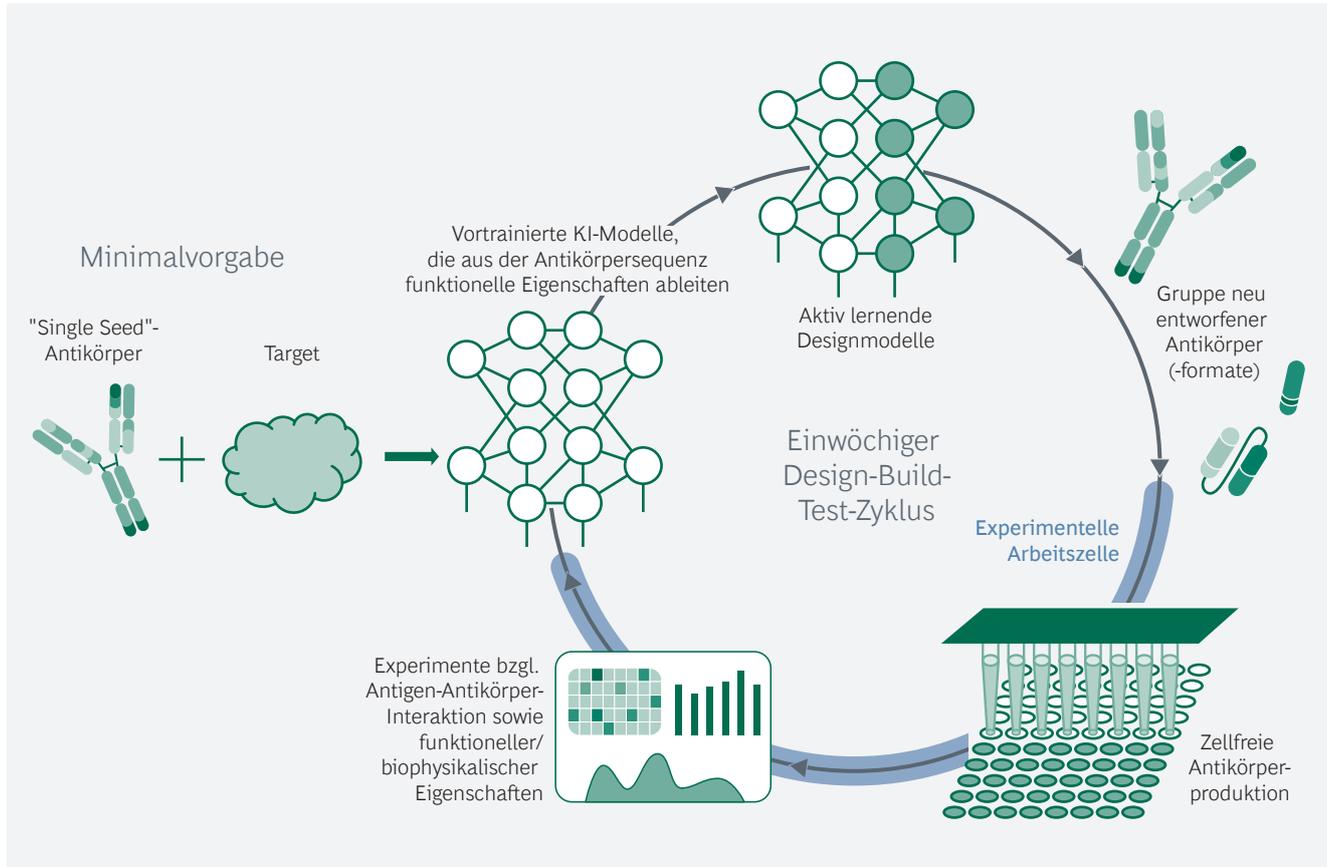
Die Überwachung und Durchführung all dieser Funktionen erfolgt durch ein eigens entwickeltes Labor-Informations- und Management-System (LIMS). Es steuert die Instrumente, koordiniert die Roboter, plant den Einsatz menschlicher Fachkräfte, generiert Aufträge, verwaltet die Daten und trainiert die ML-Modelle.

Es gibt zahlreiche ähnliche Kooperationen, etwa zwischen AstraZeneca und Absci im Bereich Onkologie. Absci vermisst Millionen von Interaktionen zwischen Proteinen und verwendet diese Daten, um sein generatives KI-Modell zu trainieren und schließlich therapeutische Antikörper zu entwerfen und zu validieren.

<sup>1</sup> Unter Antikörperformaten versteht man die unterschiedlichen strukturellen Varianten von Antikörpern, wie monoklonale Antikörper, bispezifische Antikörper und Antikörperfragmente, die speziell entwickelt werden, um verschiedene therapeutische und diagnostische Anforderungen zu erfüllen.

<sup>2</sup> Unter einer Arbeitszelle versteht man in diesem Kontext eine automatisierte Einheit, die verschiedene Prozesse der Antikörperentwicklung und -optimierung durchführt, um die Effizienz und Präzision der Experimente zu steigern.

Abbildung 2.7 | Kombination von KI und Laborexperimenten zur Entwicklung/Optimierung neuer Antikörper



**Anmerkung:** Ein vortrainiertes KI-Modell wurde bereits auf einer großen Menge von Daten vortrainiert und kann somit grundlegende Muster und Strukturen unmittelbar erkennen. Im Gegensatz dazu lernt ein aktiv lernendes KI-Modell während seines Einsatzes kontinuierlich hinzu und verbessert sich, indem es aus neuen Daten lernt. Somit sind vortrainierte Modelle statisch, aktiv lernende Modelle dynamisch.  
**Quelle:** <https://www.bighatbio.com/technology>

## KI in der Impfstoffentwicklung

KI-Anwendungen für Design und Optimierung von Impfstoffen lassen sich in zwei Kategorien einteilen: KI-Anwendungen, die unabhängig von der Art des Impfstoffs sind, wie Applikationen zur Epitopselektion, und solche, die nur für eine spezifische Art von Impfstoffen entwickelt wurden, wie z. B. mRNA-basierte Vakzine. Bei mRNA-basierten Vakzinen dient KI unter anderem zur Sequenzoptimierung und optimalen Formulierung, um im Körper der Geimpften eine erhöhte Proteinproduktion pro Dosis bei minimaler Toxizität sicherzustellen.

Für KI-Anwendungen zur Epitopselektion stellt der Mangel an klinischen Serologiedaten, d. h. Testergebnissen, die auf der Analyse des Blutserums von Perso-

nen nach überstandener Infektion basieren, eine große Hürde dar. Ein Bereich, in dem dies weniger limitierend wirkt, ist das Influenzafeld. Das hat zur Entwicklung von Modellen wie FluLeap geführt. FluLeap ist ein webbasiertes KI-Tool für die Vorhersage der Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen. Es verwendet maschinelles Lernen, um die Bindungsaffinität von Antikörpern gegen verschiedene Stämme des Influenzavirus zu analysieren und vorherzusagen. Es kann wichtige Erkenntnisse darüber liefern, wie wirksam ein mit Blick auf einen bestimmten Virenstamm entwickelter Impfstoff voraussichtlich gegen aktuell zirkulierende oder potenzielle zukünftige Influenza-Virenstämme sein wird.



BioNTech setzt auf mehrere KI-Tools als Teil ihrer Strategie, Aktivitäten im Bereich der Künstlichen Intelligenz für die Entdeckung, das Design und die Entwicklung von Immuntherapien und Impfstoffen. Ein Beispiel für die Erweiterung dieser Expertise ist die Übernahme von InstaDeep, einem führenden Unternehmen für KI und maschinelles Lernen entlang der gesamten Wertschöpfungskette.

Einen innovativen Ansatz zur Krebsbekämpfung verfolgt BioNTech mit der Individualized Neoantigen Specific Immunotherapy (iNeST, individualisierte Neoantigen-spezifische Immuntherapie). Neoantigene sind Proteine auf der Zellmembran von Krebszellen ("Tumorantigene"), die von Krebszellen produziert werden und sie von gesunden Zellen unterscheiden. Dadurch können sie vom Immunsystem als fremd erkannt werden und so eine Immunantwort gegen die Tumorzellen einleiten. Im Rahmen von iNeST werden die spezifischen Neoantigene von Patient:innen mittels Genomsequenzierung identifiziert mit dem Ziel, mit einem personalisierten gentherapeutischen Krebsvakzin eine hochspezifische Immunantwort gegen den Krebs auszulösen. Zur Analyse der Genomsequenzierungsdaten verwendet BioNTech Machine-Learning-Modelle (BioNDeep), um bis zu zwanzig Neoantigene zu identifizieren.

Daneben entwickelte BioNTech noch weitere KI-Plattformen, z. B. den mRNA Optimizer, ein Large Language Model (Sprachmodell) zur Vorhersage der Translationseffizienz von mRNA in Protein, welches derzeit zu den modernsten Modellen zählt. Unter mRNA-Translation versteht man den biologischen Prozess, bei dem die in der Messenger-RNA (mRNA) kodierte genetische Information in eine spezifische Aminosäuresequenz übersetzt wird, um ein Protein in einer Zelle herzustellen. Anstatt Proteine direkt als Medikamente einzusetzen, verwendet BioNTech nämlich die entsprechende mRNA, die in Lipidnanopartikel verpackt wird, welche von bestimmten Zellen aufgenommen werden. Die Zellen stellen dann selbst das entsprechende Protein her, und je effizienter die Translation erfolgt, desto niedriger ist die Dosierung für einen therapeutischen Effekt.

Ein weiteres KI-Tool von BioNTech ist der Oligo Optimizer. Oligos sind kleine DNA-Moleküle, die man miteinander zu großen DNA-Strängen verknüpfen kann. Die Erzeugung langer DNA-Moleküle aus den kleineren Oligos ist jedoch komplex und fehleranfällig: Man muss die Oligos sehr exakt designen, um Fehlschläge zu vermeiden. Hierzu verwendet BioNTech KI-Optimierungsalgorithmen, die die Erfolgsquote um 36 absolute Prozentpunkte gegenüber dem Branchenstandard verbesserten.

Abschließend sei noch die ELISpot-KI-Plattform zur Analyse von ELISpots erwähnt. Der ELISpot (Enzyme-Linked ImmunoSpot) ist ein biochemischer Labortest. Er dient zum Nachweis sezernierter Zytokine oder Antikörper, die von einzelnen Immunzellen nach Stimulation mit einem Antigen sezerniert und an einer Membran immobilisiert werden. Generell werden hierbei mehrere Versuche parallel in Multiwell-(Mehrloch-)Platten durchgeführt. Um die sezernierten Zytokine oder Antikörper zu detektieren, wird eine Immunfärbung durchgeführt: Je mehr von dem entsprechenden Zytokin oder Antikörper vorhanden ist, desto intensiver ist die Färbung, wobei man zwischen keiner Immunantwort (keine Verfärbung), positiver Immunantwort (deutliche Verfärbung) und "nicht evaluierbar" unterscheidet. Dieser Test ist besonders nützlich zur Untersuchung der Immunantwort auf Infektionen oder Impfstoffe. Der Einsatz von BioNTechs ELISpot-KI-Plattform kategorisiert die Ergebnisse und beschleunigt die Analyse um den Faktor 8 im Vergleich zur manuellen Analyse mit einer Präzision von 98 % (zum Vergleich: Menschliche Expert:innen erzielen lediglich eine Präzision von 90 %), wobei die KI 97 % aller Experimente selbständig auswerten kann und nur noch 3 % manuell von Expert:innen ausgewertet werden müssen.

Quelle: <https://investors.biontech.de/static-files/bf304f1c-3c61-47bf-b3b3-2efb5373a3b9>  
<https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-completes-acquisition-instadeep>

## KI in der präklinischen Entwicklung

Die präklinische Entwicklung ist die letzte Phase vor dem Beginn klinischer Studien mit Menschen. In dieser Phase werden Untersuchungen und Tests *in vivo* und *in vitro* durchgeführt, um die Sicherheit, die Wirksamkeit und die pharmakologischen Eigenschaften eines Wirkstoffs

zu beurteilen. Diese Studien dienen im Detail dem Verständnis der biologischen Aktivität des Wirkstoffs, seines Wirkmechanismus, des Toxizitätsprofils, der Pharmakokinetik (d. h., wie der Körper den Wirkstoff aufnimmt, verteilt, metabolisiert und ausscheidet) und Pharmakodynamik (d. h., wie der Wirkstoff mit dem Zielorganismus interagiert). Parallel zu den biologischen Tests

wird an der Entwicklung der Formulierung des potenziellen Arzneimittels gearbeitet, um die Löslichkeit des Wirkstoffs und die Stabilität, Dosierbarkeit und Verabreichungsweise des Medikaments zu optimieren. Ein weiteres Ziel dieser Phase ist die Dosisfindung – konkret das Ermitteln einer sicheren Anfangsdosis für die anschließenden klinischen Studien mit Menschen und ein Abschätzen der Dosierungsspanne, die voraussichtlich zu einer therapeutischen Wirkung führen kann, ohne inakzeptable Nebenwirkungen zu verursachen.

Die präklinische Entwicklung ist stark reguliert, um sicherzustellen, dass möglichst nur sichere und wirksame Wirkstoffe in die klinische Phase übergehen.

KI-Anwendungen im Bereich der Präklinik lassen sich grob entlang der präklinisch untersuchten Parameter ADME/Tox (Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion, Toxizität) einteilen:

- KI wird zur Vorhersage der **Absorption** von Wirkstoffen nach der Arzneimitteleinnahme verwendet, indem sie deren Eigenschaften – wie Löslichkeit und Permeabilität (Durchlässigkeit, z. B. durch die Darmschleimhaut) – analysiert und ihre Interaktionen mit biologischen Membranen simuliert. Machine-Learning-Modelle können aus großen Datensätzen mit chemischen Strukturen und Absorptionsprofilen lernen und somit die Absorptionsraten neuer Wirkstoffe mit hoher Genauigkeit vorhersagen.
- KI-Modelle können große Mengen von pharmakokinetischen Daten verarbeiten, um Vorhersagen über die **Distribution** von Wirkstoffen zu treffen, d. h., wie sich Wirkstoffe nach der Aufnahme im Körper verteilen, welche Gewebe sie erreichen und in welcher Konzentration. Ein konkreter Anwendungsfall in diesem Bereich wäre die KI-basierte Vorhersage, ob ein Molekül die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Die Blut-Hirn-Schranke reguliert den Übertritt von Substanzen aus dem Blutkreislauf ins Gehirn. Für die Behandlung neurologischer Erkrankungen ist es essenziell, dass Medikamente diese Schranke effektiv überwinden können. Forscher:innen haben daher KI-Modelle anhand bekannter chemischer Verbindungen und deren Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität trainiert. Diese Modelle können dazu verwendet werden, die Wahrscheinlichkeit dafür zu berechnen.<sup>10</sup>
- Was die **Metabolisierung** von Medikamenten anbetrifft, kann KI komplexe Interaktionen zwi-

schen Medikamenten und Enzymen des Körpers analysieren und vorhersagen. Sie nutzt dazu Daten über molekulare Strukturen und bekannte Stoffwechselwege. Dies hilft, die metabolische Stabilität, potenzielle Metaboliten und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu verstehen. Solche Vorhersagen sind entscheidend für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit neuer Arzneimittel.

- Beim Einsatz von KI zur Vorhersage der **Exkretion** von Medikamenten erkennt und extrapoliert eine KI-Anwendung Muster in bestehenden Daten, um zu prognostizieren, wie schnell, auf welchem Weg und in welchem Ausmaß ein Medikament aus dem Körper ausgeschieden wird. Dies umfasst die Analyse der chemischen Struktur des Medikaments, physiologischer Eigenschaften der Patient:innen und der Interaktionen mit anderen Stoffen im Körper. Derartige Vorhersagen sind wichtig, um die Dosierung zu optimieren und Nebenwirkungen zu minimieren.
- KI-Modelle können zudem dahingehend trainiert werden, dass sie die **Toxizität** von Substanzen auf verschiedenen Ebenen (*in vitro*, Tiermodell, klinisch) vorhersagen. Die Modelle werden durch Transferlernen weiter verbessert, also durch eine Strategie, bei der ein Modell, das auf einer Aufgabe trainiert wurde, für eine verwandte Aufgabe wiederverwendet wird. Zusätzlich zur Vorhersagefähigkeit bieten diese Systeme durch Methoden wie die Contrastive Explanations Method (CEM) auch Erklärungen für ihre Vorhersagen, indem sie relevante chemische Substrukturen identifizieren, die mit einer bestimmten Vorhersage korrelieren. CEM zielt darauf ab, Erklärungen für die Vorhersagen von KI-Modellen zu liefern, indem sie beschreibt, warum ein bestimmtes Ergebnis vorhergesagt wurde und nicht ein anderes, potenziell erwartetes Ergebnis. Ziel ist es, menschlichen Nutzer:innen ein besseres Verständnis dafür zu geben, auf Grundlage welcher Merkmale oder Daten das KI-Modell seine Entscheidungen trifft. Das heißt, die Contrastive Explanations Method schafft Transparenz und verringert das "Blackbox"-Problem.

Ganz konkret angewendet wird Künstliche Intelligenz bereits zur Vorhersage der Metabolisierung von Medikamenten anhand ihrer Interaktion mit den oxidierenden Leberenzymen aus der Cytochrom-P450 (CYP)-Superfamilie. Sie sind für die Verarbeitung wasserunlöslicher Stoffe (z. B. Wirkstoffe, Stoffe aus Fremdorganismen oder auch körpereigene Verbindungen) in der Leber wichtig. Außerdem sind sie an der Synthese bestimmter Hor-

<sup>10</sup> Kumar R et al. DeePred-BBB: A Blood Brain Barrier Permeability Prediction Model With Improved Accuracy. Front Neurosci. 2022 May 3;16:858126.

Tabelle 2.2 | Beispiele für KI-Anwendungen zur CYP450-Vorhersage

Name	Beschreibung
DEEPCYP	Beispiel für ein auf Deep Learning basierendes Modell, das speziell für die Vorhersage von Substraten und Inhibitoren von CYP450-Enzymen entwickelt wurde; benutzt verschiedene molekulare Fingerabdrücke und tiefe neuronale Netzwerkarchitekturen, um die Wechselwirkung zwischen Medikamenten und den wichtigsten CYP450-Enzymen vorherzusagen.
FAME 3 (Fast Metabolizer 3)	ML-basiertes Web-Tool, das für die Vorhersage von Metabolierungsstellen (Sites of Metabolism; SoMs) von Xenobiotika durch menschliche CYP450s verwendet wird; nutzt Random-Forest-Modelle, die auf großen Datensätzen bekannter CYP450-Substrate und ihrer SoMs trainiert werden. Random-Forest-Modelle können hochdimensionale Daten verarbeiten und Einblicke in die Wichtigkeit von Merkmalen bieten. Es handelt sich hierbei um Ensemble-Modelle, die die Vorhersagen mehrerer Entscheidungsbäume (Forests) kombinieren.
pkCSM	Vorhersage pharmakokinetischer Eigenschaften inklusive des CYP450-Metabolismus mittels ML-Algorithmen unter Verwendung graphbasierter Signaturen. Graphbasierte Signaturen von chemischen Molekülen sind eine Methode zur Beschreibung der molekularen Struktur in einer Weise, die für Computer leicht verarbeitbar ist. Diese Darstellung ermöglicht es, komplexe molekulare Strukturen effizient zu beschreiben, zu vergleichen und zu analysieren.
CypReact	Tool zur Vorhersage, ob eine Verbindung als Substrat für ein bestimmtes CYP450-Enzym in Frage kommt; basiert auf einem ML-Modell, das auf einem großen Datensatz von Wirkstoff-CYP450-Interaktionen trainiert wurde.

me und anderer Stoffe beteiligt. Fünf der CYPs sind für die Metabolisierung der überwiegenden Mehrheit der zugelassenen Wirkstoffe verantwortlich. Neue Wirkstoffe scheitern häufig daran, dass sie in der Leber durch CYPs zu schnell abgebaut werden oder diese lebenswichtigen Enzyme hemmen. Unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen, von denen viele durch CYPs vermittelt werden, sind einer der Hauptgründe für den vorzeitigen Abbruch der Arzneimittelentwicklung und die Marktrücknahme zugelassener Medikamente.

Die Vorhersage der Wechselwirkung von Medikamenten mit CYP450-Enzymen ist daher entscheidend, um die Pharmakokinetik von Medikamenten, potenzielle Medikamentenwechselwirkungen und individuelle Unterschiede im Medikamentenmetabolismus zu verstehen. Einige KI-Modelle zur CYP450-Vorhersage sind in Tabelle 2.2 aufgeführt.

In jüngster Zeit erhielt überdies die quantitative Systempharmakologie (QSP) besondere Aufmerksamkeit. QSP analysiert und prognostiziert die Interaktionen zwischen einem Wirkstoff und einem biologischen System. Mittels QSP wäre eine tierversuchsfreie Präklinische in der Theorie vorstellbar. So enthält der FDA Modernisation Act 2.0 eine Bestimmung zur Genehmigung eines Prüfpräparatantrags (IND [Investigational New Drug] Application) ohne die Notwendigkeit einer Evidenzbasis aus Tierversuchen. Gerade bei der Simulation sol-

cher komplexen biologischen Prozesse können KI-Modelle ihre Stärken ausspielen und mittels Trainings anhand von Daten aus experimentell durchgeführten präklinischen Studien vorhersagen, wie ein Medikament vom Körper aufgenommen, verteilt, metabolisiert und ausgeschieden wird. Allerdings sind wir heute noch weit entfernt von einer derart leistungsfähigen KI-Anwendung, welche Vorhersagen mit einem so hohen Präzisionsgrad trifft, dass Tierversuche in absehbarer Zukunft vollständig ersetzt werden könnten.

### Wo liegen die Schwerpunkte der KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung?

Abbildung 2.8 zeigt eine Analyse der Veröffentlichungen zu Künstlicher Intelligenz in der (bio)pharmazeutischen Forschung nach Modalitäten.

Im Zeitraum von 2018 bis 2022 wurde am häufigsten über KI im Bereich der Erforschung von Krankheitsursachen und beim Design und bei der Optimierung von Small Molecules publiziert.<sup>11</sup> Beide Bereiche zusammen stehen für 80 Prozent aller Publikationen. Mit weitem Abstand folgen Veröffentlichungen über KI-Anwendungen im Bereich Sicherheit und Toxizität sowie Anwendungen im Impfstoffbereich. Letzterer erlebte während der COVID-19-Pandemie ein starkes Wachstum, verzeichnete aber mit dem Übergang zur Ende-

<sup>11</sup> Analyse mittels der PubMed-Datenbank – für weitere Informationen s. BCG-Wellcome-Studie: *Unlocking the Potential of AI in Drug Discovery*. 2023.

mie einen Rückgang. Das Schlusslicht bilden Publikationen bezüglich Antikörpern. Dies mag auf den ersten Blick aufgrund der Bedeutung dieser Medikamentenklasse überraschend wirken. Andererseits ist gerade in diesem Bereich die Datenverfügbarkeit stark begrenzt, und Simulationen erfordern aufgrund der Komplexität dieser Makromoleküle viel Zeit und teure Rechenleistung.

Bei der Analyse des Einsatzes von Künstlicher Intelligenz nach **therapeutischen Anwendungsgebieten** (Abbildung 2.9) zeigt sich ein ähnliches Muster: Die meisten Veröffentlichungen konzentrieren sich auf Anwendungsgebiete, die reich an öffentlich zugänglichen Daten und finanziellen Ressourcen sind, wie Onkologie (37 %) oder COVID-19 (23 %). Es ist jedoch zu erwarten, dass sich der Anteil der COVID-19-Publikationen mit dem Übergang von der Pandemie zur Endemie in den nächsten Jahren verringern wird. Andere Infektionskrankheiten (12 %) sind ebenfalls gut in der Literatur vertreten. Im Gegensatz dazu wurde über Krankheitsbereiche mit schlechter Datenlage oder geringem Verständnis der biologischen Mechanismen, wie z. B. auf dem Gebiet der psychischen Gesundheit, relativ wenig publiziert.

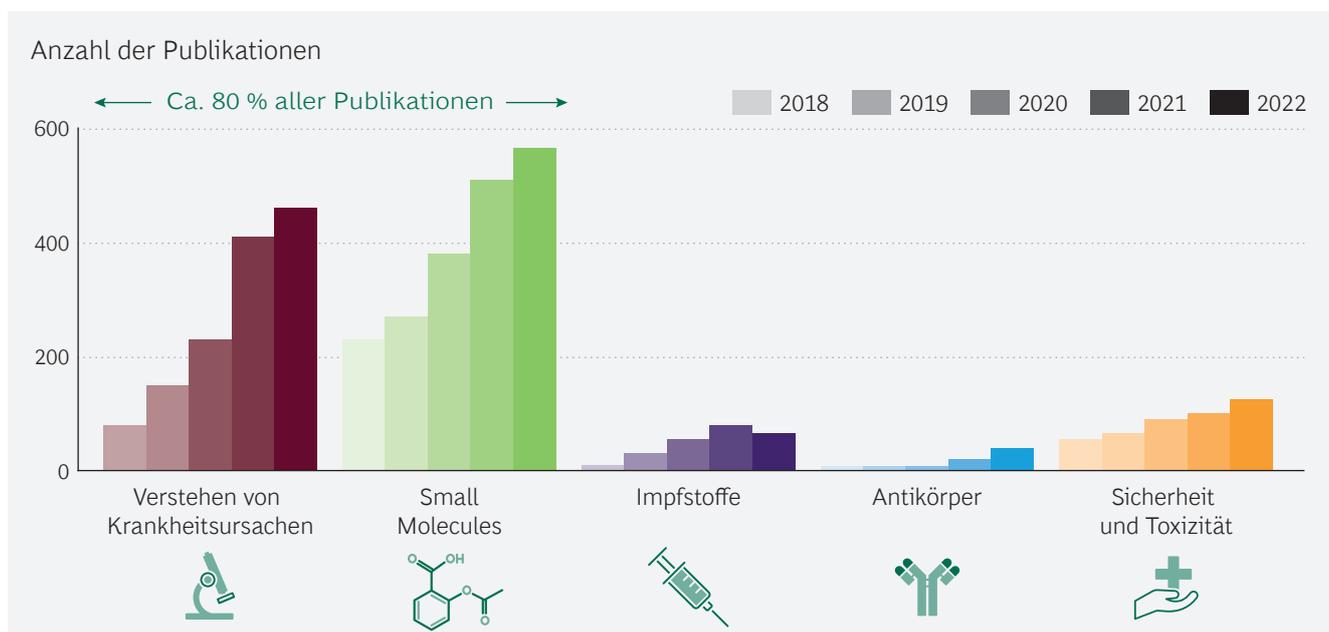
Generell sollte man sich bei Betrachtung der Abbildungen 2.8 und 2.9 bewusst sein, dass die Mehrzahl der Publikationen aus der akademischen Forschung stammt und somit die öffentliche Verfügbarkeit von Daten zum Training der entsprechenden KI-Modelle ausschlaggebend sein kann. Das heißt: Geforscht und publiziert wird über

jene Gebiete, in denen Daten sowohl vorhanden als auch leicht zugänglich sind, und dies sind primär die Erforschung von Krankheitsursachen und Small Molecules sowie die Bereiche Onkologie und COVID-19.

## Organisatorische Voraussetzungen für den effektiven Einsatz von KI

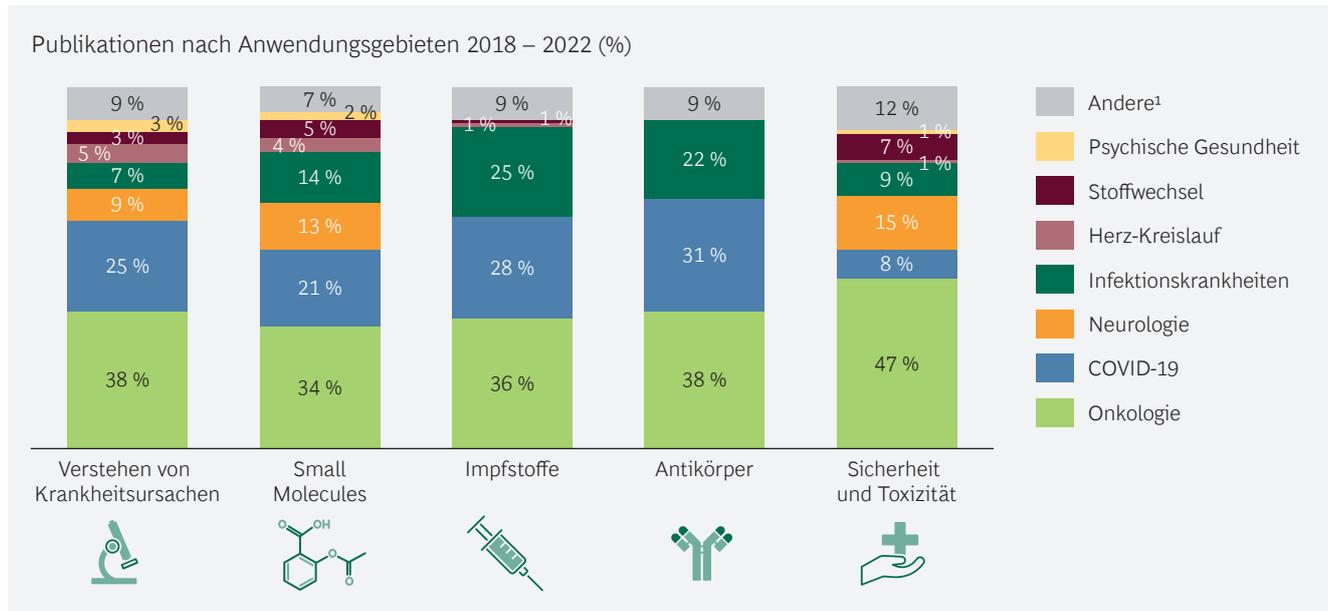
Der effektive Einsatz von Künstlicher Intelligenz in der Arzneimittelforschung kann auch organisatorische Veränderungen in den Arbeitsabläufen – sofern diese nicht bereits erfolgt sind – notwendig machen. Traditionell waren verschiedene Teams für die einzelnen Schritte in der Forschungswertschöpfungskette verantwortlich, wie z. B. Bibliotheksdesign, Verbindungsscreening und Synthese. KI bietet die Möglichkeit, diese Schritte in einen einzigen optimierten – und möglicherweise vollautomatisierten – Prozess zu überführen und so die Notwendigkeit von Entscheidungsfindungen während des Prozesses zu reduzieren. Darüber hinaus erlauben Vorhersagemodelle die parallele Optimierung mehrerer Eigenschaften anstelle einer linearen Progression im Rahmen der Optimierung des Lead-Kandidaten bis zur präklinischen Analyse, was zu Zeitersparnissen führt. Die Implementierung von KI-Lösungen in größeren Organisationen mit funktioneller Silostruktur kann daher Change-Management-Maßnahmen erfordern, um eine effektive Zusammenarbeit über Funktionen

Abbildung 2.8 | Publikationen über KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung nach Modalitäten



Quelle: BCG-Wellcome-Studie: *Unlocking the Potential of AI in Drug Discovery*. 2023

## Abbildung 2.9 | Publikationen über KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung nach Anwendungsgebieten



¹Gastrointestinal, Immunologie, Atemwege

Quelle: BCG-Wellcome-Studie: *Unlocking the Potential of AI in Drug Discovery*. 2023

hinweg zu ermöglichen. Zwar haben einige Firmen auch schon früher multidisziplinäre Teams über Silogrenzen hinweg in ihre Arbeitsabläufe integriert – mit dem Einsatz von KI wird dies jedoch umso wichtiger.

Darüber hinaus werden multidisziplinäre Teams, die KI-Wissen mit Biowissen kombinieren, eine größere Rolle spielen. Damit solche Teams effektiv arbeiten, müssen die jeweiligen Expert:innen die "gleiche Sprache sprechen". Gegenwärtig kann das noch eine erhebliche Herausforderung darstellen. Diese Lücke sollte jedoch durch verstärkte Schulung und Kompetenzentwicklung sowohl von KI-Expert:innen als auch Expert:innen in der Arzneimittelforschung geschlossen werden können.

### Welche Barrieren es für KI zu überwinden gilt

Um das Potenzial der Künstlichen Intelligenz in der (bio)pharmazeutischen Forschung voll ausschöpfen zu können, müssen noch einige Hürden gemeistert werden. Wie einleitend erwähnt, sind generell hohe Rechenleistung und großer Speicherplatz, hochwertige Datensätze im Hinblick auf Quantität, Qualität, Vielfältigkeit und Computer-

lesbarkeit sowie menschliche Fachexpertise und gut anwendbare, verständliche KI-Applikationen erforderlich.

Um über ausreichend Rechenleistung und Speicherplatz für KI-Anwendungen und quantenchemische Simulationen in der Arzneimittelforschung zu verfügen, ist beispielsweise Bayer eine Kooperation mit Google Cloud eingegangen. Hierbei kommen Googles cloudbasierte Tensor Processing Units (TPUs) zum Einsatz. Dies sind speziell entwickelte Schaltkreise, um Machine-Learning-Modelle zu betreiben und deren Berechnungszeiten zu verkürzen und im gleichen Zuge Quantenchemieberechnungen zu beschleunigen und zu skalieren, d. h. eine höhere Zahl von Berechnungen parallel durchzuführen. Die Theorie der Quantenmechanik ermöglicht die *In-silico*-Modellierung biologischer und chemischer Systeme, wie z. B. von Protein-Ligand-Interaktionen, mit hoher Genauigkeit und hat daher das Potenzial, die Identifizierung neuer Arzneimittelkandidaten zu unterstützen.

In ähnlicher Weise arbeitet GlaxoSmithKline (GSK) mit NVIDIA zusammen und nutzt die Rechenleistung von NVIDIAs AI-Supercomputer Cambridge-1 zur Analyse komplexer genetischer Daten. Auf Chipebene besteht eine Kooperation von GSK mit dem Hardware-KI-Startup Cerebras, dessen WSE-Chip (Wafer Scale Engine) mit 1,2 Billionen Transistoren zu den größten jemals



### Prof. Dr. Bernhard Sabel

Ehemals Lehrstuhlinhaber für das Fach Medizinische Psychologie  
Medizinische Akademie Magdeburg (MAM)

#### Wie sind Sie auf das Themengebiet KI und Fake-Publikationen gestoßen?

„ Als Gutachter einer neurologischen Fachzeitschrift erhielt ich Manuskripte, die mir merkwürdig vorkamen. Als ich dann erfuhr, dass es sogenannte *Paper Mills* gibt, die Fake-Publikationen automatisiert und in Massen produzieren, konnte ich es zuerst nicht glauben und entwickelte eine Detektionsmethode, mit der wir 90 % aller Verdachtsfälle identifizieren können, bei einer Falsch-positiv-Rate von 10 %.

#### Wie definieren Sie eine Fake-Publikation?

„ Fake-Publikationen sind Arbeiten mit wahrheitswidrigen Merkmalen wie Plagiaten, Abbildungsfälschungen, leicht veränderten Versionen vorheriger Publikationen oder auch falschen Autorenangaben. Am dreistesten sind komplette Fälschungen mit frei erfundenen Daten und Texten. Nach unseren Schätzungen sind ca. 10 % aller biomedizinischen Publikationen Verdachtsfälle bzw. Fakes. Zahlen des Wissenschaftsverlages Wiley bestätigen dies: 7 % der eingereichten Manuskripte schafften es nicht durch einen Fake-Filter. Bei 5 Millionen wissenschaftlichen Publikationen pro Jahr in allen Wissenschaftsdisziplinen kämen wir somit auf etwa 500.000 Verdachtsfälle, wobei natürlich nicht jedes verdächtige Paper auch ein Fake ist. Was sehr leicht gefälscht werden kann, sind *In-vitro*-Untersuchungen, Tiermodelle, beispielsweise Studien über den Einfluss von Genen und Arzneimitteln, oder klinische Beobachtungsstudien. Aufwendiger – und damit seltener – sind klinische Wirksamkeitsstudien. Es gibt deutliche geografische Unterschiede bezüglich des Ausmaßes an Fakes: In Deutschland, Europa und im angelsächsischen Raum sind im Durchschnitt lediglich 1 bis 3 % der Publikationen verdächtig, was im Rahmen der Messgenauigkeit liegt. Die Rate der Verdachtsfälle in Ländern wie China, Indien und Russland liegt allerdings bei erschreckenden 50 %.

#### Welche Rolle spielt KI bei der Erstellung und Erkennung von Fake-Publikationen?

„ KI wird zum Erstellen von Fake-Publikationen eingesetzt – ein wirklich hervorragendes Instrument, um gut zu fälschen. Zwar gab es Fake-Publikationen auch schon früher, KI macht es aber einfacher und schneller und wird auch auf breiter Front eingesetzt, gerade in heutigen Open-Access-Zeiten. Anti-KI zur Entdeckung von Fakes gibt es bisher noch nicht, da dieses Problem erst jüngst Aufmerksamkeit erfuhr; aber wir arbeiten daran. Letztendlich wird es wohl zu einem Wetttrüsten mit den *Paper Mills* kommen, und der Schlauere wird gewinnen. Welche Wirkung aber KI auf das Weltwissen haben wird, bleibt eine spannende Frage. Denn Wissen ist Macht.

#### Sehen Sie akuten Handlungsbedarf? Und wer ist Ihrer Meinung nach in der Verantwortung?

„ Man muss etwas tun: KI ist nicht intelligent, es ist ein statistisches Verfahren. Die Anhäufung von Fake-Publikationen kann ehrliche Arbeiten verdrängen und den wissenschaftlichen Fortschritt behindern. Um das zu verhindern, müssen wir auch über Regulierung dahingehend sprechen, wie die Integrität des Publizierens besser kontrolliert werden kann. Das sollte möglichst unabhängig von den Wissenschaftsverlagen geschehen, die vor allem kommerzielle Eigeninteressen haben. Entweder muss es von staatlicher Seite organisiert werden oder von Stakeholdern, die Interesse an der Wahrhaftigkeit von Forschung haben: die Industrie. Während es bei der Politik wohl lange dauern könnte, bis Maßnahmen ergriffen würden, wäre die Industrie sofort in der Lage, das Problem zu lösen. Denn Fake-Publikationen sind ein direkter Angriff auf unser Weltwissen und damit auch ein Angriff auf die Wirtschaft. Das geht uns alle an, und gemeinsam können wir es lösen – da bin ich optimistisch.



## Fallbeispiel 10 | GlaxoSmithKlines KI-Hub

GlaxoSmithKline (GSK) traf die organisatorisch weitreichende Entscheidung, einen eigenen KI-Hub in London aufzubauen. Er ist einer der ersten seiner Art und liegt gut vernetzt in der Nähe anderer Forschungseinrichtungen. Ziel ist es, die umfangreichen genetischen und genomischen Daten des Unternehmens zu nutzen und Machine-Learning-Technologien in den Prozess der Arzneimittelforschung zu integrieren. Dafür werden mehr als 100 Dateningenieur:innen und Expert:innen für maschinelles Lernen rekrutiert.

Der KI-Hub führt zu eigenen Forschungen durch, kooperiert aber auch interdisziplinär mit akademischen und Industrieexpert:innen aus den Bereichen Technologie und Datenwissenschaften. So arbeitet der Hub mit NVIDIA zusammen, einem Entwickler von Grafikprozessoren (GPU, die Hardware der meisten KI-Anwendungen), und integriert dessen Softwareingenieur:innen in den Londoner Hub, damit sie speziell zugeschnittene Software entwickeln können. Zusätzlich lädt GSK zusammen mit seinen Industriepartnern junge Forscher:innen im Bereich maschinelles Lernen ein, sich dem KI-Hub im Rahmen eines zweijährigen Fellowship-Programms anzuschließen. Die Fellows haben die Möglichkeit, Forschungen über KI und maschinelles Lernen durchzuführen und diese Arbeit auf die Entdeckung und Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen anzuwenden. Ziel ist es, eine interdisziplinäre Umgebung zu kreieren, in der sich Wissenschaftler:innen aus Bio- und Computerwissenschaften austauschen können.

Die Trainingsdaten der KI-Systeme bezieht der Hub zum einen aus GSKs eigenen Datenbanken, ferner aus der kooperierenden öffentlichen UK Biobank (diese enthält medizinische und biologische Daten von 500.000 Brit:innen) sowie von Open Targets, einem öffentlich-privaten Konsortium, das Genetik und funktionelle Genomik nutzt, um Targets für Arzneimittel zu identifizieren. Die Investition von GSK in 23andMe, ein Unternehmen für genetische Verbrauchertests, bietet eine weitere Quelle für genetische Daten von Individuen, die sich bereit erklärt haben, an gemeinsamer Forschung teilzunehmen.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.gsk.com/en-gb/behind-the-science-magazine/ai-and-ml-power-better-predictions-for-patient-impact/>



## Fallbeispiel 11 | Der generative Ansatz von Amgen zur Biopharmazeutika-Entwicklung

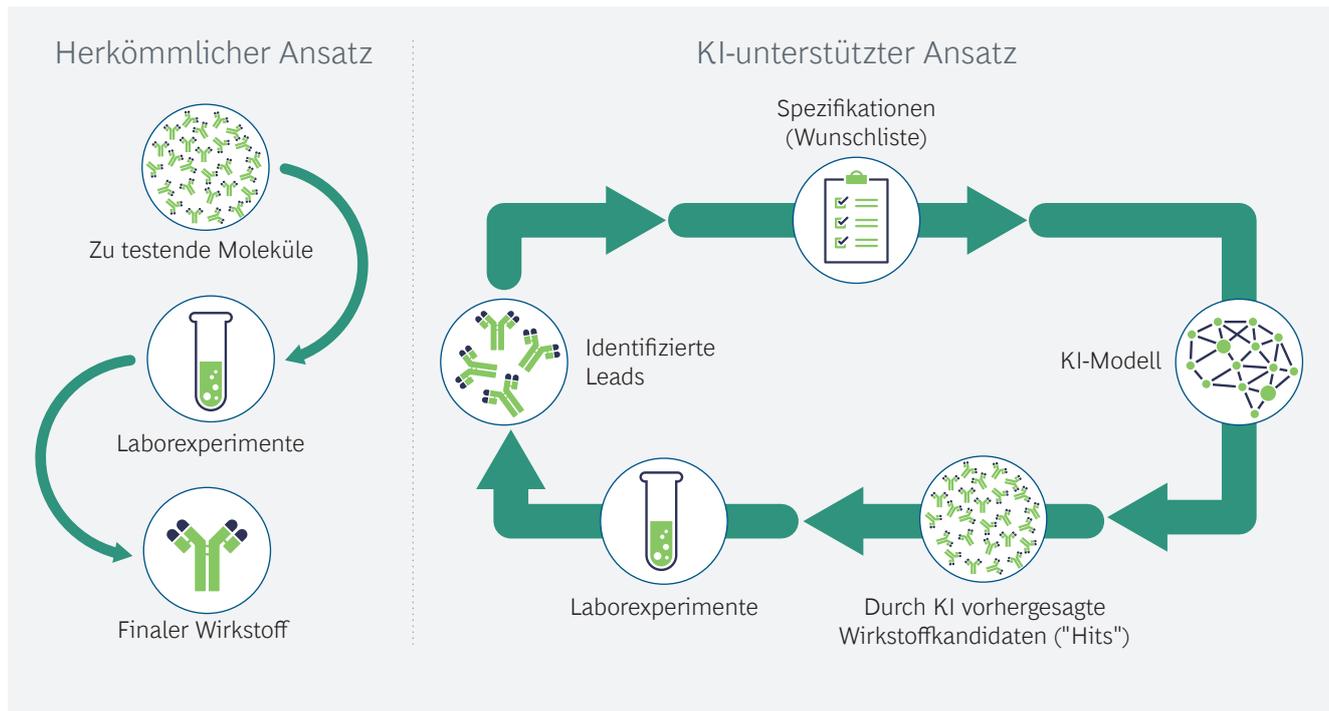
Der Begriff "generative Biologie" lehnt sich an generative, KI-basierte Computermodelle an. Solche Modelle nehmen Daten auf, lernen daraus und erzeugen neue Daten – in diesem Fall neue Proteine. Die Etablierung generativer Biologie bei Amgen bedingte auch organisatorische Veränderungen in den Prozessabläufen (Abbildung 2.10).

Traditionell gleicht die Suche nach einem guten Biopharmazeutikum, wie einem Antikörperkandidaten, der sprichwörtlichen Suche nach der Nadel im Heuhaufen (Abbildung 2.10, links). Forscher:innen:innen evaluieren in der Regel Tausende von real existierenden Antikörpern, bis sie einen finden, der nahezu alle erwünschten Eigenschaften besitzt. Dann folgt der mühsame Prozess der Optimierung dieses Leads. All dies ist zeit- und ressourcenintensiv, und häufig gelingt es nicht, einen Lead so weit zu optimieren, dass er für klinische Studien in Frage kommt. Hier setzt generative Biologie an mit dem Ziel, Zeit zu gewinnen und die Erfolgswahrscheinlichkeit zu erhöhen (Abbildung 2.10, rechts).

Im letzten Jahrzehnt hat Amgen hohe Investitionen in die Automatisierung von Laboren getätigt und Prozessabläufe entsprechend organisatorisch angepasst. Zudem haben im gesamten Unternehmen Arbeitsgruppen riesige Datenmengen über die Struktur und Funktion von Proteinen gesammelt, die als Biopharmazeutika in Frage kommen. Mit diesem Datenschatz aus den Laboren wurden generative Computermodelle trainiert. Ziel ist es, mit Hilfe dieser KI-Modelle plausible biopharmazeutische Wirkstoffkandidaten zu generieren, die dann zurück ins Labor gehen, um dort getestet zu werden. Die Ergebnisse dieser Tests können daraufhin wieder in die Computermodelle eingespeist werden, um die Vorhersagen zu verbessern ("das Modell lernt hinzu") – eine generative Rückkopplungsschleife entsteht. Somit sind die organisatorischen Arbeitsabläufe bei Amgen nicht mehr linear, sondern bestehen vielmehr aus generativen Schleifen. Diese generativen Schleifen können zu enormen Zeitersparnissen führen. Tatsächlich hat sich bei Amgen die Zeit bis zur Entdeckung eines passenden Antikörpers bereits halbiert. Zugleich hat sich die Erfolgswahrscheinlichkeit, ein passendes Antikörpermolekül zu konstruieren, verdoppelt.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.amgen.com/stories/2022/06/generative-biology-designing-biologics-with-greater-speed-and-success>

Abbildung 2.10 | Einsatz von generativer Biologie zur Erforschung biopharmazeutischer Wirkstoffe



Quelle: <https://www.amgen.com/stories/2022/06/generative-biology-designing-biologics-with-greater-speed-and-success>

gebauten Chips gehört. Dieser Chip treibt das CS-1-System an, welches GSK zur Forschung im Bereich Epigenomik einsetzt, in Kombination mit EBERT, einem auf BERT<sup>12</sup> basierenden neuronalen Netzwerkmodell für epigenomische Vorhersagen, das dank der Cerebras-Hardware wesentlich schneller trainiert werden konnte.

Das gegenwärtig größte Hindernis in der (bio)pharmazeutischen Forschung ist jedoch die Verfügbarkeit entsprechender Daten. Nur ein geringer Teil davon befindet sich in der Public Domain. Das hat wiederum eine geringe Vielfaltigkeit der vorhandenen Daten zur Folge. Zudem liegen die meisten Daten nicht in einem computerlesbaren Format vor, da dies historisch gesehen von untergeordneter Bedeutung war. Erschwerend kommt hinzu, dass bestehende computerlesbare Datensätze nur begrenzt interoperabel sind, d. h., es ist nicht möglich, diese Datensätze auf verschiedenen Systemen oder in Kombination mit anderen Daten zu verwenden. In vielen Datenbanken existieren zudem Inkonsistenzen bei Datenstruktur und Metadaten, was sowohl die einfache Anwendung von KI-Modellen als auch die Zusammenführung von Daten zur besseren Hypothesenentwicklung verhindert. So könnten beispielsweise die Datenbanken des Cancer Genome Atlas Program (TCGA) und des Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) erheblichen Mehrwert

bieten, wenn sie gleichzeitig verwendet würden. Das Fehlen konsistenter Datenstandards macht jedoch ihre Integration komplex, insbesondere für Wissenschaftler:innen ohne tiefgreifende Informatikkenntnisse.

Die Limitationen bestehender KI-Tools stellen eine weitere Hürde für die Verwendung von Künstlicher Intelligenz in der (bio)pharmazeutischen Forschung dar. Manche Tools, die Wissenschaftler:innen sich wünschen, müssen erst noch entwickelt werden – eventuell sogar intern, da der Markt für Drittanbieter zu klein ist oder externe Firmen die Lücke nicht auf dem Radar haben. Andere Tools können aufgrund ihrer begrenzten Benutzer:innenfreundlichkeit nur von Expert:innen bedient werden oder erfordern intensives Training.

Nicht zu vergessen ist auch die menschliche Fachexpertise. Für die Programmierung und Implementierung von KI-Systemen ist qualifiziertes Personal erforderlich. KI-Expert:innen sind auf dem Arbeitsmarkt ohnehin schwer zu finden – Expert:innen mit dualer Qualifikation für biologische Systeme und das Programmieren von KI-Modellen sind noch seltener. Selbst interdisziplinäre Teams können ohne solche Expert:innen an ihre Grenzen stoßen, da Programmierer:innen und Biowissenschaftler:innen oft unterschiedliche Sprachen sprechen.

<sup>12</sup> BERT = Bidirectional Encoder Representations from Transformers, ein von Google entwickeltes Natural-Language-Processing-KI-Modell.

In den Bereich menschlicher Expertise fällt auch das notwendige Urteilsvermögen. Die Möglichkeiten von KI dürfen weder überschätzt noch darf die eigene Verantwortung auf die KI übertragen werden (s. Human-In-The-Loop-Prinzip). Auch dürfen Ergebnisse, welche eine KI liefert, nicht blindlings akzeptiert werden, gerade in der (bio)pharmazeutischen Forschung, wo die Datenlage zum Training von KI-Systemen nicht immer ideal ist: Stellt man einem KI-System mangelhaftes Trainingsmaterial zur Verfügung, werden die daraus abgeleiteten Vorhersagen sehr fehleranfällig sein ("Garbage in – Garbage out").

Als weiteres Hindernis für die vollumfängliche Nutzung von Künstlicher Intelligenz in der (bio)pharmazeu-

tischen Forschung ist schließlich das wahrgenommene Fehlen von Belegen für ihre Überlegenheit zu nennen. Zwar sind Zeitersparnisse in einzelnen Etappen der Wirkstoffearbeitung real und messbar; doch ob mittels KI entwickelte Wirkstoffe letztendlich insgesamt schneller und mit höherer Wahrscheinlichkeit zugelassen werden, ist noch nicht geklärt, da noch zu wenige derartige Wirkstoffe die Zulassung erreicht haben. Dennoch ist das theoretische Optimierungspotenzial durch den Einsatz von KI bei der Entwicklung neuer Medikamente unbestreitbar. Dabei ist die Entwicklung neuer Medikamente für die Verbesserung der menschlichen Gesundheit entscheidend und kommt sowohl dem einzelnen Menschen als auch der Gesellschaft als Ganzes zugute.

# Künstliche Intelligenz in der klinischen Entwicklung

Im Rahmen der klinischen Entwicklung werden Sicherheit und Wirksamkeit neuer Medikamente mit Menschen untersucht, bevor sie der Allgemeinheit zugänglich gemacht werden. Die klinische Entwicklung ist streng reguliert und folgt einer definierten Abfolge von Phasen – von den ersten Tests mit Menschen bis hin zur Zulassung durch die Arzneimittelbehörden (Abbildung 2.11).

Jede Phase der klinischen Entwicklung erfordert sorgfältige Planung, die Genehmigung durch Ethikkommissionen und Arzneimittelbehörden sowie eine Studiendurchführung genau nach Plan mit umfassender Datenerhebung und -analyse, um die Durchführung der nächsten Studienphase zu rechtfertigen. Der gesamte Prozess ist teuer, zeitaufwendig und mit zahlreichen gesetzlichen Anforderungen verbunden: Schätzungen<sup>13</sup> zufolge entfallen auf die klinische Entwicklung 50 % der Gesamtentwicklungskosten eines Medikaments von US-\$ 2,3 Milliarden.<sup>14</sup> Vom Beginn der klinischen Entwicklung bis zur Zulassung dauert es durchschnittlich 10,5 Jahre, wobei es lediglich rund 8 % der Medikamente durch die klinische Entwicklung bis zur Zulassung schaffen<sup>15</sup> (Abbildung 2.4).

## Phasen der klinischen Entwicklung

Bevor klinische Tests mit Menschen beginnen, müssen Forscher:innen in der EU eine Clinical Trials Application (CTA<sup>16</sup>) über das EU-Portal "Clinical Trials Information System" (CTIS) bei den zuständigen nationalen Behörden und den national zuständigen Ethikkommissionen der an der Studie beteiligten Mitgliedstaaten einreichen. Erst nach der Erteilung der Genehmigung kann eine klinische Prüfung in den Mitgliedstaaten beginnen.

Die CTA enthält detaillierte Informationen über das zu testende Medikament, das Studienprotokoll (= Studienplan – Näheres dazu unter "Aufbau klinischer Studien"), die zur Mitwirkung bereiten Kliniken oder Arztpraxen und das Aufklärungsmaterial für Teilnahmeinteressierte und Weiteres, um sicherzustellen, dass die Studie ethisch und sicher durchgeführt werden kann.

Wird die CTA genehmigt, kann die erste Phase (Phase I) der klinischen Entwicklung beginnen. In einer Serie kleiner Studien mit jeweils einigen wenigen Freiwilligen (meistens Gesunde, in selteneren Fällen Erkrankte) werden die Sicherheit des Medikaments, die Verträglichkeit und sein metabolisches und pharmakologisches Profil untersucht. Es werden auch die Dosierung und die Anwendungsfrequenz für weitere Studien bestimmt. In der darauffolgenden Phase II wird die Wirksamkeit des Medikaments mit einer kleinen Zahl von Patient:innen (normalerweise zwischen einigen Dutzend und mehreren Hundert) getestet, die an der Krankheit leiden, für die das Medikament entwickelt wird. Eine erste Studie (Phase IIa) kann insbesondere dem Proof of Concept dienen. Typischerweise schließt sich eine Studie an, in der verschiedene Dosierungen verglichen werden (Phase IIb). Zusätzlich werden in allen Phase-II-Studien weitere Sicherheitsdaten gesammelt. Phase III involviert noch mehr Patient:innen (oft mehrere Hundert bis Tausende oder, wenn es um Primär- oder Sekundärprävention geht, meist sogar mehrere zehntausend Personen). Sie dient dazu, die Daten aus Phase II inklusive der dort ermittelten optimalen Dosierung bei einem größeren und diverseren Patient:innenkollektiv zu bestätigen und umfassende Informationen über die Wirksamkeit, die Nebenwirkungen bzw. z. T. auch die Wechselwirkungen des Medikaments zu sammeln. Das geschieht – wie schon in Phase II – fast immer

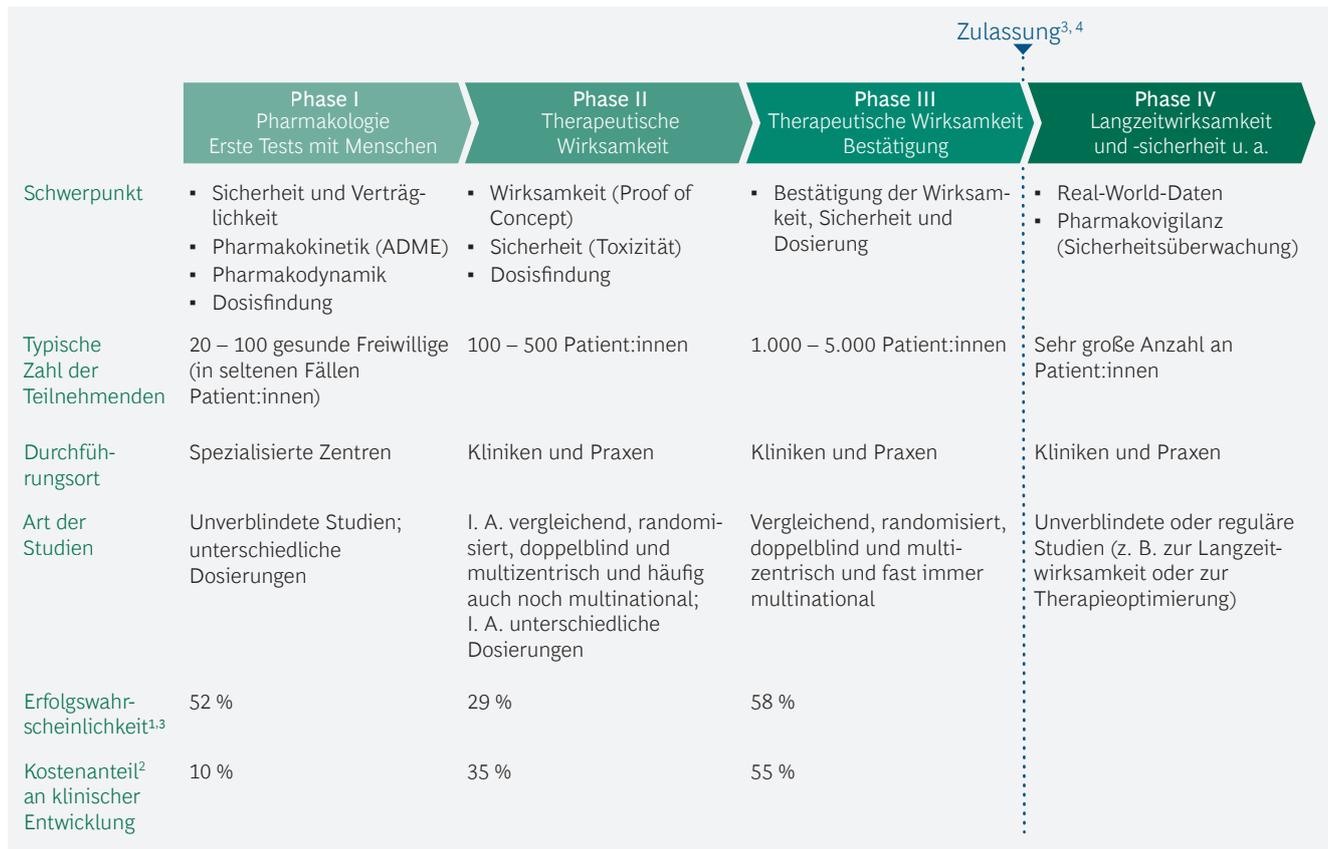
<sup>13</sup> Harrer S et al. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. Trends Pharmacol Sci. 2019 Aug;40(8):577-591.

<sup>14</sup> Inklusive vor der Zulassung beendeter Projekte und Kapitalkosten.

<sup>15</sup> Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020. BIO, QLS Advisors, Informa UK Ltd. 2021.

<sup>16</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/faqs-how-evaluate-ct-application-ctis-training-programme-module-06\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/faqs-how-evaluate-ct-application-ctis-training-programme-module-06_en.pdf)

Abbildung 2.11 | Die vier Phasen der klinischen Entwicklung



<sup>1</sup>Wahrscheinlichkeit, dass das betreffende Medikament die nachfolgende Phase erreicht <sup>2</sup>Quelle: Harrer S et al. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. Trends Pharmacol Sci. 2019 Aug;40(8):577-591 <sup>3</sup>Quelle: Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020. BIO, QLS Advisors, Informa UK Ltd. 2021  
<sup>4</sup>Erfolgswahrscheinlichkeit 91 %  
**Anmerkung:** Pädiatrische Studien nicht inbegriffen  
**Quelle:** BCG-Analyse; <https://toolbox.eupati.eu/resources/basics-of-early-clinical-development>; <https://www.sofpromed.com/how-much-does-a-clinical-trial-cost>

im Vergleich zu einer bestehenden Standardtherapie in der betreffenden Indikation. Nachdem die Phase-III-Studien hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments positiv ausgefallen sind, kann der Sponsor, d. h. in der Regel ein Pharmaunternehmen, einen Zulassungsantrag bei den Arzneimittelbehörden stellen. In Europa geschieht dies in nahezu allen Fällen durch die Einreichung einer Marketing Authorisation Application (MAA) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Wird die Zulassung erteilt, kann das Medikament in Verkehr gebracht werden. Die Zulassung ist fast immer mit Auflagen verbunden, etwa für das Nachreichen von Ergebnissen zur Langzeitwirksamkeit oder -verträglichkeit und das Einreichen von Studienergebnissen zur Anwendung bei Minderjährigen. Auf dieser Basis wird dann im positiven Fall die Zulassung entsprechend erweitert. Derartige Studien, die nach der Zulassung durchgeführt werden, werden auch als Phase-IV-Studien bezeichnet. Hinzu kommen teilweise noch weitere nicht-interventionelle Studien (Beobachtungsstudien), die jedoch nicht unter die Definition – und damit die rechtlichen Vorgaben – einer klinischen Prüfung fallen.

## Aufbau klinischer Studien

Jede klinische Entwicklungsphase besteht aus einer oder mehreren klinischen Studien. Klinische Studien folgen einem strengen Studienprotokoll oder Studienplan, welche die erforderliche Zahl der Teilnehmenden, die Teilnahmebedingungen, die durchzuführenden Behandlungen, die zu messenden Endpunkte und die Datenauswertung definieren. Ein Endpunkt ist eine messbare Größe, an der das Therapieergebnis ablesbar ist. Endpunkte können auch im Hinblick auf die Verträglichkeit einer Therapie im Studienplan der Studie festgelegt sein.

Sollen im Rahmen der Studie zwei oder mehr unterschiedliche Behandlungen verglichen werden, muss geklärt werden, wie die Teilnehmenden diesen zugewiesen werden – meist soll das randomisiert (d. h. nach Zufallsprinzip) und verblindet (der/die Teilnehmende erfährt seine/ihre Zuordnung nicht) erfolgen. Eine Gruppe von in gleicher Weise behandelten Teilnehmer:innen heißt Studienarm.

Abbildung 2.12 | Überblick über die Einsatzmöglichkeiten von KI in klinischen Studien

	Planungsphase	Rekrutierung von Studienzentren	Genehmigungsphase	Initiation der Studienzentren	Patient:innenrekrutierung	Studien-durchführung	Datenanalyse	Berichterstattung der Ergebnisse
<b>Beschreibung</b>	Konzeptualisierung und Design der klinischen Studie	Auswahl und Verpflichtung von Studienzentren und Prüfärzt:innen	Genehmigung der Studie durch offizielle Stellen	Offizielle Aktivierung der Studienzentren und Schulung des Studienpersonals in den Protokollen und Abläufen der Studie	Auswahl und Einschreiben von Patient:innen in die Studie; wird in der Regel durch die einzelnen Studienzentren durchgeführt	Durchführung der Studie gemäß Protokoll inklusive Datensammlung und -management	Statistische Auswertung der in der Studie erhobenen Daten	Zusammenfassung der Studienergebnisse zum internen und externen Gebrauch
<b>Einsatz von KI</b>	Optimierung des Studiendesigns	Identifizierung qualifizierter Zentren	Clinical Writing	Vorbereitung der Infrastruktur	Chatbots als Rekrutierungs- und Informationstool für Patient:innen	Überwachung und Verwaltung der Medikamenteneinnahme	Auslesen von CRFs <sup>2</sup> und Populieren (Befüllen) der Studiendatenbank	Clinical Writing
	Simulation von Studienergebnissen	Vertragsverhandlungen und Vertragsabschluss	Dossier <sup>1</sup> -Review	Schulung des Personals	Identifizierung geeigneter Patient:innen	Monitoring der Medikamenteneinnahme	Datenverwaltung	Dossier <sup>1</sup> -Review
	Vorhersage von Ein- und Ausschlusskriterien		Unterstützung der Online-Einreichungen	Zentrumspezifische Compliance- und Effizienzempfehlungen	Vorhersage von Teilnahme- und Abbruchraten	Echtzeitgenerierung klinischer Daten	Datenanalyse	Unterstützung der MAA-Einreichung
	Auswahl der Endpunkte					Automatische Erfassung und Organisation von Daten	Durchführung bildbasierter Endpunkterkennung	
	Analyse und Identifizierung der geeignetsten Patient:innenpopulationen					Überwachung der Datenqualität in Echtzeit inklusive Korrekturvorschlägen	Erstellen von Tabellen, Listen, Abbildungen etc.	
	Anfertigung klinischer Studienprotokolle und CRFs <sup>2</sup>					Chatbots als Ersatz für Patient:innentagebücher und -fragebögen	Ermöglichung adaptiver Studien	
	Design der Studiendatenbank					Steigerung der Adhärenz durch Chatbots, Kamera- und Sensorüberwachung		
	Design virtueller Kontrollarme					Ermöglichung dezentraler Studien		

<sup>1</sup>Definition auf S. 59 <sup>2</sup>Definition auf S. 56

Anmerkung: CRF = Case Report Form; MAA = Marketing Authorisation Application

Quellen: BCG-Analyse

Der Ablauf klinischer Studien gliedert sich in mehrere Einzelschritte:

- 1) Planungsphase (Konzeptualisierung und Design der Studie, biostatistische Planung)
- 2) Rekrutierung (Auswahl und Anwerbung der zur Mitwirkung bereiten Kliniken oder Arztpraxen [in der Nomenklatur von Studienkoordinationen: die Studienzentren] und Prüfärzt:innen und -ärzte [nur äußerst selten genügt für Phase-II- und -III-Studien ein einziges Studienzentrum]. Schließen von Verträgen zwischen Studienausrichter und Studienzentrum)
- 3) Genehmigungsphase (Genehmigung der Studie durch Ethikkommissionen und Arzneimittelbehörden)
- 4) Initiation der Studienzentren (offizielle Aktivierung der Studienzentren und Schulung des Studienpersonals zur Studie)
- 5) Patient:innenrekrutierung (Informieren von Interessierten, Auswahl und informierte Einwilligung von Patient:innen in die Studienteilnahme; wird in der Regel durch die Studienzentren durchgeführt)
- 6) Studiendurchführung (gemäß Protokoll inklusive Datensammlung und -management, wozu – sofern vorgesehen – auch Randomisierung und Verblindung gehören)
- 7) Datenanalyse (statistische Auswertung der in der Studie erhobenen Daten)
- 8) Berichterstattung (Zusammenfassung der Studienergebnisse zum internen und externen Gebrauch)

Künstliche Intelligenz findet in jedem dieser Schritte zunehmend Anwendung (Abbildung 2.12): Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erhielt in den Jahren 2016 bis 2022 etwa 300 Anträge, die KI oder maschinelles Lernen involvierten. Über

90 % dieser Anträge wurden in den letzten beiden Jahren eingereicht, die meisten davon betrafen die Anwendung von KI in der klinischen Entwicklung.<sup>17</sup>

## Planungsphase

In der Planungsphase wird die klinische Studie entworfen. Dabei gilt es, die Sicherheit der Teilnehmer:innen zu gewährleisten, weitere ethischen Aspekte Rechnung zu tragen und die zuverlässige Datensammlung sowie das Erreichen der wissenschaftlichen Ziele der Studie zu ermöglichen. Davon leiten sich das Studiendesign (inklusive Interventions- und Kontrollbedingungen), die Auswahlkriterien für Teilnehmer:innen (inklusive Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, genetischer Voraussetzungen, Vorbehandlungen und anderer relevanter medizinischer oder demografischer Faktoren), die Wahl der Endpunkte sowie die vorgesehenen Analyseverfahren ab. Die Planung einer Studie ist somit ein mühsamer und repetitiver Prozess, der mehrere Monate in Anspruch nehmen kann.

KI kann diesen Prozess unterstützen, indem sie das Studiendesign mittels Analyse großer Datenmengen aus abgeschlossenen Studien optimiert, die in Regierungs-, Behörden- oder kommerziellen Datenbanken sowie proprietären Unternehmensdatenbanken gespeichert sind. KI-Modelle können auch zur Simulation von Studienergebnissen genutzt werden, um das Design zu verfeinern, Risiken (wie z. B. Gesundheitsrisiken für die Teilnehmenden oder das Risiko des Scheiterns der Studie) zu minimieren und die Erfolgchancen zu erhöhen.

Ebenso ermöglicht KI die Vorhersage praxistgerechter Ein- und Ausschlusskriterien und die Auswahl geeigneter Endpunkte, um fokussiert zu rekrutieren und möglichst rasch Ergebnisse zu erhalten, wie z. B. bei Beschränkung auf Patient:innen, deren Krankheitsverlauf erwartbar schnell voranschreitet, wodurch Endpunkte früher erreicht werden. Dies kann die Anzahl der zu rekrutierenden Teilnehmer:innen reduzieren und die Studiendauer verkürzen. Zudem können generative KI-Sprachprogramme schnell Entwürfe klinischer Studienprotokolle in unterschiedlichen Sprachen erstellen, was eine wesentliche

Zeitersparnis für die Durchführung in verschiedenen Ländern bedeutet. Auf ähnliche Weise unterstützen KI-Sprachprogramme Datenmanager:innen. Diese müssen das Studienprotokoll lesen und darauf basierend bis zu rund 50 Case Report Forms (CRFs) erstellen, die von Studie zu Studie variieren. Eine CRF ist ein standardisierter Erhebungsbogen, der verwendet wird, um Daten über die Studienteilnehmenden konsistent und standardisiert zu sammeln. Diese Daten können z. B. Angaben zur Demografie, zur medizinischen Vorgeschichte, zu Laborergebnissen oder zu dokumentierten unerwünschten Ereignissen umfassen. Die CRF wird typischerweise vom Studiensponsor oder einer beauftragten Forschungsorganisation entworfen. Das manuelle Erstellen von CRFs und der entsprechenden Datenbanken kann Wochen dauern und beeinflusst unmittelbar die Datenqualität und Dauer der Studie. Eine KI kann hierbei helfen, indem sie das Studienprotokoll liest und, trainiert mit historischen Daten, automatisch optimierte CRFs und eine entsprechend optimierte Datenbankstruktur zur späteren Datenverwaltung und -analyse erstellt.

Im Hinblick auf das Studiendesign wird gegenwärtig auch die Verwendung virtueller Kontrollarme diskutiert: Eine mittels historischer Behandlungsdaten ausreichend trainierte KI könnte die Verteilung der Krankheitsprogressionen innerhalb eines Kontrollarms vorhersagen. Dies könnte es ermöglichen, einen realen Vergleichsbehandlungsarm durch einen virtuellen Arm zu ersetzen. Das würde auch ethische Bedenken hinsichtlich von Placebo-Kontrollgruppen oder der Behandlung fragiler Patient:innenpopulationen ausräumen. Die Validierung solcher virtuellen Behandlungsarme auf der Grundlage von Trainingsdatensätzen erfordert jedoch erhebliche Investitionen in Zeit und Ressourcen sowie eine Akzeptanz durch die Arzneimittelbehörden, wobei sich hier Unterschiede insbesondere zwischen der FDA und der EMA abzeichnen.

<sup>17</sup> <https://www.reuters.com/technology/big-pharma-bets-ai-speed-up-clinical-trials-2023-09-22/>



## Fallbeispiel 12 | Studienzentren-Rekrutierung mittels ATOMIC bei Amgen

ATOMIC (Analytical Trial Optimization Module) ist eine Machine-Learning-basierte Eigenentwicklung von Amgen zur Identifizierung potenzieller Studienzentren, die wahrscheinlich schneller als andere Patient:innen rekrutieren können. Hierzu nutzt die Anwendung umfangreiche interne und externe Datenquellen inklusive Real-World-Daten.

Erste Ergebnisse zeigen, dass sich die Geschwindigkeit der Patient:innenrekrutierung durch mit ATOMIC gewählte Standorte mehr als verdoppelt hat. So dauert die traditionelle Rekrutierung von Patient:innen für eine Phase-II-Studie je nach Krankheit bis zu 18 Monate. ATOMIC halbiert diese Zeit im besten Fall. Ziel von Amgen ist es, hierdurch bis 2030 etwa zwei Jahre (von zehn oder mehr) bei der klinischen Entwicklung einzusparen. Das Unternehmen erwartet, dass in den nächsten ein bis zwei Jahren ATOMIC bei der Mehrheit seiner Studien zum Einsatz kommen wird.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> <https://www.drugdiscoverytrends.com/amgen-atomic-clinical-trials-ml/>

<sup>2</sup> <https://news.yahoo.com/big-pharma-bets-ai-speed-050402612.html>



## Fallbeispiel 13 | FDA-Zulassung für Sanofis Olipudase alfa unterstützt durch virtuelle Studie

Der Saure-Sphingomyelinase-Mangel (ASMD) ist eine äußerst seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch angeborene Defekte im Lipidstoffwechsel verursacht wird. Das Lipid Sphingomyelin, ein Bestandteil der Zellmembranen, reichert sich aufgrund der verminderten Aktivität des lysosomalen Enzyms, der sauren Sphingomyelinase, in den Zellen an. Durch die Ansammlung von Sphingomyelin erleiden die Patient:innen Schäden an ihren inneren Organen. ASMD präsentiert sich in einem phänotypischen Spektrum. Bei ASMD-Typ-A-Patient:innen ist das ZNS zusätzlich zu den anderen Nicht-ZNS-Manifestationen der Krankheit stark betroffen, und diese Patient:innen sterben normalerweise in den ersten drei Lebensjahren. Bei Patient:innen mit ASMD Typ B sind vor allem Organe wie Lunge, Leber und Milz sowie das Knochenmark betroffen; ZNS-Symptome sind milder oder fehlen ganz. Darüber hinaus weisen Patient:innen mit ASMD Typ A/B Symptome zwischen Typ A und Typ B auf. Chronische Formen der ASMD (Typ A/B und B) können sowohl bei pädiatrischen als auch erwachsenen Patient:innen mit einer frühen Mortalität verbunden sein – oft aufgrund von Atem- oder Leberversagen.<sup>1</sup>

Gentechnisch veränderte menschliche saure Sphingomyelinase (Olipudase alfa) kann das nicht ausreichend aktive Enzym im Körper der Patient:innen ergänzen (Enzymersatztherapie). Das Enzym gelangt aus dem Blut in die Lysosomen der Zellen und spaltet dort angesammeltes Sphingomyelin im betroffenen Gewebe. Sobald das Sphingomyelin im Gewebe reduziert ist, können die beeinträchtigten Organe ihre normale Funktion (und Größe) ganz oder teilweise wiedererlangen. Allerdings kann intravenös verabreichtes Enzym aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht in das ZNS gelangen und wirkt daher nur auf die peripheren Organsysteme.

Sanofi hat klinische Studien zu Olipudase alfa bei Erwachsenen und Kindern mit ASMD Typ A/B und B erfolgreich abgeschlossen.<sup>2,4</sup> Eine klinische Studie mit Patient:innen mit ASMD Typ A erwies sich jedoch aufgrund des schnellen Fortschreitens, der hohen Mortalität und der geringen Anzahl verfügbarer Patient:innen als nicht durchführbar. Die Lösung bestand darin, eine virtuelle Studie an Patient:innen mit Typ-A-ASMD unter Verwendung eines Quantitativ-Systempharmakologie (QSP)-Modells der ASMD zu simulieren. Basierend auf den klinischen Daten und Behandlungsergebnissen von Menschen mit ASMD Typ A/B und B wurde mit Hilfe von KI eine virtuelle Population von ASMD-Typ-A-Patient:innen generiert und durch Vergleich mit dem klinischen Phänotyp von ASMD Typ A validiert. Schließlich wurde die virtuelle Population von ASMD-Typ-A-Patient:innen mit Olipudase alfa *in silico* behandelt. Die FDA hat Olipudase alfa für die Behandlung von nicht-zentralen Manifestationen von ASMD bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen, inklusive Typ A, A/B und B, zugelassen. Die QSP-Analyse unterstützte die FDA-Zulassung für pädiatrische Patient:innen und lieferte den Nachweis, dass sowohl die Pathophysiologie von ASMD als auch die Pharmakologie von Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ähnlich sind. In Europa erhielt Olipudase alfa von der EMA die Zulassung für die Behandlung von nicht-zentralen Manifestationen von ASMD bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen mit ASMD Typ A/B und B, ist jedoch nicht für die Behandlung von ASMD Typ A zugelassen.

<sup>1</sup> McGovern MM et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 May 10;16(1):212.

<sup>2</sup> 2022 – Diaz ASCEND-Peds 2-year: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36517856/>

<sup>3</sup> 2023 – Lachmann Phase 1b 6.5-year: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37098529/>

<sup>4</sup> Wasserstein ASCEND 2Y: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02983-0>



Asundexian ist ein Small Molecule, das von Bayer zur Reduzierung des langfristigen Schlaganfallrisikos bei Erwachsenen klinisch untersucht wird. Im Rahmen einer klinischen Studie mit Asundexian wurden die gewonnenen klinischen Ergebnisse mit Real-World-Daten von Millionen von Patient:innen in Finnland und den Vereinigten Staaten verknüpft, um die langfristigen Risiken in einer Population ähnlich der Studienpopulation vorhersagen zu können. Dies ermöglichte es Bayer, die darauffolgende Phase-III-Studie mit weniger Teilnehmer:innen durchzuführen, was nach eigenen Angaben nicht nur neun Monate Zeit, sondern auch Kosten in Millionenhöhe einsparte.

Jetzt will das Unternehmen noch einen Schritt weitergehen: Für eine Studie zur Prüfung von Asundexian bei Kindern mit derselben Erkrankung plant Bayer, historische, über einen langen Zeitraum gewonnene Real-World-Patient:innendaten zur Generierung eines virtuellen Kontrollarms zu nutzen, der die Placebogruppe ersetzen soll. Die Erkrankung ist nämlich bei Kindern so selten, dass es schwierig wäre, die notwendige Patient:innenzahl zu rekrutieren. Hinzu kommen Bedenken hinsichtlich der ethischen Vertretbarkeit eines Placeboarms, wenn man von der Krankheit betroffenen Kindern eine Behandlung vorenthalten würde. Die Verwendung eines virtuellen Kontrollarms könnte hier Abhilfe schaffen.

Ein Beispiel für ein zugelassenes Medikament, für dessen Entwicklung ein virtueller Kontrollarm verwendet wurde, ist das Antikörperderivat Blinatumomab von Amgen zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie. Das Unternehmen stimmte jedoch im Rahmen der Zulassung der Durchführung einer Phase-IV-Studie zu, um den Nutzen des Medikaments zusätzlich zu bestätigen.

## Rekrutierung von Studienzentren

Unter der Rekrutierung von Studienzentren versteht man den Prozess der Auswahl und Verpflichtung von Zentren (auch "Prüfzentren" oder "Sites" genannt), die an der klinischen Studie teilnehmen werden. Dies sind normalerweise Krankenhäuser, Kliniken und in einigen Fällen auch Praxen, im Fall von Phase-I-Studien in der Regel spezialisierte Einrichtungen. Diese Rekrutierung wirkt sich in hohem Maße auf die Datenqualität (hinsichtlich Vollständigkeit und Fehlerrate) und die Studiendauer aus. Potenzielle Prüfzentren unterscheiden sich z. B. in ihrer Erfahrung mit klinischen Studien, in der Expertise des Personals, in den Patient:innenpopulationen im Einzugsgebiet und der Fähigkeit, ausreichend Studienteilnehmer:innen zeitnah zu rekrutieren und zu betreuen.

KI ermöglicht es, die für die betreffende Studie geeignetsten Zentren schneller zu identifizieren. So nutzen beispielsweise Entwicklungsteams bei Sanofi, die ausdrücklich auch traditionell in Studien unterrepräsentierte

Bevölkerungsgruppen in ihre Studien einbeziehen wollen, die im vorangehenden Kapitel erwähnte *plai-App*, um Studienzentren ausfindig zu machen, die für diese Gruppen gut erreichbar sind. Mit verbesserter Repräsentation unterschiedlichster Bevölkerungsgruppen spiegeln klinische Studien die Diversität der Menschen besser wider.

Auch die Vertragsverhandlungen zwischen Sponsor und Studienzentrum können durch technische Lösungen inklusive KI-Anwendungen unterstützt und damit beschleunigt werden. Ein Sponsor kann aus früheren Verträgen mit den einzelnen Studienzentren vereinbarte Klauseln identifizieren und diese in den neuen Vertragsverhandlungen nutzen. Zudem gibt es in immer mehr Ländern nationale Standardverträge oder Standardvertragsklauseln, die zu diesem Zweck herangezogen werden.<sup>18</sup> Analog werden auch Datenbanken für die Vergütung studienbedingter Leistungen des Zentrums verwendet. Auch diese sind Bestandteil der Vertragsverhandlungen.

<sup>18</sup> In Deutschland gibt es sie nur als nicht-verpflichtendes Angebot, s. <https://www.vfa.de/mustervertragsklauseln>

## Genehmigungsphase

Bevor klinische Studien beginnen können, müssen sie genehmigt werden: von einer Arzneimittelbehörde, einer Ethikkommission sowie eventuell noch weiteren Stellen, die sich von Land zu Land unterscheiden können (z. B. dem Bundesamt für Strahlenschutz, dem durchführenden Krankenhaus, Datenschutzbehörden). Hierzu bedarf es der Einreichung unterschiedlicher Dokumente, wie z. B. der zuvor erwähnten Clinical Trials Application.

Eine KI kann diesen Vorgang unterstützen. KI-Tools, die mittels erfolgreich eingereicherter Dossiers<sup>19</sup> trainiert wurden, können aus dem aktuellen Entwicklungsprojekt vorliegende Dokumente und Daten analysieren, um die für die Dossiererstellung notwendigen Informationen zu extrahieren und automatisch und konsistent zu entsprechenden Dokumenten zu verarbeiten – unter Einhaltung der regulatorischen Anforderungen. Hierbei kann die KI auch mögliche Rückfragen der prüfenden Institutionen antizipieren und die entsprechenden Antworten im Voraus integrieren. Die so von der KI vorbereiteten Dokumente können abschließend von menschlichen Expert:innen überprüft und, wo notwendig, angepasst werden.

Falls die entsprechenden Dokumente bereits von Menschenhand erstellt wurden, kann die KI sie auf Vollständigkeit und Einhaltung regulatorischer Anforderungen überprüfen, die Textqualität im Hinblick auf Konsistenz und Präzision verbessern und Inkonsistenzen oder potenzielle Problembereiche aufzeigen.

All dies führt zu einer effizienteren Erstellung und höheren Qualität von Dokumenten, es reduziert den manuellen Aufwand und minimiert Fehlerquellen. Im Ergebnis erhöht sich dadurch die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Einreichung.

## Initiation von Studienzentren

Diese Phase umfasst die Vorbereitung und Schulung des Personals in den Studienzentren, um sicherzustellen, dass alle Beteiligten mit dem Studienprotokoll, den Bestimmungen der Good Clinical Practice (GCP), den spezifischen Anforderungen der Studie und den Verfahren zur Datenerfassung sowie den einzuhaltenden

regulatorischen Bestimmungen vertraut sind. Dazu wird oft ein Initiationstreffen organisiert, bei dem Vertreter:innen des Sponsors oder klinische Monitor:innen mit dem Studienpersonal zusammenkommen. Dabei werden auch logistische Aspekte, die Verwendung von Analysegeräten sowie die Datenübermittlung geklärt.

KI kann dabei helfen, indem sie Prozesse wie die Schulung des Personals mittels Chatbots unterstützt und Checklisten zur Überprüfung der Einhaltung der GCP und zur notwendigen Infrastruktur erstellt. Durch die Analyse von Daten früherer Studien kann KI zudem maßgeschneiderte Empfehlungen für jedes Zentrum bieten, um die Effizienz und Compliance des Studienzentrums von Beginn an zu maximieren.

## Patient:innenrekrutierung

Unter Patient:innenrekrutierung versteht man den Prozess, durch den Teilnehmende für eine klinische Studie identifiziert, angesprochen und ausgewählt werden. Um mögliche Teilnehmer:innen über die Studie zu informieren, können unter anderem Informationsveranstaltungen, Werbung in den Medien, Online-Plattformen, soziale Medien, Flyer in Praxen und Krankenhäusern sowie direkte Ansprache durch behandelnde Ärztinnen und Ärzte genutzt werden. Diese Aktionen gehen meist von den Studienzentren aus, werden aber auch vom Sponsor unterstützt. Interessierte Personen werden anschließend darauf untersucht, ob sie die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllen.

Die Rekrutierung von Patient:innen ist meist der zeitaufwendigste Schritt einer klinischen Studie; er beansprucht ungefähr ein Drittel der gesamten Studiendauer. Eine erfolgreiche Patient:innenrekrutierung ist entscheidend, da die Qualität und Aussagekraft der Studienergebnisse stark von einer ausreichenden Zahl von Teilnehmenden abhängt. Leider erreichen 86 % aller Studien ihre Rekrutierungsziele nicht, und nahezu ein Drittel aller Phase-III-Studien scheitert aufgrund von Rekrutierungsproblemen.<sup>20</sup> Verzögerungen und Schwierigkeiten bei der Rekrutierung verlängern die Studiendauer, mindern die Erfolgswahrscheinlichkeit und erhöhen die Kosten der Studie. Zudem kann eine inadäquate Patient:innenrekrutierung zu Folgeproblemen wie einer hohen Abbruchrate führen, wenn z. B. weit vom Studien-

<sup>19</sup> Ein Dossier im Kontext von klinischen Studien ist ein umfassendes Dokument mit Informationen unter anderem über die Qualität und Sicherheit sowie Wirksamkeit des zu untersuchenden Medikaments.

<sup>20</sup> <https://www.clinicaltrialsarena.com/features/clinical-trial-matching-ai/>

zentrum entfernt wohnende Teilnehmer:innen rekrutiert werden. Ursachen für Rekrutierungsprobleme können z. B. realitätsferne Ein- und Ausschlusskriterien oder überambitionierte Rekrutierungsziele sein. Ebenso kann es aber auch vorkommen, dass potenzielle Teilnehmer:innen Angst vor oder kein Interesse an einer Teilnahme haben oder dass ihnen gar nicht bewusst ist, dass für sie eine Studienteilnahme in Betracht käme.

Eine weitere Herausforderung ist die Sicherstellung der Diversität der Studienteilnehmer:innen, um die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse zu gewährleisten. Hierbei spielen Aspekte wie Misstrauen gegenüber der medizinischen Forschung, Sprachbarrieren oder mangelnder Zugang zu Studienzentren bei bestimmten Populationen gerade in den USA eine große Rolle.

KI kann bei der Lösung dieser Probleme helfen, indem sie, gefüttert mit Daten aus verschiedenen Quellen, detaillierte Profile von Patient:innen, die der Auswertung

ihrer Daten in nicht-anonymisierter Form zugestimmt haben, basierend auf Demografie, Krankengeschichte, Genetik etc. erstellt und diese Profile mit den Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien abgleicht. Darüber hinaus kann KI bei dieser Analyse weitere Faktoren hinzuziehen, die einen positiven Einfluss auf den Studienerfolg haben, wie z. B. eine prognostische Anreicherung (d. h. Auswahl von Patient:innen, die wahrscheinlich einen messbaren klinischen Endpunkt zeigen werden) oder eine prädiktive Anreicherung (d. h. Auswahl von Patient:innen, die eher auf die Behandlung ansprechen). All dies verbessert die Zielgenauigkeit der Rekrutierung, es kann jedoch später bei der Zulassung auch zu einer engeren Festsetzung der Indikation führen.

KI-Chatbots können interessierten Patient:innen zudem Informationen über die Studie bereitstellen, ihre Fragen beantworten und vorläufige Daten sammeln, was den Zeit- und Ressourcenaufwand für die Zentren reduzieren kann.

## Fallbeispiel 15 | Janssen und GlaxoSmithKline: Kooperationen mit dem "TIME Trial"-Netzwerk

Um die Ansprache potenzieller Studienteilnehmer:innen zu optimieren, entwickelte das Pharmaunternehmen Janssen die KI-Plattform Trials360.ai. Die Anwendung analysiert umfangreiche Datensätze, um potenzielle Studienteilnehmer:innen unter Patient:innen, die der Auswertung ihrer Daten zugestimmt haben, zu identifizieren, die qualifiziertesten Studienstandorte auszuwählen und so die Studiendurchführung zu optimieren. Ihre Daten erhält diese interne Anwendung unter anderem durch das "TIME Trial"-Netzwerk der US-amerikanischen KI-Firma Tempus, das es Patient:innen in den USA ermöglicht, schneller und einfacher herauszufinden, an welchen Studien zu neuartigen Krebstherapien sie mutmaßlich teilnahmeberechtigt sind. Dafür müssen sie Angaben zum Krankheitsverlauf, zur Behandlung und zu bei ihnen ermittelten Gensequenzen eingeben. Onkolog:innen können das auch für ihre Patient:innen übernehmen.<sup>1</sup> Eine weitere Komponente der Partnerschaft sieht vor, dass Tempus sein Know-how im maschinellen Lernen bei der Entwicklung eines neuen Vorhersagemodells einsetzt, um die biomarkerspezifische Zuordnung von Patient:innen zu Janssens klinischen Studien zu verbessern.

GlaxoSmithKline (GSK) arbeitet ebenfalls mit Tempus an der Verbesserung des Designs klinischer Studien und an einer beschleunigten Ansprache von Patient:innen mit bestimmten Krebsarten unter Nutzung der KI-Plattform von Tempus. Diese Plattform umfasst eine Bibliothek anonymisierter Patient:innendaten, die von mehr als 40 % der Onkolog:innen in US-amerikanischen akademischen medizinischen Zentren stammen.<sup>2</sup>

Daneben führt Tempus in Zusammenarbeit mit GSK gegenwärtig eine offene, tumoragnostische, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zu Niraparib durch, einem zugelassenen oralen Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor (PAVO-Studie). Teilnehmen sollen 110 erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten PALB2-mutierten Tumoren. Patient:innen mit PALB2-Mutationen haben ein erhöhtes Risiko, an Brust- und Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken. Die PAVO-Studie nutzte die KI von Tempus, um die Protokollentwicklung und Standortauswahl innerhalb von weniger als 60 Tagen abzuschließen. Ebenso sollen alle Studienteilnehmer:innen innerhalb von nur drei Monaten nach Studienbeginn unter Zuhilfenahme des "TIME Trial"-Programms von Tempus rekrutiert sein, welches das Auffinden von Patient:innen mit der PALB2-Mutation und deren schnelle Zuordnung zu Studienzentren im TIME-Netzwerk ermöglicht.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> <https://www.tempus.com/oncology/clinical-trial-matching/> gelesen

<sup>2</sup> <https://www.pharmtech.com/view/gsk-expands-precision-medicine-collaboration-with-tempus-to-accelerate-r-d>

<sup>3</sup> <https://www.tempus.com/news/pr/tempus-announces-open-enrollment-for-study-in-collaboration-with-gsk-to-evaluate-niraparib-in-advanced-solid-tumor-patients-with-palb2-mutations/>; <https://www.tempus.com/publications/pavo-a-phase-ii-open-label-single-arm-study-of-niraparib-in-patients-with-locally-advanced-metastatic-palb2-mutated-tumors/>

## Studiendurchführung

Unter Studiendurchführung versteht man das Untersuchen und Behandeln der einzelnen Teilnehmenden und die damit einhergehende Datenerhebung (z. B. Untersuchungsergebnisse, Fragebögen) gemäß Studienprotokoll. Dazu gehört auch die Sicherheitsüberwachung der Studienteilnehmer:innen auf unerwünschte Nebenwirkungen oder Ereignisse und die regelmäßige Überprüfung der Arbeit in den Studienzentren durch Monitor:innen, um die Einhaltung des Protokolls, ethischer Richtlinien und behördlicher Anforderungen sowie die ordnungsgemäße Handhabung der Studienmedikamente zu gewährleisten. Hinzu kommt die Qualitätssicherung, d. h. die Implementierung von Maßnahmen zur Sicherstellung der Genauigkeit, Vollständigkeit und Zuverlässigkeit der gesammelten Daten. In diesem Zusammenhang spielen auch Data (and) Safety Monitoring Boards (DSMBs) eine wichtige Rolle. Ein DSMB ist eine unabhängige Gruppe von Expert:innen. Sie überwachen anhand der einlaufenden Behandlungsdaten die Teilnehmer:innensicherheit, die Datenqualität und die Einhaltung der wissenschaftlichen Integrität.

KI kann beim Erkennen von Nebenwirkungen helfen, indem sie kontinuierlich die erhobenen medizinischen Daten sowie Patient:innenberichte in Echtzeit analysiert. So kann schnell auf potenzielle Sicherheitsprobleme reagiert werden. KI kann auch noch einen Schritt weitergehen und konsistente, objektive Patient:innendaten kontinuierlich und in Echtzeit auswerten, indem sie mit tragbaren Sensoren kombiniert wird, die Teilnehmende mit sich führen. Heute kann bereits eine Vielzahl biometrischer Signale mit Hilfe von Armbändern – analog zu Smart Watches – rund um die Uhr erfasst werden, inklusive Herzfrequenz, Blutdruck, Schlaf, Stress, Aktivitätsmustern oder einem einfachen Elektrokardiogramm. Andere tragbare Geräte erlauben sogar die Messung des Blutzuckerspiegels. Der Einsatz von KI in diesem Bereich unterstützt auch den Trend hin zu dezentralen Studien, d. h. Studien, die nicht oder nur teilweise in den Räumlichkeiten der Studienzentren durchgeführt werden, sondern größtenteils bei den Teilnehmenden zu Hause. So kann KI z. B. die Qualität von Spirometriemessungen (Messungen der Atemfunktion bei Lungenerkrankungen), welche die Teilnehmer:innen bei sich zu Hause durchführen, unmittelbar bewerten und gegebenenfalls Ratschläge für die Wiederholung geben – ein Praxisbesuch entfällt damit.

KI-gestützte Tools können darüber hinaus den administrativen Aufwand für das Personal reduzieren. So kann KI die Erfassung und Organisation von Daten automatisieren sowie die Datenqualität in Echtzeit überwachen und mögliche Fehler oder Inkonsistenzen unmittelbar aufzeigen bzw. automatisch Korrekturvorschläge unterbreiten. Dies kann sogar den langwierigen Prozess der Datenbereinigung am Ende einer Studie überflüssig machen oder zumindest beschleunigen. Um ein konkretes Beispiel zu geben: KI kann schon während des Hochladens diagnostischer Bilder von klinischen Studienzentren die Qualität kontrollieren, d. h. Patient:inneninformationen validieren, unvollständige, fehlerhafte oder fehlende Bilder beanstanden und die unbeabsichtigte Übertragung datenschutzrechtlich geschützter Gesundheitsinformationen verhindern. Da Fehler mittels KI unmittelbar und nicht erst am Ende der Studie entdeckt werden, ist es möglich, Verzögerungen und Fälle zu vermeiden, bei denen lange zurückliegende Fehler nicht mehr korrigiert werden können.

Auch KI-Chatbots finden bei der Durchführung klinischer Studien Anwendung. Sie können Patient:innentagebücher und -umfragen ersetzen bzw. deren Erstellung unterstützen und die Adhärenz der Patient:innen durch persönliches Coaching oder das Versenden personalisierter Nachrichten verbessern. Viele Patient:innen empfinden bei der Kommunikation mit einem Chatbot eine niedrigere Hemmschwelle im Vergleich zur Kommunikation mit einem Arzt oder einer Ärztin. Zudem ist der Chatbot rund um die Uhr für die Teilnehmer:innen erreichbar. Dies ist für den Erfolg klinischer Studien essenziell, zumal durchschnittlich 40 % der Patient:innen nach 150 Tagen in einer klinischen Studie nicht mehr adhären sind, was die Aufzeichnungen über ihre Medikamenteneinnahme und eine Vielzahl anderer Datenpunkte zu ihren körperlichen oder geistigen Funktionen betrifft.<sup>21</sup>

<sup>21</sup> <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/non-adherence-direct-influence-clinical-trial-duration-and-cost>



Atopische Dermatitis (AD), auch Ekzem genannt, gehört zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen. Hauptsymptom ist ein chronischer Juckreiz. Weltweit sind ca. 6 % aller Kinder und Jugendlichen von dieser Krankheit betroffen.<sup>1</sup> Um die Auswirkungen von AD auf das tägliche Leben zu verstehen, messen Forscher:innen das Kratzen – unsere normale Reaktion auf Juckreiz. Schwere Formen von AD können dazu führen, dass Patient:innen unter Schlafentzug sowie psychologischen und sozialen Problemen leiden, was zu starken Beeinträchtigungen der Lebensqualität führen kann.<sup>2</sup>

Das Verständnis der Auswirkungen auf den Schlaf stellt eine besondere Herausforderung bei klinischen Studien zu AD dar, gerade wenn die Patient:innen zu jung sind, um ihre Erfahrungen adäquat aufzeichnen oder beschreiben zu können. Daher arbeitet Sanofi im Rahmen der iDEA-TECH-Awards-Initiative mit Emerald Innovations zusammen daran, mittels KI und wandmontierten Sensoren Schlafverhalten, Bewegungen (wie z. B. Kratzen) und Atmung kontaktlos aus der Ferne zu erfassen. Die Technologie beruht auf dem Prinzip, dass Personen Radiowellen im Raum reflektieren. Die an den Wänden angebrachten kontaktlosen, berührungsfreien Sensoren von Emerald verwenden Machine Learning, um diese Reflexionen zu verarbeiten. Dadurch können Wissenschaftler:innen die Vitalparameter, bis hin zu geringfügigen Änderungen im Puls, und Bewegungen (wie das Kratzen) einer bestimmten Person ableiten und analysieren, ohne dass sich die Person mit der Technologie vertraut machen oder Geräte tragen oder ihre natürliche Umgebung verlassen muss. Das ermöglicht es gerade Kindern mit AD, an klinischen Studien dezentral teilzunehmen.<sup>3</sup> Natürlich bedarf es gerade bei der Anwendung solcher Technologien, die tief in die Privatsphäre von Menschen eindringen, und dies auch bei Menschen im Umfeld der Studienteilnehmer:innen (das System kann auch durch Wände hindurch"sehen"), einer kritischen Reflexion sowie der Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen.

<sup>1</sup> Langan SM et al. Trends in eczema prevalence in children and adolescents: A Global Asthma Network Phase I Study. *Clin Exp Allergy*. 2023 Mar;53(3):337–352.

<sup>2</sup> <https://www.sanofi.com/en/magazine/our-science/from-wearables-to-invisibles-were-collaborating-to-study-itch-in-sleeping-children>

<sup>3</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575869/>

## Datenanalyse

Eine typische Phase-III-Studie erzeugt heutzutage laut dem Tufts Center for the Study of Drug Development 3,56 Millionen Datenpunkte<sup>22</sup> – das sind etwa dreimal so viel wie vor einem Jahrzehnt. Daher ist eine effiziente Datenverwaltung und -analyse essenziell. Hier kommt KI ins Spiel: Sie kann die Daten direkt aus den Case Report Forms (CRFs) auslesen und die gesamte Studiendatenbank in wenigen Minuten statt Wochen befüllen. Zudem kann sie alle erforderlichen Tabellen, Listen und Abbildungen erstellen. KI kann anhand der Ergebnisse sogar eigene Schlussfolgerungen ableiten.

Auch bei der bildbasierten Endpunkterkennung, wie der Analyse radiologischer Bilder, gewinnt KI zunehmend an Bedeutung. Hierbei handelt es sich um eine Aufgabe, die derzeit in der Regel noch manuell durchgeführt wird. Abgesehen vom Zeitgewinn durch die schnel-

lere KI-basierte Analyse wird die Konsistenz erhöht, da jedes Bild genau gleich bewertet wird – bei Menschen kann es dahingegen Unterschiede von Mensch zu Mensch oder sogar tagesabhängige Unterschiede bei ein und derselben Person in der Bewertung geben.

Im Ergebnis kann die Datenanalyse mit Hilfe von KI ohne großen Mehraufwand parallel zur Studiendurchführung stattfinden, insbesondere im Rahmen der Analyse von Echtzeit-Datenströmen. Dies wiederum ermöglicht ein adaptives Studiendesign. Darunter versteht man einen Ansatz, bei dem das Studienprotokoll die Möglichkeit vorsieht, auf Vorschlag des Studienteams Änderungen basierend auf Zwischenergebnissen vorzunehmen, ohne die Integrität oder Validität der Studie zu beeinträchtigen. Diese Anpassungen können auf vorab festgelegten Regeln beruhen und werden durchgeführt, um die Effizienz der Studie zu erhöhen, Ressourcen zu optimieren und schneller zu verwertbaren Ergebnissen zu kommen.

<sup>22</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575869/>

## Berichterstattung der Ergebnisse

Im Rahmen der Berichterstattung kann KI das Clinical Writing, d. h. das Anfertigen klinischer Dokumentationen wie Studienberichte, Zulassungsdossiers oder auch Packungsbeilagen, mittels Automatisierung und Optimierung unterstützen. So kann KI z. B. ganz konkret bei der Einreichung einer Marketing Authorisation Application (MAA) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eingesetzt werden. Die MAA ist der formelle Schritt, um die Zulassung für das Inverkehrbringen eines neuen Medikaments innerhalb der Europäischen Union (und zudem in Norwegen, Island und einigen weiteren Ländern) zu erhalten, nachdem seine Sicherheit, Wirksamkeit und technische Qualität durch klinische Studien und andere Untersuchungen nachgewiesen wurden.

## Herausforderungen für KI in der klinischen Entwicklung

Die klinische Arzneimittelentwicklung unterliegt strikten regulatorischen Anforderungen. Im Hinblick auf Künst-

liche Intelligenz verlangen Arzneimittelbehörden insbesondere eine Erklärbarkeit der KI-Ergebnisse (aktuell operieren viele KI-Modelle noch als Blackbox, was bedeutet, dass man nicht unmittelbar nachvollziehen kann, wie eine KI-Vorhersage zustande kam). Daher verwundert es nicht, dass die Nutzung von KI gegenwärtig in der klinischen Entwicklung weniger verbreitet ist als in der (bio)pharmazeutischen Forschung.

Erschwerend kommt hinzu, dass die Datenlage zum Training von KI-Systemen in der klinischen Entwicklung bezüglich Qualität, Quantität und Lesbarkeit herausfordernder ist als in der (bio)pharmazeutischen Forschung. Nicht nur liegen die Daten häufig nicht digital und nicht in einem einheitlichen Format vor, sie können zudem innerhalb einer Firma an unterschiedlichen Standorten oder in unterschiedlichen Abteilungen gespeichert sein, d. h., es fehlt ein zentraler Datenspeicher, der allen autorisierten Mitarbeiter:innen zugänglich ist. Und selbst wenn ein Zugang prinzipiell möglich wäre, existieren rechtliche Einschränkungen für sensible, datenschutzrelevante Patient:innendaten. Das hat zur Folge, dass eine Analyse hier nur innerhalb der Grenzen der EU General Data Protection Regulation (GDPR) möglich wäre.



### Fallbeispiel 17 | Einsatz von KI im Clinical Writing bei Bayer, Novartis und Sanofi

Die Firma Bayer setzt im Bereich Clinical Writing das KI-Tool Med-PaLM 2<sup>1</sup> von Google ein. Med-PaLM 2 ist ein großes Sprachmodell (Large Language Model, LLM), das darauf trainiert wurde, korrekte und relevante Antworten auf medizinische Fragen zu liefern. Die im März 2023 vorgestellte KI-Anwendung bestand sogar das US-amerikanische medizinische Zulassungsexamen (United States Medical Licensing Examination). Med-PaLM 2 unterstützt die Forscher:innen von Bayer, indem es ihnen ermöglicht, zeitintensive Aufgaben wie das Erstellen von Dokumenten für klinische Studien und deren Übersetzung in verschiedene Sprachen zu automatisieren.

Auf ähnliche Weise arbeitet Novartis im Bereich Clinical Writing mit dem Unternehmen Yseop zusammen, dessen vortrainierte LLM-Plattform Yseop Copilot Teile der klinischen Dokumentationslandschaft, wie den klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) oder die Zusammenfassung der klinischen Sicherheit (Summary of Clinical Safety, SCS), automatisiert. Im Jahr 2023 erstellte die KI-Plattform von Yseop mehr als 10.000 Berichte, wodurch mehrere zehntausend Stunden Schreib- und Überprüfungsarbeit eingespart wurden. Bis Dezember 2023 kam der Yseop Copilot in 150 klinischen Studien zur Anwendung. Neben Novartis arbeitet Yseop auch mit Sanofi zusammen. Die beiden Firmen schlossen im Jahr 2022 einen Vertrag ab, der die Nutzung von Yseops KI-Technologie vorsieht.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> <https://Studienzentren.research.google/med-palm/>

<sup>2</sup> <https://informaconnect.com/novartis-invests-in-generative-ai-tech-firm-yseop/>; <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2023/12/07/Yseop-s-impactful-Generative-AI-capabilities-helping-accelerate-drugs-to-market>



Um eine GDPR-konforme Analyse großer Datensätze durchzuführen, kann man sich des föderierten Lernens bedienen. Unter föderiertem Lernen (FL) versteht man eine Methode, um ein KI-Modell auf verschiedenen Einheiten (z. B. Datenservern) zu trainieren, ohne dass ein direkter Datenaustausch zwischen den Einheiten erfolgt. Dies bietet große Chancen für den Gesundheitssektor, wo riesige Datensätze verfügbar sind, die jedoch zum Schutz der Privatsphäre der Patient:innen nicht geteilt werden können.

Um mit Hilfe von KI und föderiertem Lernen seine Onkologie-Pipeline voranzutreiben, arbeitet Sanofi mit der Firma Owkin zusammen. Ziel ist es, mittels der KI-Plattform von Owkin die Gestaltung klinischer Studien zu optimieren, Reaktionen auf Behandlungen aus multimodalen Patient:innendaten vorherzusagen und prädiktive Biomarker zu identifizieren. Owkin setzt dabei auf föderiertes Lernen anhand von Daten aus einem globalen Forschungsnetzwerk. Datenwissenschaftler:innen können auf die im Forschungsnetzwerk vorhandenen isolierten, dezentralen Datensätze zugreifen und KI-Modelle trainieren, ohne die Daten zusammenführen zu müssen. So kann z. B. der Datensatz in einer Einheit des Netzwerks radiologische Bilder einer bestimmten Person enthalten, in einer anderen Einheit genomische Informationen derselben Person. Das föderierte Lernen erlaubt es nun, diese isolierten Daten datenschutzkonform dezentral zum Training einer KI zu verwenden, ohne sie auf einem System zusammenzuführen. Ein solcher Ansatz steht im Einklang mit den datenschutzrechtlichen Bestimmungen der GDPR.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/165775/sanofi-invests-180-million-in-owkins-ai-to-advance-oncology-pipeline/>; <https://www.fiercebitech.com/medtech/sanofi-inks-270m-cancer-ai-deal-r-d-platform-developer-owkin/>; <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-11-18-06-30-00-2336966>

## Regulatorische Aspekte

Weltweit wirft die rasante Entwicklung der Künstlichen Intelligenz grundlegende Fragen darüber auf, wie die Technologie eingesetzt werden soll. Auch Arzneimittelzulassungsbehörden beteiligen sich an dieser Diskussion. So veröffentlichte die EMA im Juli 2023 einen Entwurf zu einem Reflexionspapier. Dieses Papier befürwortet einen "menschenzentrierten Ansatz" und schlägt die folgenden Hauptprinzipien vor:<sup>23</sup>

- (1) Die Inhaber:innen von Arzneimittelzulassungen und Antragsteller:innen sind dafür verantwortlich, dass jegliche KI, die zur Unterstützung der Entwicklung eines Arzneimittels verwendet wird, den bestehenden Anforderungen und Standards entspricht. Das heißt, KI in klinischen Studien muss die Standards der Good Clinical Practice (GCP) einhalten.
- (2) Die Inhaber:innen von Arzneimittelzulassungen und Antragsteller:innen sind verpflichtet, einen "risikobasierten Ansatz" zu verfolgen, um die Auswirkungen von KI, die zur Arzneimittelentwicklung eingesetzt wird, auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels zu bewerten. Dieser risikobasierte Ansatz ist konform mit dem EU-KI-Gesetz.

- (3) Die Verwendung von KI in der Arzneimittelentwicklung muss ethische Standards einhalten (s. die Ethikrichtlinien der EU für die Entwicklung, Verbreitung und Nutzung von KI-Systemen mit den folgenden vier Grundprinzipien: Respekt für menschliche Selbstbestimmung, Schadensvorbeugung, Fairness und Erklärbarkeit).

## Zusammenfassung

Der Einsatz von KI in klinischen Studien ist bereits heute Realität, und ihre Nutzung sowie ihre Bedeutung werden in Zukunft weiter zunehmen. Forscher:innen verfügen über mehr klinische Daten als je zuvor und zugleich über leistungsfähigere Werkzeuge, um diese zu analysieren. Zudem unterstützt KI das Clinical Writing und ermöglicht dadurch eine effizientere Erstellung von in der klinischen Entwicklung und der Zulassungseinerreichung erforderlichen Dokumenten. Auf diese Weise kann KI dazu beitragen, dass mehr sichere und wirksame Medikamente schneller entwickelt werden. Profitieren werden davon letztlich die Patient:innen.

<sup>23</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/reflection-paper-use-artificial-intelligence-lifecycle-medicines>



**Dr. med. Vince I. Madai, Ph.D., M.A.**  
Principal Investigator und Team Lead "Responsible Algorithms"  
Berlin Institute of Health,  
Charité Universitätsmedizin Berlin

### Wie sind Sie zum Themengebiet KI gekommen?

„ Es hat sich im Rahmen meiner Forschungskarriere ergeben. Ursprünglich bin ich Mediziner, stieg aber direkt in die medizinische Forschung ein. Hier kam ich eher zufällig mit Leuten in Kontakt, die sich mit maschinellem Lernen beschäftigt hatten. Ich habe dann selbst Programmieren gelernt und habe mit Kolleginnen und Kollegen zusammen ein Labor an der Charité für angewandte KI-Forschung mit aufgebaut.

Aus Interesse machte ich auch einen berufsbegleitenden Master in Medizinethik und habe gemerkt, dass mich die ethischen Aspekte der KI besonders interessieren. Ich brachte dann meine Kenntnisse in Medizin, KI und Ethik zusammen und gründete das Team "Responsible Algorithms" am QUEST Center an der Charité, in dem wir uns mit Ethik der Künstlichen Intelligenz im Gesundheitssystem beschäftigen.

### Woran forschen Sie gegenwärtig?

„ Wir arbeiten an verschiedenen Forschungsprojekten, das Wichtigste ist die KI-Ethik-Operationalisierung. Hierbei geht es um ethische Prinzipien: KI soll beispielsweise fair, transparent oder auch erklärbar sein – das sind sogenannte High-Level-Prinzipien. Wenn ich aber aktiv ein KI-System entwickeln möchte, dann muss ich Low-Level-Entscheidungen treffen. Ich brauche praktische Empfehlungen, wie ich etwas trainieren oder programmieren soll. Meine Anwendung soll erklärbar sein: Aber welche Methode ist hierfür ethisch vertretbar? Was, wenn ein System entweder erklärbarer wird oder besser performt? Was mache ich in einem solchen Dilemma? Ich muss mich entscheiden, aber wie? Solche Intra- und Inter-Prinzipien-Dilemmata können nicht mittels High-Level-Prinzipien gelöst werden. Dafür brauchen wir dedizierte und validierte Methoden, und daran forschen wir.

### Wie definieren Sie "ethische KI"?

„ Bei Ethik geht es nicht um eine Doktrin, sondern darum, Entscheidungen ethisch abzuwägen. KI-Ethik kann Methoden und Prinzipien stellen, bei der Debatte helfen, wo Vor-

und Nachteile liegen, und Dilemmata aufzeigen. Bei Ethik geht es also primär um Abwägungen mittels der Methoden der Ethik, nicht um ein Verordnen von oben. Und man muss die Abwägungen auch erklären (können).

In diesem Sinne gibt es auch keine Tools oder Systeme, die das Label "ethisch" oder "nicht ethisch" tragen sollten. Sondern es geht um eine ethisch vertretbare Entwicklung. Wenn man ein KI-Tool entwickelt, muss man im Laufe der Entwicklung Entscheidungen treffen, und diese müssen ethisch vertretbar sein. Am Ende hat man eine ganze Kette von ethischen Entscheidungen. Aus ethischer Sicht marktreif ist das KI-Tool, wenn alle Entscheidungen ethisch vertretbar sind und die Nachteile des Tools aufgewogen werden durch die Vorteile.

Denn alle Risiken werden wir niemals eliminieren können, ein Rest-Bias zum Beispiel wird immer vorhanden sein. Das ist dann in Ordnung, solange der Nutzen die Nachteile aufwiegt. Dies ist analog zu Medikamenten: Medikamente können auch Nebenwirkungen haben. Sie werden aber dennoch zugelassen, wenn der Nutzen (die Wirksamkeit) deutlich vorteilhafter ist als die Nebenwirkungen.

Wichtig ist jedoch auch, dass die Entscheidungen transparent sind: Die Tatsache allein, dass das Medikament oder auch ein KI-Tool zugelassen wurden, reicht nicht aus. Um den Wettbewerbsvorteil zu wahren, werden Daten und Algorithmen leider oft nicht offengelegt; dennoch wäre es wichtig, auch in solchen Fällen eine ethische Abwägung vornehmen zu können.

### Welche konkreten ethischen Fragen stellen sich für KI im Gesundheitsbereich? Könnten Sie uns hierzu ein paar Beispiele nennen?

„ Ein wichtiges Dilemma als Beispiel: Der größte Vorteil von Künstlicher Intelligenz im Gesundheitsbereich würde sich ergeben, wenn wir uneingeschränkten Zugang zu allen Gesundheitsdaten hätten. Doch hier stoßen wir auf ein Dilemma bezüglich des Datenschutzes: Wie können wir

dieses Bedürfnis nach Daten mit dem Schutz der Privatsphäre in Einklang bringen?

Eine weitere wichtige Frage betrifft die Autorität im System: Wer hat eigentlich das letzte Wort, die KI oder die Ärztin bzw. der Arzt? Wie gehen wir vor, wenn beide unterschiedlicher Meinung sind? Und wie sollte das System idealerweise eingesetzt werden: Dient es dazu, die Ärztin oder den Arzt bei Entscheidungen zu unterstützen, oder entscheidet es selbständig? Erfahrene Ärztinnen und Ärzte könnten dazu neigen, das Tool zu ignorieren, während weniger erfahrene möglicherweise eher den Empfehlungen der KI folgen. Hierbei spielen zwei Verzerrungen eine Rolle, der Automation- und der Algorithm-Aversion-Bias: Manche Menschen folgen zum Beispiel blind den Anweisungen des Navis in den Fluss (Automation-Bias), während andere bewusst das KI-Tool ignorieren, weil sie beispielsweise glauben, es besser zu wissen (Aversion-Bias).

### Wer sollte die Einhaltung ethischer Prinzipien überwachen?

„Meiner Meinung nach funktioniert Selbstregulierung nicht – selbst bei Flugzeugen funktioniert das nicht, wie man aktuell am Beispiel Boeing sieht. Entwicklerinnen und Entwickler betrachten leider ethische Aspekte oft als zusätzliche Last; wenn es dann zu einem Skandal kommt, wird vorgeschoben, dass niemand die Folgen hätte vorhersehen können.

Daher brauchen wir für Systeme mit hohem bis sehr hohem Risiko, also die meisten Tools im Gesundheitsbereich, eine staatliche Aufsicht. KI-Tools fallen bereits unter die Regulierung als Medizinprodukte, und mit dem EU AI Act haben wir einen weiteren wichtigen Schritt getan, denn es ist erfreulich, dass wichtige ethische Prinzipien in den EU AI Act Eingang gefunden haben. Das bedeutet auch, dass Systeme mit hohem Risiko einer externen Prüfung gemäß AI Act unterzogen werden müssen. Der Teufel steckt aber im Detail: Wie wird die Prüfung genau durchgeführt? Wie gut wird das sein?

### Wie beurteilen Sie den Standort Deutschland bezüglich ethischer Standards in KI? Resultieren daraus Wettbewerbsvor- oder -nachteile?

„Standards sind Vorgaben, die implementierbar und messbar sind – das gibt es für KI gegenwärtig so bisher kaum, die Guidelines sind immer noch sehr unspezifisch. Im Moment weiß noch niemand, wie etwa die AI-Act-Stan-

dards aussehen sollen: Wie wird beispielsweise standardisiert beurteilt, ob ein System fair ist? Diese Standards werden sich in den nächsten Jahren entwickeln. Ansonsten gilt der EU AI Act für die gesamte EU, da macht Deutschland keine Ausnahme, Deutschland ist da primär nicht anders als andere EU-Länder zu beurteilen. Und es ist nicht auszuschließen, dass andere Länder außerhalb der EU den AI Act adaptiert übernehmen werden, in etwa vergleichbar mit der GDPR<sup>1</sup>.

Generell haben wir (KI-)Regularien nicht, weil wir gern unsere Wettbewerbsfähigkeit gefährden, sondern weil wir massive negative Auswirkungen des KI-Einsatzes a priori vermeiden wollen. Natürlich bedeutet Regulierung leider oft auch weniger Innovation. Die Frage ist jedoch: Möchten wir mehr Innovation, auch wenn das bedeutet, dass zum Beispiel KI-Systeme Menschen diskriminieren könnten? Wenn es zu Fehldiagnosen oder sogar Todesfällen durch schlechte KI-Systeme kommen kann? Persönlich finde ich, dass wir mehr Regulierung brauchen, um die Nebenwirkungen der KI zu minimieren – auch wenn das bedeutet, dass wir weniger Innovation in Kauf nehmen müssen.

### Was könnten wir von anderen Ländern im Bereich KI/Ethik lernen?

„Was ich in Deutschland problematisch finde, ist, dass wir nicht genug über ethische Abwägungen diskutieren. So ist beispielsweise Datenschutz in Deutschland teilweise etwas Heiliges. Andere Länder handhaben dies – trotz GDPR – anders: Was zum Beispiel in Finnland mit der GDPR geht, würde gegenwärtig in Deutschland so nicht gehen. Das bedeutet aber auch, dass Finnland höchstwahrscheinlich bessere KI-Tools entwickeln wird, zum Wohle der finnischen Patientinnen und Patienten. So betrachtet ist es eigentlich sogar Ressourcenverschwendung, wenn man in Deutschland in KI im Gesundheitswesen investiert, dann aber aufgrund des Datenschutzes keinen Impact erzeugt – das wäre ethisch fragwürdig. Wichtig wäre, dass wir in Deutschland offenere Debatten führen würden. Vielleicht kämen wir dann auch zu anderen Ergebnissen als bisher.

<sup>1</sup> GDPR = General Data Protection Regulation

## AUSWIRKUNG UND EINSATZ VON AI BEI IMPFSTOFFEN UND BIOMEDIZINISCHEN ARZNEIMITTELN



**Dr. Renate König**  
Leitung des Fachgebiets  
Forschungsgruppe 3 (FoG3)  
Paul-Ehrlich-Institut



**Dr. Liam Childs**  
Arbeitsgruppenleiter "Künstliche  
Intelligenz und Big Data"  
Paul-Ehrlich-Institut

In der heutigen Zeit sammeln Unternehmen umfangreiche Datensätze an, die komplexe Probleme und die entsprechenden Lösungen detailliert beschreiben. Während herkömmliche Methoden Schwierigkeiten haben, die Beziehungen zwischen den Informationen über ein Problem und dessen Lösung zu modellieren, sind moderne Ansätze der Künstlichen Intelligenz (KI) in der Lage, viele dieser Verbindungen zu erlernen, selbst wenn sie hochkomplex und undurchsichtig sind. Die Anwendung von KI bei der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln hat das Potenzial, die Wirksamkeit und Sicherheit bestehender Arzneimittel zu erhöhen und gleichzeitig neue Produkte zu ermöglichen. Sie bringt jedoch auch Überlegungen und potenzielle Fallstricke mit sich, die einer sorgfältigen Prüfung bedürfen. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat großes Interesse an den Entwicklungen auf dem Gebiet der KI und ihrem Einfluss auf Arzneimittel und führt derzeit mehrere offene Forschungsprojekte durch, die sich mit dem Einsatz von KI in Arzneimitteln und den daraus resultierenden rechtlichen Bedenken befassen.

Mit dem **Projekt RENUBIA<sup>1</sup>** untersucht das PEI aktiv, wie der Einsatz von KI und komplexen Algorithmen bei der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln am besten bewertet werden kann. Obwohl es derzeit keine zugelassenen Arzneimittel gibt, die KI verwenden, werden mehrere Produkte für klinische Versuche vorbereitet oder befinden sich bereits in der klinischen Entwicklungsphase. Die Produkte, die in den Zuständigkeitsbereich des PEI fallen, konzentrieren sich vor allem auf Neoantigen-basierte personalisierte Vakzin-Ansätze gegen Krebs, bei denen KI typischerweise zur Vorhersage der Bindungsaffinitäten zwischen potenziellen immunogenen Peptiden und MHCs oder T-Zellen eingesetzt wird. Das Potenzial der KI könnte für künftige ATMPs (Gentherapieprodukte) genutzt werden, die CRISPR-Cas9 verwenden, eine Art Gen-Editing-Technologie, bei der KI zur Vorhersage der Editierhäufigkeit an Off-Target-Stellen eingesetzt werden könnte.

Der Einsatz von KI hilft zwar bei der Lösung schwieriger Probleme, kann aber auch die Sicherheit der Patienten/Patientinnen und die Wirksamkeit von Arzneimitteln in

Form von falschen Vorhersagen, den sogenannten falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen, beeinträchtigen. Um die mit dem Einsatz von KI-Modellen verbundenen Risiken zu verstehen, müssen die Ursachen für diese Fehler untersucht und Maßnahmen zu ihrer Eindämmung getroffen werden. Werden diese Fehler nicht angemessen berücksichtigt, könnte dies zu Tumorimpfstoffen führen, die Autoimmunreaktionen hervorrufen, oder zu Gen-Editing-Therapien mit krebserregenden Eigenschaften.

Ein Hauptproblem von KI-Modellen ist ihre notorische "Blackbox"-Natur. Gerade weil KI schwierige Probleme durch die Erläuterung komplexer Regeln lösen kann, wird ihre Argumentation undurchsichtig, was das Vertrauen von Patienten/Patientinnen und Aufsichtsbehörden in Produkte, die KI nutzen, schmälert. Am PEI untersuchen wir, wie erklärbare KI-Methoden (XAI) eingesetzt werden können, um Licht in die Argumentation von KI-Modellen zu bringen und so möglicherweise das Vertrauen in ihre Vorhersagen wiederherzustellen.

Neben der Bewertung des Einsatzes von KI bei Arzneimitteln investiert das PEI im Rahmen des **KIMERBA-Projekts<sup>2</sup>** auch in den Einsatz von KI zur Unterstützung und Verbesserung der regulatorischen Arbeitsabläufe. In diesem Projekt wird der Nutzen von KI in verschiedenen Phasen von der Datenverarbeitung bis zur Analyse bewertet, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf der Pharmakovigilanz liegt, wo KI bei der Informationsextraktion und Signalerkennung sehr vielversprechend ist. Während sich die Bemühungen in anderen Zuständigkeitsbereichen des Instituts noch in einer frühen Phase befinden, wird erwartet, dass KI die Qualität und Konsistenz von Regulierungsentscheidungen verbessern wird, indem sie den Assessoren-Assessorinnen einen erleichterten Zugang zu relevanten Leitlinien, Literatur und Applikationen unter Verwendung fortgeschrittener natürlichsprachlicher Techniken ermöglicht. Das PEI entwickelt auch neue Technologien, die KI integrieren. Das **Projekt BLOODVIR<sup>3</sup>** beispielsweise zeigt, wie vielversprechend KI bei der Erkennung neuartiger viraler Kontaminanten in Blutprodukten ist.

Da der Bereich der KI sehr komplex ist und sich schnell entwickelt, arbeitet das PEI international mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und anderen zuständigen nationalen Behörden (National Competent Authorities, NCAs) zusammen, um Methoden der Künstlichen Intelligenz zu diskutieren und zu erproben, die bei der Entwicklung von Arzneimitteln eingesetzt werden könnten. Da es sich um einen relativ neuen Bereich handelt, gibt es derzeit keine veröffentlichten Leitlinien, obwohl die EMA Überlegungen<sup>4</sup> zum Einsatz von KI veröffentlicht hat, die auf den Beiträgen mehrerer europäischer NCAs, inklusive des PEI, basieren. In diesen Überlegungen wird eine risikobasierte Bewertung befürwortet, die davon abhängt, in welchem Stadium des Produktlebenszyklus die KI eingesetzt wird. So wird beispielsweise die Verwendung von KI in der präklinischen Arzneimittelforschung im Allgemeinen als risikoarm angesehen, da die Sicherheit des Produkts vor der

Verwendung am Menschen ausreichend getestet werden kann. Der Einsatz von KI in der Präzisionsmedizin wird hingegen als hohes Risiko betrachtet, da KI dazu verwendet werden kann, Behandlungen "just in time" zu konzipieren, wobei die Sicherheit der Patienten und Patientinnen kaum gewährleistet werden kann.

Aufgrund der steigenden Anwendungen von KI muss das PEI darauf vorbereitet sein, diese neue Technologie zu bewerten und zu übernehmen. Wir gehen davon aus, dass auch in Zukunft eine enge Zusammenarbeit mit allen notwendigen Akteuren stattfinden wird, um eine umfassende und faire Behandlung des Themas unter Wahrung der Patienten-/Patientinnensicherheit zu gewährleisten. Wir sind weiterhin optimistisch, dass die weitere Einführung von KI eine breite positive Auswirkung auf die öffentliche Gesundheit im Allgemeinen haben wird.

<sup>1</sup> <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/digitalisierung/renubia>

<sup>2</sup> <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/digitalisierung/kimerba>

<sup>3</sup> <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/digitalisierung/bloodvir>

<sup>4</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/reflection-paper-use-artificial-intelligence-lifecycle-medicines>



**Prof. Dr. med. Jakob Nikolas Kather, M.Sc.**

Lehrstuhl für Clinical Artificial Intelligence  
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus und Fakultät für Informatik  
Technische Universität Dresden

Tel.: +49 173 5801847; E-Mail: jakob\_nikolas.kather@tu-dresden.de

Web: www.kather.ai; Twitter/X: @jnkath, @katherlab

In der Onkologie werden täglich große Mengen an Daten für unsere Patientinnen und Patienten generiert, die oft unstrukturierter Natur sind. Dazu gehören beispielsweise radiologische oder pathologische Bilddaten sowie Textdaten und Einträge in Klinikinformationssystemen, den sogenannten Electronic Health Records (EHRs). Bis vor einigen Jahren war es extrem schwierig, solche unstrukturierten Daten computerbasiert quantitativ auszuwerten. Dies hat sich jedoch durch die Techniken des Deep Learning geändert, die seit 2012 ihren Durchbruch erlebten und es uns jetzt ermöglichen, Bild- und Textdaten auf dem Niveau menschlicher Expertinnen und Experten zu analysieren. Deep Learning ist eine Methode aus dem Gebiet der Künstlichen Intelligenz (KI), die derzeit der Haupttreiber des technischen Fortschritts in dem Bereich ist.

Besonders relevant ist dies bei Bilddaten, da hier routinemäßig eine Fülle an Informationen vorliegt, die bisher nicht im Behandlungsfluss genutzt werden. Radiologische Bilder wie CT- oder MRT-Aufnahmen werden bei Tumorpatient:innen zwar für das Staging genutzt, enthalten darüber hinaus aber auch quantitative Informationen, die beispielsweise die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine Tumorimmuntherapie genauer vorhersagen können. Gleiches gilt für histopathologische Bilder, wie etwa HE- oder immunhistochemisch gefärbte Schnitte. Auch diese dienen primär der Diagnosestellung und der Erhebung einzelner vordefinierter Messwerte, beinhalten aber zusätzlich eine Vielzahl an versteckten Informationen, die das Ansprechen auf Chemo-, Immun- oder zielgerichtete Therapien vorhersagen können.

Deep-Learning-Systeme können solche verborgenen Informationen aus Bilddaten quantitativ und reproduzierbar extrahieren – hier können wir von Deep-Learning-basierten Biomarkern sprechen. Angesichts der stetig wachsenden Zahl verfügbarer Medikamente, beispielsweise beim Lungenkarzinom, wo sich das therapeutische Arsenal in den letzten 20 Jahren von einer Handvoll auf mehrere Dutzend Medikamente erweitert hat, ist es offensichtlich notwendig, neue Biomarker einzuführen, die kostengünstig, breit verfügbar sind und kein Gewebe verbrauchen. Hier könnte Deep Learning einen bedeutenden Beitrag leisten.

Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass Deep Learning bekannte molekulare Veränderungen, die als Biomarker dienen, aus Bilddaten vorhersagen kann. Darüber hinaus kann Deep Learning in sogenannten End-to-End-Ansätzen direkt aus den Bildern das Therapieansprechen prognostizieren. Zukünftig könnte Deep Learning auch parallel zur Entwicklung neuer Wirkstoffe eingesetzt werden und dabei echte KI-basierte Companion Diagnostics hervorbringen.

Für Patientinnen und Patienten könnten sich durch diese Entwicklungen schnellere Wege zur optimalen Therapieentscheidung ergeben. Für Ärztinnen und Ärzte würden sich die Entscheidungswege in der Präzisionsonkologie verkürzen. Auch für pharmazeutische Unternehmen bietet dies die Chance, neue Wirkstoffe für besser und schneller definierte Patientenpopulationen zu entwickeln. Die Integration von KI-basierten Biomarkern in den klinischen Alltag birgt somit Potenzial für die Zukunft der Präzisionsonkologie. Dennoch gibt es noch einige Herausforderungen zu bewältigen, bevor diese Systeme routinemäßig und breit in der klinischen Praxis eingesetzt werden können. Ein wichtiger Aspekt ist die Validierung der entwickelten Modelle anhand großer, unabhängiger Datensätze, um ihre Robustheit und Generalisierbarkeit sicherzustellen. Zudem müssen ethische und rechtliche Fragen, wie der Schutz der Patientendaten und die Haftung bei KI-basierten Entscheidungen, sorgfältig diskutiert und geklärt werden. Ein weiterer Schritt ist die Integration der KI-Systeme in die bestehenden klinischen Arbeitsabläufe und IT-Infrastrukturen, was eine enge Zusammenarbeit zwischen medizinischem Personal, KI-Expert:innen und IT-Fachleuten erfordert. Um das volle Potenzial von KI-basierten Biomarkern auszuschöpfen, bedarf es auch eines interdisziplinären Austauschs und einer kontinuierlichen Weiterbildung des medizinischen Personals im Umgang mit diesen neuen Technologien (Stichwort "AI Literacy"). Schließlich ist es wichtig, die Akzeptanz und das Vertrauen der Patientinnen und Patienten in KI-gestützte Entscheidungen durch transparente Kommunikation und Aufklärung zu fördern. Nur durch gemeinsame Anstrengungen aller Beteiligten – einschließlich akademischer Forschung, Klinik und Industrie – können diese Hürden auf dem Weg zu einer breiten klinischen Anwendung von KI-basierten Biomarkern überwunden werden.

# Nutzen von Künstlicher Intelligenz in der Patient:innenversorgung

Von der KI-unterstützten Diagnose über optimierte personalisierte Therapieempfehlungen bis hin zur Analyse von Gesundheitsdaten in Echtzeit: KI-Technologien können die Patient:innenversorgung effizienter, präziser und zudem zugänglicher und individueller machen. Sie dürften damit ein unverzichtbarer Bestandteil einer ganzheitlichen Gesundheitsfürsorge werden.

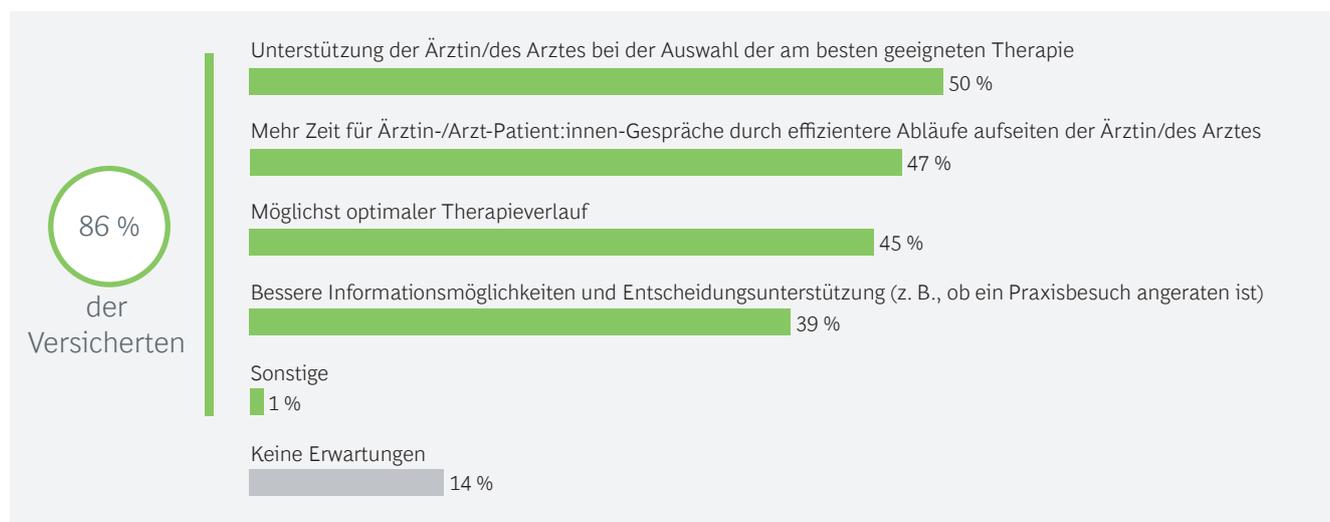
Gemäß einer Umfrage vom März 2024 erkennen fast alle Krankenversicherten in Deutschland den konkreten Mehrwert des Einsatzes von KI in der Patient:innenversorgung (Abbildung 2.13). Versicherte äußerten hohe Erwartungen an KI, vor allem in Bezug auf die Auswahl des vielversprechendsten Behandlungsansatzes, auf mehr Zeit im Gespräch mit der Ärztin bzw.

dem Arzt durch effizientere Praxisabläufe sowie auf die Unterstützung selbständiger Entscheidungen.

Alle möglichen Anwendungsfälle von KI in der Patient:innenversorgung vorzustellen würde den Rahmen dieses Berichts sprengen. Daher werden die Möglichkeiten anhand von drei exemplarischen Themenbereichen mit Hilfe entsprechender Fallbeispiele erkundet:

- Einsatz von KI in der Diagnostik
- KI-basierte Optimierung von Behandlungsplänen
- Digitale Zwillinge

Abbildung 2.13 | Welche Erwartungen haben Sie an den Einsatz von Künstlicher Intelligenz in der Medizin?



Anmerkung: Repräsentative Befragung unter Krankenversicherten (N = 1.000); Mehrfachauswahl möglich  
Quelle: Center for Health Solutions, Versichertenbefragung "KI in der Medizin" (März 2024), Deloitte

## Einsatz von KI in der Diagnostik

KI-Systeme sind in der Lage, komplexe Muster in medizinischen Daten zu erkennen, die für das menschliche Auge oft nicht ersichtlich sind. Dadurch können Diagnosen nicht nur mit einer zuvor unerreichten Präzision, sondern auch wesentlich schneller gestellt werden, was die Tür zu frühzeitigeren und zielgerichteteren Behandlungen öffnet und zu höheren Überlebenschancen führen kann. Besonders in der Früherkennung und präzisen Klassifizierung von Krebserkrankungen, neurodegenerativen Krankheiten sowie Herzerkrankungen erzielte KI bereits wesentliche Fortschritte. In diesem Zusammenhang spielen bildgebende Verfahren wie PET (Positronen-Emissions-Tomografie), MRT (Magnetresonanztomografie) oder CT (Computertomografie) zusammen mit der Analyse von "OMICS"-Daten (z. B. genetischen Informationen) eine Schlüsselrolle.

In den letzten zehn Jahren gab es insbesondere große Fortschritte bei der Verwendung von KI zur Identifizierung und Klassifizierung von Tumoren.

So ist z. B. die manuelle Analyse verschiedener Hirntumorgewebe aus MRT-Bildern eine mühsame und zeitaufwendige Aufgabe. Dies liegt nicht zuletzt am heterogenen Erscheinungsbild von Tumoren. Diese Komplexität führt oft zu hoher inter- und intra-leserlicher Variabilität. Die Verwendung von KI kann die manuelle Annotationszeit erheblich reduzieren (auf bis zu ein Zwanzigstel) und die Lesevariabilität verringern. Die Nutzung von "Active Learning", bei dem KI-Modelle Änderungen an ihrem eigenen vorläufigen Output vornehmen können, sobald dieser von menschlichen Expert:innen validiert wurde, erlaubt eine kontinuierliche Verbesserung der Qualität dieser Systeme.



### Fallbeispiel 19 | Bayer: Einsatz von KI zur Brust- und Lungenkrebsvorsorge

Künstliche Intelligenz spielt eine zunehmend wichtige Rolle in der Radiologie, indem sie die diagnostische Genauigkeit und die betriebliche Effizienz verbessert. Dies hilft dabei, Herausforderungen wie der steigenden Nachfrage und dem Personalmangel in der Radiologie entgegenzuwirken. In Deutschland ist die Kostenerstattung für KI in der bildgebenden Diagnostik allerdings noch nicht standardisiert, was die breite Einführung behindert. Derzeit sind nur zwei Algorithmen durch spezielle Verträge mit Krankenkassen abgedeckt.

Die MASAI-Studie (Bayer Vital) mit 80.000 Frauen hat gezeigt, dass KI in der Brustkrebsvorsorge die Zeit, die Ärztinnen und Ärzte am Bildschirm verbringen, um 44,3 % verkürzt und den Prozess der Zweituntersuchung automatisieren kann. Dadurch werden wichtige Kapazitäten freigesetzt und die Genauigkeit des Screenings verbessert. Dies trägt zur früheren Erkennung von Brustkrebs bei und verbessert die Behandlungsergebnisse für die Patientinnen.

Im Bereich der thorakalen Radiologie weist KI ein großes Potenzial bei der Erkennung und Charakterisierung von Lungenknoten auf. Studien zeigen, dass KI die Lesezeit der Radiolog:innen um bis zu 26 % verringern und die Erkennung von inzidentellen Lungenknoten um bis zu 21 % erhöhen kann. Dies könnte für ein Krankenhaus, das jährlich 100.000 Thorax-CT-Scans durchführt, eine erhebliche Zeitersparnis und verbesserte Diagnosemöglichkeiten bedeuten.

Plattformen, die mehrere KI-Anwendungen bereitstellen, bieten erhebliche Skalierungsvorteile und einen höheren Return on Investment (ROI) im Vergleich zu einzelnen KI-Anwendungen. Die Integration von KI in die radiologischen Abläufe ermöglicht es, operative Herausforderungen zu bewältigen und die Patient:innenversorgung zu skalieren. Gleichzeitig werden Ressourcen effizient genutzt und die Ergebnisse für die Patient:innen verbessert.

## Fallbeispiel 20 | Bayers Calantic – eine cloudbasierte KI-Plattform für die Radiologie

Weltweit werden jährlich schätzungsweise 286 Millionen kontrastverstärkte Röntgen-, CT- und MRT-Untersuchungen durchgeführt, wobei ca. 14 % davon Fehldiagnosen liefern, die mit dem bildgebenden Verfahren zusammenhängen. Hier setzt Bayer – in diesem Gebiet als Anbieter von Kontrastmitteln, Injektionssystemen und Software aktiv – mit der Markteinführung von Calantic an, einer cloudbasierten KI-Plattform, die als eine Art App-Marktplatz für von Bayer-Partnern entwickelte KI-Tools dient. Diese Tools unterstützen Radiolog:innen bei der Erkennung und Charakterisierung von Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, indem sie komplexe Muster in Bilddaten erkennen, die menschlichen Betrachter:innen möglicherweise entgehen.

Ein wesentlicher Vorteil der KI-Nutzung in der Radiologie ist die Beschleunigung der Diagnosestellung mit dem Ziel einer frühzeitigeren Intervention. Darüber hinaus ermöglicht die präzisere Analyse durch KI eine stärkere Personalisierung der Behandlung, was voraussichtlich zu effektiveren Therapien bei geringeren Nebenwirkungen führen kann.

## Fallbeispiel 21 | Einsatz von KI in der AML-Diagnostik

Gegenwärtig läuft am Universitätsklinikum Dresden ein Projekt zur KI-unterstützten Diagnostik von AML-FLT3-Mutationen. Das sind genetische Veränderungen im FLT3-Gen, die bei einigen Patient:innen mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML), einer besonders aggressiven Form von Blutkrebs, gefunden werden. FLT3 steht für "Fms-Like Tyrosine Kinase 3", ein Protein, das eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Funktion von Immunzellen im Knochenmark spielt. Mutationen im FLT3-Gen können zu einer unkontrollierten Zellteilung bei Leukämiezellen führen. Die Identifizierung von FLT3-Mutationen bei AML-Patient:innen ist für die Wahl der Behandlungsstrategie wichtig. Denn es stehen spezifische Inhibitoren zur Verfügung, die auf das mutierte FLT3-Protein abzielen und die Leukämiezellen effektiv bekämpfen können. In Kombination mit anderen Therapien können sie das Überleben und die Lebensqualität der betroffenen Patient:innen verbessern. Das am Universitätsklinikum Dresden untersuchte KI-System wertet hierzu mikroskopische Bilder von Knochenmarksausstrichen diagnostisch aus, sodass eine genetische Analyse in diesem Zusammenhang nicht mehr erforderlich wäre.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.nct-dresden.de/das-nctucc-dresden/newsroom/aktuelles/details/kuenstliche-intelligenz-hilft-bei-leukaemie-diagnose.html>

## Fallbeispiel 22 | Einsatz von KI in der PD-L1-Diagnostik

Analog zur AML-FLT3-Diagnostik "kommt auch der PD-L1-Diagnostik eine wesentliche Bedeutung in der Onkologie zu. PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) ist ein Zelloberflächenprotein, das in manchen Tumoren von Krebszellen exprimiert wird. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Immunevasion, also dabei, zu verhindern, dass das Immunsystem die Krebszellen effektiv angreift. Die Blockade durch spezifische Antikörper gegen PD-L1 oder das daran bindende Immunzellprotein PD-1 hat sich als eine wirksame Strategie in der Krebstherapie erwiesen, da sie die "Bremse" vom Immunsystem nimmt. Die Detektion von PD-L1 erfolgt üblicherweise durch immunhistochemische Färbung von Tumorgewebe. Die manuelle Bewertung dieser Färbung durch Patholog:innen kann aufgrund einer Vielzahl von Faktoren herausfordernd sein – nicht zuletzt, da es verschiedene Assays und Scoring-Systeme zur Quantifizierung der PD-L1-Expression gibt. Hier könnte ein KI-basiertes Scoring-System Abhilfe schaffen, welches Patholog:innen im täglichen Routinebetrieb unterstützt, um Fehler zu reduzieren. An der Realisierung eines solchen KI-Systems für nicht-kleinzelligen Lungenkrebs arbeitet Prof. Dr. Frederick Klauschen von der LMU München in Zusammenarbeit mit Bristol-Myers Squibb, wobei 100 unterschiedliche PD-L1-Tumorbiopsien im Rahmen des Projekts verwendet werden (s. Gastbeitrag auf S. 73 f.)..



**Prof. Dr. Frederick Klauschen**  
Direktor – Pathologisches Institut  
der LMU München

### **Können Sie uns etwas zu Ihrer Person erzählen? Was hat Sie dazu bewogen, sich mit der Anwendung Künstlicher Intelligenz in der medizinischen Pathologie zu beschäftigen?**

„Ich habe Medizin und Physik studiert. Während meines Studiums besuchte ich auch Vorlesungen über neuronale Netze, auch wenn sie trotz des starken Mathematikanteils in der Physik nicht zum Standardcurriculum gehörten. Modellierung, Simulation und Datenanalyse spielen aber natürlich in vielen Bereichen der Physik eine große Rolle. In der Physik lernt man so die Sprache der Mathematik und Informatik, was ein großer Vorteil ist, wenn man KI und Medizin verbinden möchte: Es ist entscheidend, beide Sprachen zu beherrschen und die Denkweisen beider Welten zu verstehen. Nach meinem Studium arbeitete ich als Postdoc an den NIH in einer Forschungsgruppe, die sich neben klassischer Immunologie auch mit Simulationen von zellulären Prozessen beschäftigte. Später zog ich nach Berlin, wo ich eine eigene Arbeitsgruppe mit Schwerpunkt auf Data-Science in Krebsforschung und Diagnostik etablierte. In dieser Zeit kam ich in Kontakt mit Professor Müller von der TU Berlin, woraus sich eine langjährige Kooperation entwickelte, die sich nach meinem Wechsel an die LMU München sogar noch intensiviert hat.“

### **Was sind die Schwerpunkte Ihrer Arbeit an der LMU?**

„Im Mittelpunkt meiner Arbeit steht die Entwicklung von KI-Modellen für die Diagnostik. Dabei geht es aber nicht nur um die Analyse digitalisierter histopathologischer Schnittpräparate, sondern auch um die Integration klinischer und molekularer Daten. Die KI-Modelle können Prognosen über Krankheitsverläufe treffen und die Wirksamkeit von Medikamenten abschätzen, beispielsweise für Checkpoint-Inhibitor-Therapien. Die Integration dieser unterschiedlichen Datenmodalitäten ermöglicht eine umfassendere Analyse, die für den Menschen allein zu komplex wäre. Dabei ist das Ziel, KI nicht nur für spezifische Indikationen, sondern für ein breites Spektrum an Anwendungen in der Onkologie zu nutzen. Wir wenden die von uns entwickelten Methoden auf verschiedenste pathologische Fragestellungen an; ein

besonderes Augenmerk unserer Forschung liegt aber auf dem Lungenkarzinom. So haben wir in Kooperation mit anderen Forschungsgruppen ein KI-Modell anhand einer Kohorte von 1.200 Patientinnen und Patienten mit Tumoren im Frühstadium trainiert, um das Risiko eines Rezidivs nach der Operation und den Bedarf an adjuvanter Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie zu bewerten. Diese retrospektive Analyse wird ergänzt durch eine prospektive Probensammlung mit 200 weiteren Patientinnen und Patienten pro Jahr. Zudem haben wir in den letzten beiden Jahren die Proben der 1.200 ursprünglichen Patientinnen und Patienten einem umfassenden Profiling unterzogen und ca. 8.000 Proteine pro Patientin bzw. Patient vermessen. Diese Arbeit wird gegenwärtig noch durch eine umfassende genomische Charakterisierung ergänzt.“

Eine Limitation der breiten Anwendung vieler KI-Modelle besteht immer noch darin, dass sie nur mit Daten aus einem Zentrum entwickelt wurden. Die Modelle funktionieren dann sehr gut nur für diese Daten und sind nicht unbedingt generalisierbar. KI hat leider die Tendenz, auch Eigenschaften zu erlernen, die nicht unbedingt mit dem medizinischen Problem zusammenhängen. Ein Beispiel dafür sind Unterschiede in den Färbungen histologischer Schnitte an verschiedenen Zentren. Deswegen ist es so wichtig, KI-Modelle erklärbar zu machen, ein Gebiet, auf dem wir intensiv zusammen mit Prof. Müller am Berliner KI-Institut BIFOLD arbeiten.“

### **Welche Rolle spielt KI in der Diagnostik heute und in der Zukunft?**

„Wir stehen erst am Anfang. KI kann in vielen Spezialfällen bereits heute helfen: So wurde die Software Paige Prostate zur Diagnose von Prostatakarzinomen durch die FDA in den USA zugelassen; allerdings schränkt die Zulassung die Verwendung der KI so ein, dass sie nur als Kontrolle nach konventioneller Diagnose eingesetzt werden darf. Wir haben auch schon ein KI-Tool entwickelt und in der Anwendung zur Entscheidung, ob es sich bei Lungentumoren tatsächlich um Lungenkrebs handelt oder die Metastase eines Kopf-Hals-Karzinoms. Dies konnte man bisher quasi nur raten, mit einer geeigneten Kombination von KI und molekularen Methoden lässt sich die Diagnose nun mit über 99 % Treffsicherheit stellen. Aber KI ist noch nicht in der breiten Diagnostik angekommen, das wird sicherlich noch ein paar Jahre dauern, wobei ich von einem exponentiellen Wachstum ausgehe. Wir sollten aber bei all den Diskussionen um KI nicht vergessen: Der sichere Einsatz erfordert menschliche Fachexpertise hinsichtlich Designs, Trainings und Anwendung.“

## Abgesehen von der Diagnostik: Was sind aus Ihrer Sicht weitere wichtige Anwendungsfälle für KI im Bereich der Medizin?

„ Die Medizin teilt sich, vielleicht etwas überspitzt formuliert, in zwei Lager: Das erste Lager beschäftigt sich vor allem mit mechanistischer Forschung anhand von Modellsystemen, das heißt, man postuliert einen bestimmten Mechanismus und generiert die entsprechenden Daten in einem Modell, zum Beispiel durch den Knock-out eines bestimmten Gens in Zelllinien oder einem Tiermodell. Das zweite Lager erstrebt einen klinischen Nutzen oder Erkenntnisgewinn durch die statistische Analyse großer Datenmengen aus retrospektiven Kohorten oder klinischen Studien – man beginnt also mit den Daten und leitet daraus einen Mechanismus ab. Hierbei kann KI ihre Stärken ausspielen, insbesondere, wenn die KI die Daten nicht nur nutzt, um Prognosen zu erstellen, sondern eine Erklärung für die entsprechende Prognose mitliefert, die uns hilft, den zugrunde liegenden Mechanismus zu verstehen. Hier kommt die schon angesprochene erklärable KI zum Einsatz. Somit können wir auch neue Drug Targets entdecken – wir müssen also nicht mehr nur Publikationen lesen oder teure Screening-Experimente machen, um Hypothesen für mögliche Targets zu entwickeln, sondern können große Datensätze analysieren, um Hinweise auf therapeutisch nutzbare Mechanismen zu erhalten.

Zudem spielt KI immer dann eine wichtige Rolle, wenn Analysen über Datenmodalitäten hinweg durchgeführt werden müssen: Ein Mensch kann vielleicht noch ca. 40 Laborwerte überschauen, nicht jedoch die (Zig-)Tausenden von Parametern, wenn unterschiedliche Daten wie diagnostische Bilddaten, Exom-Sequenzierung, Plasma-Proteomics, Einzelzell-Transkriptomik und klinische Parameter zusammengeführt werden.

## Sie haben auch ein Start-up, Aignostics, gegründet. Können Sie uns mehr darüber erzählen?

„ Als Pathologe möchte ich nicht nur Papers publizieren, sondern meine Forschungsergebnisse auch in die Routineversorgung einbringen. Um jedoch diagnostische KI-Algorithmen zu entwickeln, sind Firmen notwendig – das kann man nicht aus der Uni heraus stemmen. Wir hatten schon lange mit dem Gedanken gespielt, eine Firma zu gründen, und sahen dann die Ausschreibung des Digital Health Accelerator des Berlin Institute of Health (BIH), was uns letztendlich ermutigt hat, die Firma zu gründen. Der Vorteil war, dass wir innerhalb der Charité und des BIH bleiben konnten und institutionelle Hilfe gerade auch beim Thema Datenschutz erhielten.

Zudem arbeitet Aignostics auch mit großen Pharma- und Biotechfirmen zusammen und unterstützt diese bei der Analyse von Studiendaten – nicht nur diagnostisch, sondern auch im Hinblick auf die Entdeckung neuer Targets. Hierin sehe ich ein großes Potenzial: Man bringt ein agiles Start-up mit medizinischer und KI-Expertise und Zugang zu Real-World-Daten über

kooperierende Universitäten und Kliniken zusammen mit den Ressourcen und Daten großer Pharmafirmen.

## Sie engagieren sich auch für den Schwerpunkt Histopathologie in der Fokusgruppe AI4Health, einer globalen Initiative der International Telecommunication Union (ITU), der World Health Organization (WHO) und der World Intellectual Property Organization (WIPO). Was sind die konkreten Ziele dieser Fokusgruppe?

„ Das Ziel ist es, Grundlagen dafür zu schaffen, KI-Algorithmen im Gesundheitswesen zu evaluieren. Hierfür wäre die Entwicklung eines Goldstandard-Datensatzes als eine Art Referenzdatensatz wichtig, anhand dessen man unterschiedliche KI-Modelle bewerten und vergleichen kann. Das würde einen effizienten und objektiven Vergleich ermöglichen und dem zuvor erwähnten KI-Bias bezüglich monozentrischer Daten entgegenwirken.

## Wie könnte die Situation für KI im Bereich Gesundheit am Standort Deutschland verbessert werden? Was können wir von anderen Ländern lernen?

„ Ein wichtiger Punkt ist der Datenschutz. Solider, guter Datenschutz ist wichtig – aber wichtig ist, nicht die Daten an sich zu schützen, sondern den Menschen hinter den Daten. Daran sollten sich die Regeln für die Nutzung klinischer Daten zu Forschungszwecken orientieren. Auch müssen wir in die Strukturierung der medizinischen Daten auf nationaler Ebene investieren. Hier sind beispielsweise die skandinavischen Länder weiter – daran sollten wir uns ein Beispiel nehmen.

Zudem wäre eine Unterstützung von Gründerinnen und Gründern bei akademischen Ausgründungen, wie die Unterstützung von Aignostics durch BIH und Charité, durchaus ein Modell, welches man in Deutschland weiter ausbauen könnte, damit KI-Forschung ihren Weg schneller in die Routineversorgung findet. Hinzu kommt, dass gerade in den USA Start-ups wesentlich besser finanziert werden: Aignostics erhielt ca. € 20 Millionen VC-Funding, Paige in den USA ca. US-\$ 200 Millionen – das ist eine ganz andere Größenordnung, insbesondere, da KI-Forschung immer rechenintensiver und teurer wird: Die Entwicklung unseres Foundation-Modells hat etwa € 250.000 gekostet, wobei wir hierfür einen neuen, sehr effizienten Ansatz entwickelt haben – normalerweise wäre es deutlich teurer geworden. Das Modell konnten wir direkt auch für ein Forschungsprojekt einsetzen. Daher sind Kollaborationen wichtig – allein könnten sich die Universitäten das nicht leisten. Das muss auch in das Bewusstsein der Politikerinnen und Politiker und Förderorganisationen: Rechenleistung muss über Projekte finanziert werden können, und Kooperationen zwischen Universitäten und Firmen müssen weiter unterstützt werden.



**Patricia Kelbert**

Data Scientist, Dept. Data Science

Fraunhofer-Institut für Experimentelles Software Engineering (Fraunhofer IESE)

### Wie sind Sie auf das Thema KI gestoßen?

„ Ich habe Bioinformatik studiert und bekam bereits während des Studiums einen Vorgeschmack auf Big Data. Anschließend habe ich in der Biodiversitätsinformatik gearbeitet, wo viele Daten zu analysieren sind, sowie in der Pharmabranche. Vor ca. sieben Jahren fing ich am Fraunhofer IESE an und bin seit vier Jahren im Data-Sciences-KI-Team.

### Woran forschen Sie/das Fraunhofer IESE gegenwärtig? Und was fasziniert Sie an Ihrem Themengebiet?

„ Das IESE ist 25 Jahre alt, und wir beschäftigen uns mit qualitätsorientierter Software und Systems Engineering. Dabei konzentrieren wir uns auf angewandte Forschung wie die Entwicklung softwarebasierter Systeme, darunter auch KI-Anwendungen. Wir sind spezialisiert auf die Berücksichtigung von Qualität als Ziel im gesamten Lebenszyklus in der Softwareentwicklung. Im Themenfeld "Dependable AI" befassen wir uns mit der Absicherung von Künstlicher Intelligenz – so eine Art Gewährleistung der Zuverlässigkeit und Robustheit von KI.

Auf der einen Seite fasziniert mich bei KI die Komplexität: Kann ich den Ergebnissen trauen? Wie gut ist die Qualität? Was kann ich mit dem Tool machen? Hilft mir das Tool? Was sind die Vor- und Nachteile? Auf der anderen Seite finde ich es spannend, dass es bei KI fast jede Woche etwas Neues gibt.

### Wo sehen Sie im Gesundheitswesen die wichtigsten Anwendungsbereiche für KI?

„ Das ist eine schwierige Frage – es gibt so viele Möglichkeiten. Jeder denkt wohl an genauere und schnellere Diagnosen, zum Beispiel durch KI-basierte Bildanalysen. Was ich persönlich sehr spannend finde, ist der Einsatz von KI in der personalisierten Medizin: Vielleicht findet die KI in allen Daten die richtige Behandlung für einen bestimmten Patienten oder eine Patientin. Andere Bereiche wären Telemedizin, die Unterstützung von Fachkräften in der Pflege, die Medikamentenentwicklung oder Drug Repurposing.

**KI-Vorhersagen – gerade auch in medizinischen Anwendungen wie der radiologischen Diagnostik – sind immer auch mit Unsicherheiten behaftet. Welche Rolle kann hierbei *Uncertainty Management*, das Management von Unsicherheiten, spielen?**

„ KI in der Diagnoseunterstützung bei MRTs oder Röntgenbildern ist bereits etabliert, aber man muss immer die Unsicherheit im Kopf behalten aufgrund der Qualität der Bilder oder der dahinterstehenden Komplexität. Das Thema Qualität spielt fast immer eine Rolle, auch die Qualität der Anwendung. Zum Beispiel: Worauf wurde die KI trainiert? Wenn die KI für die Analyse von Lungenbildern trainiert wurde, aber für Nierenbilder eingesetzt wird, werden die Ergebnisse nicht zufriedenstellend sein.

Das Uncertainty Management würde in einem solchen Fall einen Warnhinweis geben, mit der Info, dass die Anwendung nicht korrekt verwendet wird, damit die Anwenderin bzw. der Anwender das Problem überhaupt wahrnehmen kann (zum Beispiel hier der Scope "Es wurde für Lungen trainiert, wird auf Nieren angewandt"). Oder es gibt einen Warnhinweis, falls die Kamera verschmutzt ist, da immer im gleichen Bildbereich ein Fleck erscheint. Außerdem könnte das Modell zusammen mit dem Ergebnis auch mitteilen, wie zuverlässig dieses ist, inklusive einer Begründung für diese Einschätzung.

### Sie beschäftigen sich mit Large Language Models (LLMs). Was versteht man darunter, und welche Anwendungen eröffnen sich für LLMs im Gesundheitswesen?

„ LLMs sind große Sprachmodelle – so etwas wie Sprachexperten. Sie sind Hightech-KI-Systeme, die dafür entwickelt wurden, menschliche Sprache zu "verstehen" und zu erzeugen. LLMs können semantisch kohärente Antworten generieren und dabei sehr performant sein. Es gibt schon viele LLM-Anwendungen wie zum Beispiel Chatbots.

Man muss sich aber auch der rechtlichen und ethischen Aspekte sowie der Limitierungen bei LLMs bewusst sein: Woher kommen die Daten zum Training? Was geschieht mit den Daten, die ich eingebe? Ist es auch richtig, was mir

das Sprachmodell sagt? LLMs sind nämlich darauf trainiert, Sätze zu bauen, die plausibel klingen, aber sie können auch halluzinieren: Die Sätze sind korrekt und logisch formuliert, aber inhaltlich falsch. Man erkennt die Fehler daher nicht sofort.

Was die Anwendungsfelder von LLMs im Gesundheitswesen anbetrifft: Da wir über Sprache reden, wäre es spannend, wenn wir nicht nur an die automatisierte Erzeugung von Berichten denken, sondern auch an die Patientinnen und Patienten: Mittels LLMs könnten wir Patientinnen und Patienten leicht verständliche Gesundheitsinformationen anbieten, da die medizinische Fachsprache für viele Patientinnen und Patienten schwer zu verstehen ist.

Auch das Thema Drug Repurposing ist spannend, wenn LLMs wissenschaftliche Publikationen analysieren und neue Erkenntnisse gewinnen, wie zugelassene Medikamente auch in anderen Indikationen wirksam sein könnten – gerade auch im Bereich der seltenen Erkrankungen.

### **Das Fraunhofer IESE war auch federführend im Projekt SATURN ("Smartes Arztportal für Betroffene mit unklarer Erkrankung"). Um was geht es bei diesem Projekt?**

„ Das Projekt ist ein Forschungsprojekt des Bundesministeriums für Gesundheit, das bis Ende des Jahres gefördert wird. Der Schwerpunkt liegt auf der KI-unterstützten Diagnose von seltenen und unklaren Erkrankungen. Wir untersuchen, wie man mittels KI bei geringen Datenmengen sowohl nachvollziehbare als auch transparente Verdachtsdiagnosen erstellen kann. Dazu benutzen wir mehrere Quellen wie klinische Falldaten und Expertenwissen. Der Grundgedanke dahinter ist, dass die Verdachtsdiagnosen aus den verschiedenen KI-Methoden zusammengeführt werden und der Hausarzt oder die Hausärztin eine Idee bekommt, an welchen Facharzt oder welche Fachärztin er oder sie den Patienten oder die Patientin weiterleiten soll. Der Hausarzt oder die Hausärztin wäre in diesem Fall der User bzw. die Userin der KI. Häufig dauert die Diagnosestellung bei seltenen Erkrankungen fünf bis acht Jahre, mit KI könnte die Diagnose deutlich schneller gestellt werden: Der Hausarzt oder die Hausärztin gibt die Symptome und Labordaten ein, und das System analysiert die Daten mittels Vergleich mit existierenden Daten einer Patientin oder eines Patienten, Leitlinien, Literatur und dem Fachwissen aus von uns durchgeführten Interviews mit Expertinnen und Experten, die wir auch in das System integriert haben – wir haben sozusagen das Wissen im Kopf des Facharztes oder der Fachärztin in einen Algorithmus überführt. Falls das System noch keine eindeutige Diagnose stellen kann, kann es dem Hausarzt oder der Hausärztin auch weitere Fragen oder Diagnosen vorschlagen.

### **Was sind die besonderen Herausforderungen bei der Diagnose seltener Erkrankungen, und wie kann KI hierbei helfen?**

„ Das Hauptproblem bei seltenen Erkrankungen ist der Mangel an Daten, die für das Training von KI-Systemen benötigt werden. In unserem Forschungsprojekt haben wir deshalb verschiedene Methoden kombiniert, um dieses Problem zu umgehen. Zum Beispiel haben wir Interviews mit Expertinnen und Experten geführt. Zusätzlich haben wir das Case-based Reasoning angewendet, ähnlich wie die Kaufempfehlungen bei Amazon. Dabei verwenden wir nur die vorhandenen Daten von Patientinnen und Patienten und vergleichen diese mit anderen Patientinnen und Patienten im System, die ähnliche Symptome aufweisen. Auf diese Weise können wir auch mit weniger Daten effektiv arbeiten. Der dritte Ansatz in unserem Projekt ist Machine Learning; das ist sehr anspruchsvoll, man braucht viele Daten, und zwar über alles, da der Algorithmus über alles trainiert wird – er braucht alle Symptome, alle Laborwerte zur Vorhersage. Wir müssen die KI mit allen möglichen Kombinationen trainieren, und das ist eine große Herausforderung. KI kann aber immer nur so clever sein wie die Daten, die sie zum Trainieren hatte. Eine zusätzliche Schwierigkeit besteht darin, dass beim ersten Arztbesuch eines Patienten oder einer Patientin oft noch nicht alle erforderlichen Daten erfasst sind.

### **Wie beurteilen Sie den Standort Deutschland bezüglich KI?**

„ Ich finde, dass Deutschland gar nicht so schlecht dasteht. Es gibt viele Forschungsinstitute, die sich mit KI beschäftigen. Fast jede Universität hat jetzt eine KI-Professur. Und wenn man die Publikationen und Konferenzbeiträge anschaut: Vor zwei bis drei Jahren war Deutschland noch auf dem sechsten Platz, letztes Jahr lag es auf dem dritten Platz hinter den USA und China. Zudem gibt es spannende Förderprogramme und Initiativen, damit auch kleine und mittlere Unternehmen KI anwenden. Die meisten KMU haben keine eigenen KI-Fachleute. Aber es gibt viele Kooperationen mit der Akademie, um KI-Anwendungen in die Industrie zu bringen. Auf der anderen Seite sind die Kosten zur Entwicklung von KI-Anwendungen hoch – hier bedarf es entsprechender Fördergelder. Zum Beispiel braucht man manchmal zur KI-Entwicklung GPUs; das läuft nicht effizient auf einem normalen Laptop oder Desktop – sonst bräuhete man mehr als ein Jahr zum Training, besonders im Feld der generativen KI, und dann ist man nicht mehr aktuell. Und man sollte auch die Nachhaltigkeit von KI berücksichtigen: Zwei Fragen an LLMs (wie ChatGPT) verbrauchen etwa genauso viel Strom wie das Laden eines Smartphones – das muss man im Hinterkopf behalten.



**Prof. Dr.-Ing. Horst Karl Hahn**

Professor of Digital Medicine,  
University of Bremen, Germany  
Managing Director,  
Fraunhofer-Institut für Digitale  
Medizin (Fraunhofer MEVIS),  
Bremen, Germany



**Dr.-Ing. André Homeyer**

Key Scientist Computational Pathology,  
Fraunhofer-Institut für Digitale  
Medizin (Fraunhofer MEVIS),  
Bremen, Germany

### Wie sind Sie auf KI gestoßen, und was fasziniert Sie an diesem Themengebiet?

„Ich habe mich bereits im Studium mit neuronalen Netzen beschäftigt. An meiner Uni gab es mehrere Professoren, die sich darauf spezialisiert hatten. Damals war es noch ein Nischenthema, ich fand es aber trotzdem sehr spannend. In meiner Masterarbeit habe ich mich dann mit der mikroskopischen Bildanalyse beschäftigt, für die maschinelles Lernen unerlässlich ist. Was wir heute als KI bezeichnen, sind fortgeschrittene Methoden des maschinellen Lernens. Mich fasziniert an diesem Themengebiet, dass man nicht nur etwas über die Technik lernt, sondern auch über sich selbst. KI wird häufig mit einer Simulation des Gehirns verglichen, was nur sehr bedingt zutrifft; aber es gibt bei der Anwendung von KI ähnliche Fallstricke wie bei der menschlichen Wahrnehmung, wie zum Beispiel Shortcut Learning, das Erkennen von Zusammenhängen, wo keine bestehen. Daher hilft uns die Forschung an neuronalen Netzen dabei, uns selbst besser zu verstehen.“

(André Homeyer)

„KI existiert schon seit langem. Vor zwölf Jahren gelang dann endlich der signifikante Durchbruch – das hat bei uns eine Fragerwelle losgetreten: Was sind die Zutaten, um mittels KI vernünftige Medizinprodukte zu entwickeln? Die erste Anwendung bei uns war Deep Learning zur Analyse von Bilddaten.“

Was mich antreibt, ist, wichtige Probleme zu lösen, die jenseits des menschlichen Auffassungsvermögens liegen, und die Lösungen verantwortungsvoll und ethisch umzusetzen. Das heißt also nicht, die Ärzte zu ersetzen, sondern genau herauszufinden, wo Menschen fehleranfällig sind – das ist zum Beispiel häufig der Fall bei der Auswertung multipler Parameter – ,um dann die Methoden so zu entwickeln, dass dabei quasi ein Mensch-Computer-Team entsteht. Dabei ergänzen sich die Stärken beider Teamplayer.“

(Horst Hahn)

### Woran forschen Sie/das MEVIS gegenwärtig?

„Ich bin Teil eines Teams, das sich mit der Analyse mikroskopischer Bilder beschäftigt. Wir arbeiten daran, KI-Lösungen zu entwickeln, die diagnostische Aufgaben von Patholog:innen automatisieren und damit die Arbeit erleichtern. Zudem möchten wir die Genauigkeit der Analysen erhöhen und neue Informationen aus den Bildern gewinnen. Ein großes Thema bei uns sind die Daten, da sie wesentlich über die Qualität der KI-Lösung entscheiden; aber die Daten fehlen meist. Daher arbeiten wir an der Erschließung neuer Datenquellen, zum Beispiel in Zusammenarbeit mit Krebsregistern. Wir beteiligen uns auch an der Etablierung großer öffentlicher Datenbanken von Radiologie- und Pathologiebildern, wie zum Beispiel dem U.S. National Cancer Institute Imaging Data Commons, und forschen an Methoden des förderierten Lernens für datenschutzkonformes Training. Es wird aber trotzdem aufwendig bleiben, Daten zu akquirieren, daher forschen wir auch an Methoden, wie man mit weniger Daten zuverlässige KI-Anwendungen erschaffen kann.“

(André Homeyer)

„Grundsätzlich geht es in verschiedene Richtungen. Das eine ist Effizienzsteigerung, das wird immer drängender. Historisch stand sie nicht im Vordergrund, sondern eher Präzision und Risikominimierung für die Patient:innen. Mehr und mehr kommt jedoch das Thema Effizienz auf den Tisch, weil die Komplexität der medizinischen Versorgung rasch anwächst. Es ist ein Wettlauf entstanden zwischen der Komplexität der Medizin und den Werkzeugen, um diese zu bändigen, insbesondere mit Hilfe geeigneter konfigurierter Computer.“

Ein spannendes Thema ist dabei die Anpassung medizinischer Richtlinien durch datenbasierte Verfahren: Vielfach wird berichtet, dass Behandlungsleitlinien dem Wissen hinterhinken, und das Schließen dieser Lücke ist ein wesentliches Ziel. Eine KI könnte durch Analyse multizentrischer sogenannter Realwelt-Daten Lücken im System entdecken und konkrete Hypothesen zu der Frage ableiten, wie eine Leitlinie für bestimmte Patientenpopulationen zu erweitern ist.“

(Horst Hahn)

## Welche Rolle spielt KI in der Diagnostik/Pathologie heute? Und welche in der Zukunft?

„Heute ist KI in der Diagnostik und Pathologie eher ein Produktivitätswerkzeug, das heißt, sie macht, was der Mensch auch kann, aber schneller und reproduzierbarer. Erkennen, klassifizieren, quantifizieren – das kann der Mensch zwar auch, aber er macht mehr Fehler, insbesondere beim Quantifizieren. Die Zukunft sehe ich in multiparametrischen, prädiktiven Modellen, wo Daten aus unterschiedlichen Quellen zusammengeführt und daraus detaillierte Entscheidungshilfen abgeleitet werden, was für Menschen nicht oder zumindest nicht mit demselben Potenzial zu erlernen wäre.“  
(Horst Hahn)

„Zum Stand der KI in der Diagnostik heute müsste man noch ein "könnte" davorsetzen: Die Technik ist da, aber sie wird nur selten eingesetzt. Die Hürden im Hinblick auf Datenschutz, Abrechnung und Zulassung sind noch hoch. Ihr Potenzial schöpft KI im Praxisalltag heute noch nicht aus.“  
(André Homeyer)

## Das MEVIS beschäftigt sich auch mit der Anwendung von KI im Bereich klinischer Studien. Könnten Sie uns hierüber mehr erzählen?

„Die Pathologie liefert viele essenzielle diagnostische Parameter für Studien. Ein ganz spannendes Thema sind digitale Biomarker, das heißt neue Biomarker, die auf Basis digitaler Bilder berechnet werden und prognostische oder prädiktive Kraft haben. KI spielt da eine wesentliche Rolle, um diese Biomarker zu bestimmen.“  
(André Homeyer)

„Was wir wahrnehmen, ist, dass klinische Studien immer höhere und spezielle Anforderungen haben an die quantitative Datenauswertung, etwa bei der bildbasierten Therapiewirksamkeitsanalyse, und dass diese Auswertung oftmals sehr zeitaufwendig ist. Darauf haben wir uns eingestellt und modulare, webbasierte Lösungen entwickelt, die wir schnell an die Bedürfnisse multizentrischer Studien anpassen können.“  
(Horst Hahn)

## Wie funktioniert die Translation wissenschaftlicher Erkenntnisse im Bereich KI in Produkte, die Nutzen für Patient:innen schaffen? Und welche Rolle spielt hierbei das Fraunhofer MEVIS?

„Das Fraunhofer MEVIS ist als eines von wenigen Forschungszentren bereits seit über 15 Jahren komplett zertifiziert für die Entwicklung medizinischer Softwareprodukte, wie es sich sonst nur Firmen leisten. Damit haben wir eine Sonderstellung: Wir arbeiten vernetzt in vielfältigen

Forschungsprojekten und können unsere Ergebnisse unmittelbar in Produkte umsetzen – wobei die Vermarktung dann jeweils ein kommerzieller Industriepartner übernimmt.“  
(Horst Hahn)

„Unser Anspruch ist nicht nur eine Publikation am Ende eines Forschungsprojekts, sondern ein Prototyp. Die Prototypen werden dann zusammen mit klinischen Partnern getestet. Wir arbeiten auch intensiv an Interoperabilität, damit unsere Lösungen im klinischen Alltag genutzt werden können. So haben wir zum Beispiel mit anderen Stakeholdern das erste offene KI-Interface für die Pathologie entwickelt, damit KI-Lösungen verschiedener Hersteller einheitlich im Labor integriert werden können. Und wir arbeiten auch in Standardisierungskomitees mit.“  
(André Homeyer)

## Wie gut funktioniert Translation in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern?

„Da gibt es Unterschiede zwischen den USA und Europa. In Europa und insbesondere Deutschland beklagen wir eine Überregulierung, die innovationshemmend wirkt. Das hat auch mit unserem föderalen System zu tun, das nicht sehr effizient umgesetzt ist. Daher dauert es wesentlich länger, ein Produkt in Deutschland oder Europa auf den Markt zu bringen als in den USA. Die USA haben auch sehr strenge Regeln, aber sie zeigen mehr Pragmatismus und Klarheit bei deren Umsetzung. Die Medizinprodukteverordnung an sich ist nicht zu streng, es ist mehr eine Frage der Auslegung. In Deutschland fehlt es an Pragmatismus und Lösungsorientiertheit – die Grundhaltung beobachte ich hierzulande als eher defensiv.“

Was Datenverfügbarkeit und Implementierung klinischer Studien anbetrifft, sind wir in Deutschland international eher in den hinteren Rängen – auch im europäischen Vergleich. Wir sind es der Bevölkerung schuldig, nicht nur die Daten zu schützen, sondern diese auch innovativ zum Nutzen der künftig Betroffenen auszuwerten. Ich glaube, wir haben uns zu konfrontativ aufgestellt – und Datenschutz wird zum Verhinderungsfaktor, was er gar nicht sein will.“  
(Horst Hahn)

„Dem kann ich nur zustimmen. Die German Angst ist eine Krankheit, Angst davor, Entscheidungen zu treffen. Für ein Projekt brauchten wir ein Jahr, bis wir die Genehmigung zur Datensammlung hatten: In einem Bundesland dauerte es wenige Tage, in einem anderen mehrere Monate. Der Föderalismus erweist sich hier als Problem – er generiert großen Aufwand und erschwert die Planung. Zudem fehlt es auch an klaren Definitionen in den Guidance Papers in der EU – da sind die USA ebenfalls weiter, weshalb KI-basierte Lösungen dort schneller zugelassen werden.“  
(André Homeyer)

## Welche Maßnahmen könnten den Standort Deutschland für KI attraktiver machen?

„ Ich würde an zwei zentralen Punkten ansetzen: Der Datenschutz muss mit Augenmaß vereinheitlicht und in der Umsetzung beschleunigt werden. Damit schaffen wir die Grundlage für eine effektive Datenverfügbarkeit und sichere, multizentrische Analysen. Beides sollte zentral gesteuert werden.

(Horst Hahn)

„ Einheitliche Prozesse wären essenziell. Die Gesetze und Regulierungen haben alle eine gute Intention, aber sie müssen effizienter umgesetzt werden. Einfache, transparente Prozesse oder Blueprints wären hilfreich. Viele Ver-

zögerungen beruhen auf Unsicherheiten, wie Regulierungen zu interpretieren sind. Was wirklich toll wäre: Wenn nicht in einem Ruck versucht würde, KI zu regulieren, sondern wenn man agiler vorgehen würde. Man sieht erst mit der Zeit, wie eine Regulierung gut funktioniert, und kann dann iterieren, revidieren und ausbauen.

Zudem wäre es auch sehr sinnvoll, Anfangsinvestitionen in die Digitalisierung bereitzustellen: Insbesondere die Pathologie arbeitet seit jeher analog, und ein solches Anfangsinvestment ist Voraussetzung, um KI überhaupt nutzen zu können. Doch da fehlt es in Deutschland derzeit noch an entsprechenden Abrechnungsmöglichkeiten.

(André Homeyer)



## Fallbeispiel 23 | Einsatz von KI in der Diagnostik bei Roche: navify und LungFlag

Das "navify Decision Support"-Portfolio von Roche umfasst unterschiedliche digitale Anwendungen und richtet sich an verschiedene Adressaten im Gesundheitswesen, einschließlich Ärztinnen und Ärzten, Laboren und Krankenhausverwaltungen. Durch Cloud-Technologien, Künstliche Intelligenz und Datenanalyse unterstützt die Plattform Gesundheitsdienstleister dabei, schnellere, datengestützte Entscheidungen zu treffen und eine hochwertige Patient:innenversorgung zu gewährleisten.

navify ist auch ein zentrales Element in der Zusammenarbeit von Roche mit Ibox Medical Analytics, einem auf die Anwendung Künstlicher Intelligenz für die Krebsdiagnostik spezialisierten Unternehmen, und Amazon Web Services (AWS), dem Cloud-Computing-Arm von Amazon.<sup>1</sup> Das Ergebnis ist ein KI-System, das Patholog:innen bei der Diagnose von Brust- und Prostatakrebs unterstützt, indem es dank Integration der KI-Algorithmen von Ibox die Bilder automatisch analysiert und potenzielle Krebszellen mit hoher Präzision erkennt. Diese Technologie ermöglicht es, selbst sehr subtile Anomalien zu erkennen, was zu einer frühzeitigen und genaueren Diagnose führt.

In einer ähnlichen Kooperation arbeitet Roche mit Medial EarlySign zusammen, um das KI-basierte Tool LungFlag zur Früherkennung von ALK-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) zu entwickeln, zu dessen Therapie Roche ein Medikament anbietet. Diese Form von Lungenkrebs ist durch eine Veränderung im ALK-Gen (Anaplastische Lymphomkinase) gekennzeichnet, die zur Bildung eines abnormalen ALK-Proteins führt, das die Vermehrung von Krebszellen fördern kann. ALK-Positivität tritt bei etwa 4 bis 5 % der NSCLC-Fälle auf und wird häufiger bei jüngeren Patient:innen, Nicht- oder Leichtraucher:innen diagnostiziert. Die Identifizierung von ALK-positivem NSCLC ist für die Therapiewahl wichtig, da Patient:innen mit dieser genetischen Anomalie gut auf zielgerichtete Therapien mit Inhibitoren wie Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib ansprechen, die speziell entwickelt wurden, um das ALK-Protein zu blockieren und dadurch die Vermehrung der Krebszellen zu verlangsamen oder zu stoppen.

Die KI-basierte Anwendung LungFlag analysiert patient:innenspezifische medizinische Standarddaten, um Frühindikatoren von Lungenkrebs zu identifizieren. Während die Technologie per se keine ALK-positiven Patient:innen erkennen kann, identifiziert sie jedoch Risikogruppen, bei denen ein CT zur weiteren Abklärung indiziert ist, was letztlich eine zeitnahe und gezielte Anwendung eines spezifischen Inhibitors ermöglicht.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> <https://diagnostics.roche.com/global/en/news-listing/2023/roche-collaborates-with-ibex-and-amazon-web-services-to-accelera.html>

<sup>2</sup> <https://www.swissinfo.ch/eng/business/roche-taps-ai-to-find-cancer-patients-after-trial-success/48913648>; <https://www.fiercebitech.com/medtech/roche-earlysign-expand-partnership-include-ai-powered-lung-cancer-diagnosis>



## Fallbeispiel 24 | Janssen: Früherkennung von pulmonaler arterieller Hypertonie mittels KI

PAH (pulmonale arterielle Hypertonie) ist gekennzeichnet durch erhöhten Blutdruck in den Lungen, der auftritt, wenn sich die winzigen Arterien des Organs verengen, winden, versteifen und so den Blutfluss behindern. Um dies auszugleichen, muss die rechte Herzhälfte härter arbeiten, was letztendlich zu deren Versagen führen kann. Weltweit sind 0,1 bis 1 % der Bevölkerung von dieser fortschreitenden, lebensbedrohlichen Erkrankung betroffen. Aufgrund der unspezifischen Symptome wie Atemnot vergeht häufig viel Zeit zwischen dem Beginn der Krankheit und einer korrekten Diagnose, was die Überlebenschancen der betroffenen Personen mindert.

Um die Diagnose von PAH zu beschleunigen, startete Janssen zusammen mit der Mayo Clinic und dem KI-Unternehmen Anumana ein gemeinsames Projekt. Hierzu sammelten die Partner 6 Millionen anonymisierte Patient:innenakten, einschließlich mehr als 8 Millionen Elektrokardiogramm-Auswertungen, d. h. Aufzeichnungen der elektrischen Signale des Herzens. Anhand der EKG-Daten wurde ein KI-Algorithmus darauf trainiert, Muster aus Patient:innendaten abzuleiten, die später mit PAH diagnostiziert wurden. Die Verwendung des Algorithmus in Verbindung mit EKGs kann laut Janssen die Zeit bis zur PAH-Diagnose um 12 bis 18 Monate verkürzen.

Die Food and Drug Administration (FDA) hat den Routineeinsatz des Algorithmus zwar noch nicht genehmigt, ihm aber den Status eines "Breakthrough Device" verliehen. Wenn er genehmigt ist, wird der Algorithmus zur Früherkennung als Software als Medizinprodukt (SaMD, Software as a Medical Device) angeboten, die auf das Smartphone, Tablet oder den Computer eines Arztes bzw. einer Ärztin heruntergeladen oder über die Cloud abgerufen werden kann.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.wsj.com/tech/biotech/johnson-johnson-hiring-data-scientists-ai-ccbf2c07>; <https://www.jnj.com/innovation/3-tools-to-help-diagnose-pulmonary-arterial-hypertension>; <https://www.dicardiology.com/content/fda-grants-breakthrough-device-designation-anumanas-ecg-pulmonary-hypertension-early>

## KI-basierte Optimierung von Behandlungsplänen

Durch den Einsatz von KI können Behandlungspläne auf die individuellen Bedürfnisse einzelner Patient:innen zugeschnitten werden, wodurch voraussichtlich die Wirksamkeit der Therapie erhöht und mögliche Nebenwirkungen minimiert werden. KI-Systeme können große Mengen an Gesundheitsdaten analysieren, einschließlich genetischer und anderer OMICS-Informationen, Lebensstilfaktoren und früherer Behandlungsergebnisse, um

Muster zu erkennen, die für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs und die Reaktion auf bestimmte Therapien relevant sind. Diese präzisen Analysen ermöglichen es Ärztinnen und Ärzten, fundierte Entscheidungen über die optimale Behandlungskombination und -abfolge zu treffen. Darüber hinaus kann KI dazu beitragen, die Wirksamkeit von Behandlungsplänen kontinuierlich zu überwachen und bei Bedarf in Echtzeit anzupassen, um den Therapiefortschritt zu beschleunigen und die Patient:innensicherheit zu erhöhen.



### Fallbeispiel 25 | OPTIMA – eine Kooperation unter Federführung von Pfizer und der Europäischen Gesellschaft für Urologie

OPTIMA (Optimal Treatment for Patients with Solid Tumours in Europe Through Artificial Intelligence) ist ein öffentlich-privates Forschungsprojekt, welches unter dem Dach der Initiative für innovative Arzneimittel (IMI) von der Europäischen Union (EU) und dem Europäischen Dachverband der Arzneimittelunternehmen und -verbände (EFPIA) aufgesetzt wurde. Das OPTIMA-Konsortium besteht aus 39 Partnern aus 14 Ländern, darunter Kliniken, Wissenschaftseinrichtungen, Behörden, Patient:innenorganisationen und forschende Pharmaunternehmen wie AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Roche und Pfizer.<sup>1</sup>

Im Rahmen von OPTIMA wird eine klinische Entscheidungshilfe auf Basis von KI entwickelt, um Ärztinnen und Ärzten zu helfen, die optimale Therapie für Patient:innen mit Brust-, Lungen- oder Prostatakrebs zu bestimmen. Der Bedarf für OPTIMA ergibt sich aus der schnellen Entwicklung im Bereich der Krebstherapien, der jährlich um 10 bis 15 neue Medikamente erweitert wird<sup>2</sup>, und der daraus resultierenden Komplexität der Behandlungsoptionen sowie aus Lücken in den bestehenden Leitlinien. Heutzutage gibt es für viele Krebsarten mehr Behandlungsmöglichkeiten als je zuvor, sodass es nicht immer einfach ist, sicherzustellen, dass jede Patientin und jeder Patient die optimale Behandlung erhält.

Im Zentrum von OPTIMA wird Europas erste interoperable, groß angelegte Onkologie-Daten- und Evidenzgenerierungsplattform stehen, die Daten von mehr als 200 Millionen Menschen umfasst. Die DSGVO-konforme Plattform wird Datensätze, Datenanalysetools, föderierte Lernwerkzeuge und KI-Anwendungen enthalten. OPTIMA soll bis 2026 in der klinischen Versorgung implementiert sein. Ein Prototyp wird bereits mit Ärztinnen und Ärzten getestet, um basierend auf Rückmeldungen der Anwender:innen frühzeitig Anpassungen vorzunehmen.

<sup>1</sup> <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/optima>; <https://www.optima-oncology.eu>

<sup>2</sup> <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/neueinfuehrungen/neueinfuehrungen-und-zulassungserweiterungen-seit-2003.html>



### Fallbeispiel 26 | KAIT (Knowledge AI Treatment) in der Hämatonkologie

Das Fachgebiet der Hämatonkologie beschäftigt sich mit den vielfältigen Blutkrebskrankungen. Die KI-Anwendung KAIT (Knowledge AI Treatment) wurde vom Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS) zusammen mit dem Universitätsklinikum Leipzig, den Merantix Labs und Janssen Deutschland entwickelt. Sie zielt darauf ab, personalisierte Behandlungspläne für Menschen mit Multiplem Myelom (MM) zu erstellen. Der KI gelingt dies durch die Analyse relevanter klinischer Leitlinien, vorhandener Therapien, Publikationen, Studien und Daten von mehr als 2.000 Patient:innen, deren Outcome bekannt ist. Über das Auffinden digitaler Zwillinge kann so analysiert werden, was die vermutlich beste Therapie für die individuelle Patientin bzw. den individuellen Patienten mit ihren/seinen spezifischen Parametern ist. Somit erlaubt KAIT eine zeitnahe Anpassung personalisierter Behandlungsstrategien, die oft nicht schnell genug in Therapieleitlinien integriert werden. Das System ist transparent und ermöglicht Ärztinnen und Ärzten, die zugrunde liegende Rationale von KAIT nachzuvollziehen. Datenschutz und Sicherheit sind ebenso zentrale Aspekte, wobei keine sensiblen Patient:innendaten übertragen werden müssen.

KAIT richtet sich sowohl an Ärztinnen und Ärzte an großen Universitätskliniken als auch an niedergelassene Spezialist:innen. Auf diese Weise fördert KAIT die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen medizinischen Einrichtungen und unterstützt den Aufbau einer Expert:innen-Community zur kontinuierlichen Weiterentwicklung der Plattform. Gegenwärtig befindet sich KAIT in der Zulassung.



Sanofi setzt in Zusammenarbeit mit dem KI-Unternehmen Hillo ein Modell zur Generierung digitaler Zwillinge ein, das der Betreuung von Diabetespatient:innen dient. Dieses Modell wurde anhand einer Vielzahl von Datenquellen trainiert, darunter medizinische Vorgeschichte, Blutzuckerwerte, Medikamenteneinnahme, Ernährungsgewohnheiten und Lebensstilfaktoren. Durch die Analyse dieser Daten können digitale Zwillinge genutzt werden, um die Auswirkungen verschiedener Behandlungsstrategien auf individuelle Patient:innen zu simulieren, was eine präzise, personalisierte Anpassung und Optimierung der Diabetesbehandlung ermöglicht. Indem dadurch die Blutzuckerkontrolle verbessert wird, kann das Risiko von Komplikationen reduziert und letztlich die Lebensqualität der Patient:innen erhöht werden.

Hierbei spielt auch ein speziell entwickelter Insulin-Pen als integraler Bestandteil des Gesamtkonzepts eine Rolle. Er dient nicht nur zur Insulinverabreichung, sondern sammelt zugleich wertvolle Daten über die Insulindosierung in Echtzeit. Diese Daten können direkt in das virtuelle Patient:innenmodell eingespeist werden.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-06-13-12-00-00-2687072>; <https://www.frenchweb.fr/quand-lintelligence-artificielle-se-met-au-service-des-patients-diabetiques/378785>

## Digitale Zwillinge

KI ermöglicht auch die Erstellung virtueller Abbilder von Patient:innen ("digitale Zwillinge"), die deren physiologische und genetische Eigenschaften mit einiger Detailtiefe nachbilden. Durch Simulation und Analyse dieser dynamischen digitalen Duplikate können Ärztinnen und Ärzte die Auswirkungen verschiedener Behandlungsansätze (seien sie chirurgisch, medikamentös, strahlentherapeutisch oder noch anderer Art) auf individuelle Patient:innen prognostizieren, ohne dass diese durch Versuch und Irrtum dem jeweiligen Behandlungsrisiko ausgesetzt werden. Darüber hinaus bieten digitale Zwillinge die Möglichkeit, den Krankheitsverlauf und die Reaktion des Körpers auf bestimmte Behandlungen im Zeitverlauf zu überwachen und vorausszusehen. Dies führt zu einer optimierten Patient:innenbetreuung.

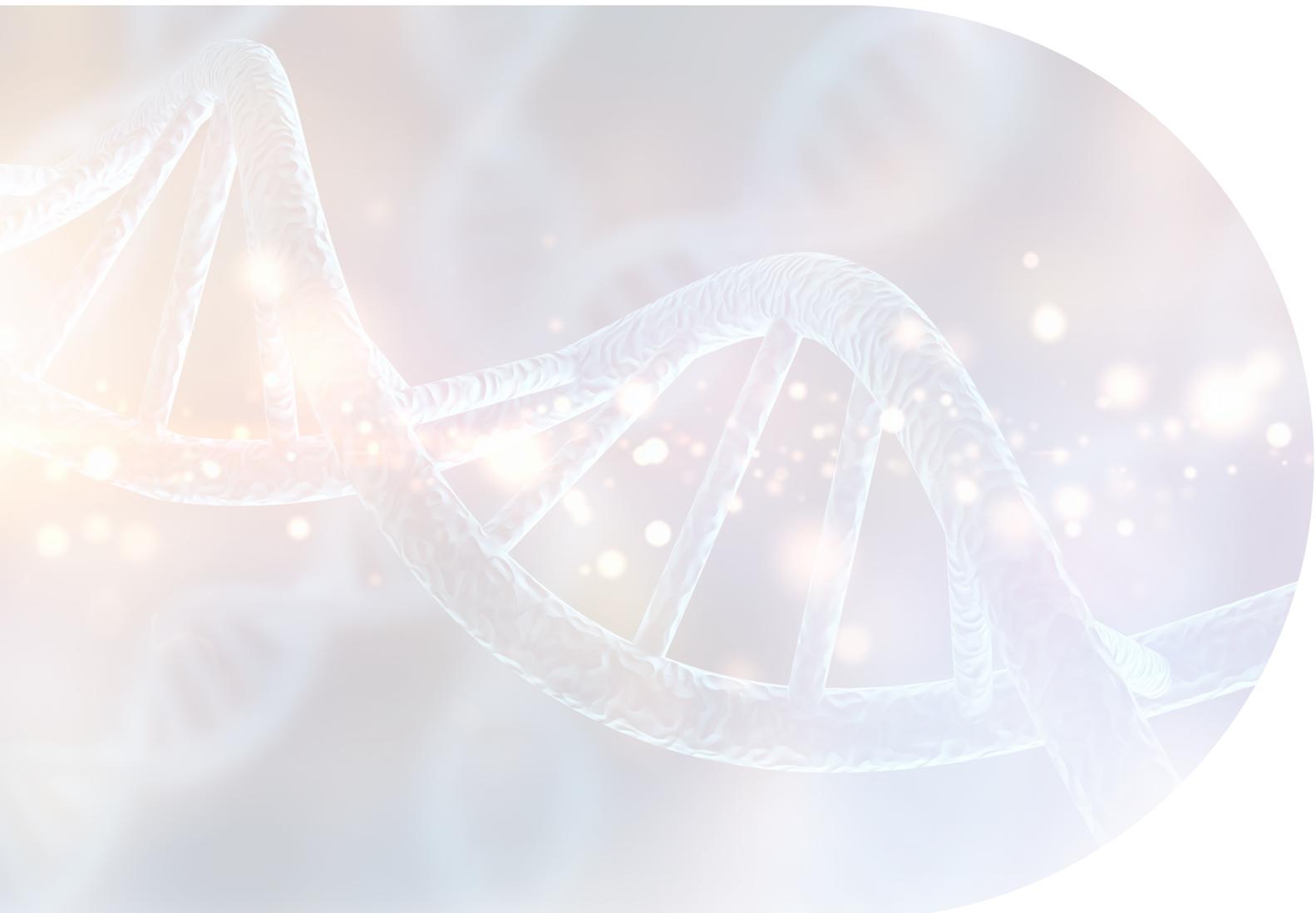
## Regulatorische Aspekte: Software as a Medical Device

Nach der Betrachtung unterschiedlicher Einsatzmöglichkeiten von KI in der Patient:innenversorgung stellt sich auch die Frage nach der regulatorischen Einordnung dieser Technologien. Dieser Abschnitt widmet sich daher den rechtlichen Rahmenbedingungen, die für solche digitalen Gesundheitslösungen gelten, d. h. der Klassifizierung und Regulierung von Software as a Medical Device (SaMD). SaMD – auch Medical Device Soft-

ware (MDSW) genannt – bezeichnet Softwarelösungen, die eigenständig oder als Teil eines integrierten Systems medizinische Funktionen ausführen, ohne direkt in die Hardware medizinischer Geräte eingebunden zu sein. Mit der Einführung der Medical Device Regulation (MDR) im Mai 2021 hat die Europäische Union die Anforderungen an die Zulassung und Überwachung von Medizinprodukten, inklusive SaMD, angepasst. Unter der MDR müssen SaMD-Produkte ein Qualitätsmanagementsystem durchlaufen und ihre klinische Wirksamkeit nachweisen, bevor sie auf dem europäischen Markt angeboten werden dürfen. Die Klassifizierung von SaMD unter der MDR hängt von der beabsichtigten Verwendung und dem damit verbundenen Risiko für Patient:innen und Anwender:innen ab. SaMD kann in eine von vier Risikoklassen eingeteilt werden (I, IIa, IIb und III), wobei Klasse I das niedrigste und Klasse III das höchste Risiko darstellen. Die Klassifizierung beeinflusst den Umfang der erforderlichen klinischen Bewertungen, die Qualitätssicherungsmaßnahmen und das Zulassungsverfahren. Abhängig von der Risikoklasse der SaMD kann dies die Einreichung eines technischen Dossiers, die Durchführung klinischer Studien oder die Implementierung eines effektiven Risikomanagementsystems umfassen. Diese Konformitätsbewertung ist ein kritischer Schritt, um die Einhaltung der MDR-Anforderungen nachzuweisen. Nach erfolgreichem Abschluss der Konformitätsbewertung dürfen die Produkte das CE-Kennzeichen tragen, das ihre Verkehrsfähigkeit in der EU anzeigt.

Die strikten regulatorischen Anforderungen der MDR stellen für Hersteller:innen von SaMD sowohl Herausforderungen als auch Chancen dar: Einerseits erfordern die detaillierten Konformitäts- und Zulassungsverfahren erhebliche Ressourcen und können die Markt-

einführung neuer Produkte verzögern. Auf der anderen Seite führt die strenge Regulierung zu einer höheren Produktqualität und Sicherheit, was das Vertrauen der Patient:innen und medizinischen Fachkräfte in digitale Gesundheitslösungen stärkt.



# Ausblick und Empfehlungen an die Politik

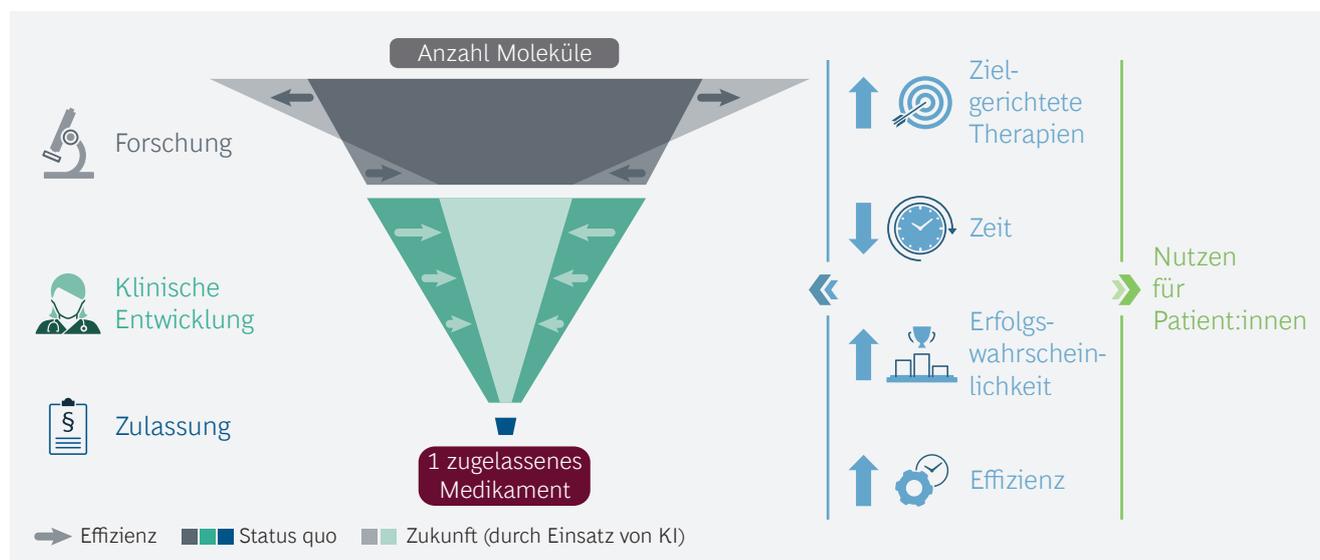
## Künstliche Intelligenz in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung

Künstliche Intelligenz hat das Potenzial, in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung Mehrwert zu schaffen. Wie in diesem Bericht anhand zahlreicher Beispiele dargestellt, kann sie neue Ansatzpunkte für Diagnostik und Therapie im Sinne einer Präzisionsmedizin aufzeigen und das Spektrum an in Frage kommenden Wirkstoffkandidaten erweitern. Darüber hinaus kann sie die Zahl nötiger Labortests von tatsächlich synthetisierten oder biotechnologisch erzeugten Molekülen reduzieren und helfen, wesentliche Etappen entlang der Wertschöpfungskette der Arzneimittelentwicklung zu verkürzen.

Für forschende Pharma- und Biotechunternehmen verspricht der Einsatz von KI entlang der (bio)pharmazeutischen Wertschöpfungskette erhebliche Effizienzsteigerungen. Im Ergebnis kann sie Fachkräften einen Teil der Arbeit abnehmen und gewisse Tätigkeiten effizienter ausführen.

Für Patient:innen bedeutet der Einsatz von KI konkret eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass ein passendes und gut verträgliches Medikament für sie entwickelt wird – und das schneller als je zuvor. Dass eine solche Beschleunigung nicht nur individuellen Patient:innen nutzen bringt, sondern etwa in einem weiteren Pandemiefall auch außerordentliche gesellschaftliche Bedeutung gewinnen kann, liegt auf der Hand. Es ist also gleich eine ganze Reihe von Fortschritten, die sich mit KI realisieren lässt (Abbildung 2.14).

Abbildung 2.14 | Theoretisch realisierbares Potenzial von KI



Anmerkung: Schematische Darstellung (nicht maßstabsgetreu)  
Quelle: BCG

Zum jetzigen Zeitpunkt lassen sich jedoch diese Effekte noch nicht abschließend quantifizieren, da sich zu wenig Medikamente, zu deren Entwicklung KI maßgeblich beigetragen hat, in der klinischen Entwicklung befinden. Auch müsste man für eine definitive Aussage zum Abbruch von F&E-Projekten, bei denen KI genutzt wurde, die Ursache des Scheiterns kennen, denn oftmals haben Projektabbrüche rein wirtschaftliche Gründe. Erste Daten zeigen jedoch eine positive Tendenz: Ergebnisse aus Phase-I-Studien deuten darauf hin, dass Wirkstoffe, die mit KI entdeckt wurden, in der Regel ein vielversprechendes Sicherheitsprofil aufweisen.<sup>24</sup>

Zudem nehmen die regulatorischen Rahmenbedingungen zum Einsatz von KI in der klinischen Entwicklung gerade erst Form an, und innovative Ansätze wie KI-simulierte klinische Studien, die zu signifikanten Zeiterparungen führen könnten, zeigen erste, ermutigende Resultate, auch wenn KI hierbei noch nicht routinemäßig eingesetzt wird. Immerhin lassen sich Zeitersparnisse durch KI-Einsatz in anderen Abschnitten der Wertschöpfungskette bereits heute anhand einzelner definierter Anwendungen sehr konkret nachweisen.

Das wahrscheinlichste Szenario ist, dass sich das Potenzial von KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung kontinuierlich über die nächsten Jahre entfalten wird, mit graduellen Verbesserungen der durchschnittlichen Entwicklungszeiten, Erfolgswahrscheinlichkeiten und Effizienzen.

## Künstliche Intelligenz in der Patient:innenversorgung

Der Einsatz Künstlicher Intelligenz zeigt auch großes Potenzial im Bereich der Patient:innenversorgung: Diagnosen können mittels KI präziser, schneller und effizienter erstellt werden, was frühzeitigere Krankheitserkennung und zielgerichtete Behandlungen und somit höhere Chancen auf Überleben oder das Vermeiden von bleibenden Schäden ermöglicht. Zusätzlich kann KI die Ärztinnen und Ärzte bei der Erstellung von Behandlungsplänen unterstützen, die auf die individuellen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten zugeschnitten sind. KI gestattet auch das kontinuierliche Monitoring der Umsetzung von Behandlungsplänen und – bei Bedarf – deren Anpassung in Echtzeit, um auf neue Befunde zu reagieren und die Patient:innensicher-

heit zu erhöhen. In eine ähnliche Richtung zielen digitale Zwillinge. Sie erlauben die KI-basierte Simulation und Analyse der Auswirkungen verschiedener Therapien auf individuelle Patient:innen *in silico*, ohne dass diese einem Risiko ausgesetzt sind. Letztendlich macht KI die Patient:innenversorgung nicht nur effizienter und präziser, sondern auch zugänglicher und individueller.

## Empfehlungen an die Politik

Wie kann die Politik dazu beitragen, das Potenzial von KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung und der Patient:innenversorgung zu heben? Basierend auf den in diesem Bericht veröffentlichten Interviews mit KI-Expert:innen aus der akademischen Forschung, den Rechtswissenschaften und der Arzneimittelzulassung zeichnen sich insbesondere vier Themengebiete ab:

- Ausbalancieren von Datenschutz und Datenverfügbarkeit
- Etablieren klarer Richtlinien für die Verwendung von KI
- Ausbau der Forschungsförderung für KI
- Förderung der Aus- und Weiterbildung in KI-Berufen inklusive Verhindern eines Brain-Drains

### (1) Datenschutz und innovative Gesundheitsforschung müssen stets gemeinsam gedacht werden

Die Entwicklung Deutschlands hin zu einem führenden Standort für KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung erfordert eine **ausgewogene Regulierung, die Innovation durch Datenzugang ermöglicht**. Eine Gesetzgebung, die Datenzugang und Datenschutz gleichermaßen priorisiert, wird entscheidend sein, um die Wettbewerbsfähigkeit zu sichern und das Vertrauen der Öffentlichkeit in KI-gestützte Technologien zu stärken. Das im März 2024 in Kraft getretene Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG) ist ein erster Schritt in die richtige Richtung. Sein Ziel ist, die Patient:innenversorgung durch die gemeinwohlorientierte Nutzung von Daten zu verbessern. Beispielsweise können jetzt pseudonymisierte Gesundheitsdaten<sup>25</sup> unter anderem zu wissenschaftlichen

<sup>24</sup> Jayatunga MKP et al. How successful are AI-discovered drugs in clinical trials? A first analysis and emerging lessons. Drug Discov Today. 2024 Jun;29(6):104009.

<sup>25</sup> Z. B. Krankheitsgeschichte, medizinische Diagnosen, Behandlungsinformationen, Impfstatus, Labordaten, genetische Informationen, Vitalparameter.

Forschungszwecken durch Dritte (z. B. Gesundheitsdienstleister, Forschungseinrichtungen, Krankenversicherungen, Gesundheitsbehörden) genutzt werden, was zuvor nur unter erschwerten Voraussetzungen möglich war. Positiv ist weiterhin die Ergänzung der Zwecke zur Nutzung der Daten aus dem Forschungsdatenzentrum hervorzuheben: Nach § 303e SGB V können diese Daten nun zur Entwicklung von KI-Systemen im Gesundheitswesen einschließlich ihres Trainings genutzt werden.

Das **Augenmerk** bei einer DSGVO-konformen Umsetzung des GDNG sowie des EU AI Act sollte in der Praxis auf **Datenverfügbarkeit, Datenqualität und Interoperabilität** gerichtet sein. Die Verfügbarkeit von qualitativ hochwertigen Daten<sup>26</sup>, die für das Training effektiver KI-Modelle entscheidend sind, könnte durch die Schaffung sicherer Datenpools gewährleistet werden, auf die Forscher:innen unter strengen Auflagen Zugriff erhalten. Auch (Bio)pharmafirmen könnten ihre Daten in einen solchen Datenpool zum eigenen und zum Nutzen anderer einbringen – und tun das in mindestens einem Projekt (Projekt MELLODDY<sup>27</sup>) bereits. Ebenso muss die Qualität der verwendeten Daten durch entsprechende Standards<sup>28</sup> gesichert sein, um die Integrität und Zuverlässigkeit von KI-Anwendungen sicherzustellen. Hierzu ist die Einführung von Zertifizierungsprozessen für Datenquellen zu empfehlen, die die Einhaltung von Datenschutz- und Qualitätskriterien überprüfen.

Hinzu kommt, dass die Fähigkeit von Systemen, Daten effektiv auszutauschen und zu nutzen, für die Entwicklung von KI essenziell ist. Eine sowohl inhaltlich als auch technisch interoperable Forschungsdateninfrastruktur für Gesundheitsdaten muss daher zügig aufgebaut werden. Nur so können Daten zukünftig in ausreichender Qualität und Menge herangezogen und zielführend genutzt werden.

## (2) Klare Richtlinien zur Verwendung von KI müssen erstellt und etabliert werden

In Anbetracht der neuen und bestehenden Regularien im Bereich Künstliche Intelligenz, wie des GDNG, des EU AI Act sowie der DSGVO, stehen Entwickler:innen von KI-Anwendungen vor erheblichen Herausforderungen. Diese Gesetze sind oft sehr allgemein gehalten und lassen konkrete Handlungsanweisungen für die technische

Umsetzung vermissen, was große Unsicherheiten bei der Programmierung von KI-Software verursacht. Es ist daher von höchster Relevanz, dass präzise und umsetzbare Richtlinien entwickelt werden, die die bestehenden und **neuen Regularien in konkrete technische und operative Anforderungen übersetzen**. Die Erstellung solcher Richtlinien würde nicht nur die Rechtssicherheit für Entwickler:innen verbessern, sondern auch die Entwicklung von KI-Technologien in Deutschland wesentlich beschleunigen und vereinfachen. Hierbei könnte die **Schaffung einer interdisziplinären Arbeitsgruppe**, bestehend aus Informatiker:innen, Jurist:innen, Ethiker:innen und Industrievertreter:innen, hilfreich sein. Ihre Aufgabe wäre es, die dringend benötigten Richtlinien zu formulieren und Entwickler:innen dadurch praktische Anweisungen zu bieten, wie sie KI-Software im Einklang mit diesen Regularien programmieren können. Eine solche Initiative würde nicht nur die Rechtssicherheit verbessern, sondern auch die Innovationskraft im deutschen KI-Gesundheitssektor stärken.

## (3) Die Förderung für KI in der biomedizinischen Forschung am Standort Deutschland muss ausgebaut werden

Die Kosten für Forschung im Bereich KI sind immens. Das Trainieren von KI-Modellen erfordert viel Speicherplatz und Rechenleistung, die meist teuer von Drittanbietern gekauft oder gemietet werden müssen. Kosten von mehreren hunderttausend oder sogar mehr als einer Million Euro zum Trainieren eines einzigen KI-Modells sind keine Seltenheit. Gerade in der akademischen Forschung sind solche Beträge ohne substanzielle staatliche Unterstützung nicht zu stemmen.

Daher sollten **Fördermittel im Bereich der KI-Forschung signifikant aufgestockt** werden, wobei insbesondere Programme zur Entwicklung internationaler Datenstandards, zur Verbesserung der Datenqualität und zur Etablierung von Datenbanken mit qualitativ hochwertigen Gesundheitsdaten gefördert werden sollten, um eine verlässliche Grundlage für KI-Anwendungen zu schaffen.

Hilfreich wäre es zudem, wenn akademischen Forschungseinrichtungen die notwendige Infrastruktur zum Trainieren von KI-Anwendungen bereitgestellt werden würde,

<sup>26</sup> Zuverlässige und möglichst komplette Daten von möglichst vielen und möglichst vielfältigen Fällen der jeweils untersuchten Art.

<sup>27</sup> Das Projekt MELLODDY (Machine Learning Ledger Orchestration for Drug Discovery) zielt darauf ab, durch den Einsatz von maschinellem Lernen und Blockchain-Technologie die Entwicklung neuer Medikamente zu beschleunigen und die Zusammenarbeit zwischen pharmazeutischen Unternehmen zu verbessern.

<sup>28</sup> Z.B. entsprechende Metadaten, standardisierte Protokolle zur Datenerhebung, minimale Anforderungen an Bildauflösung, Fileformate.

z. B. in Form eines nationalen KI-Rechenzentrums, das die enormen Datenmengen verarbeiten kann.

Darüber hinaus ist die **Einrichtung von KI-Kompetenz- und Exzellenzzentren** von großer Bedeutung, um Forschung, Entwicklung und Innovationen voranzutreiben. Solche Zentren würden nicht nur als Inkubatoren für Start-ups und als Forschungspartner für etablierte Unternehmen dienen, sondern auch als Ausbildungsstätten, die dringend benötigtes Fachpersonal in KI-Technologien schulen.

#### (4) Aus- und Weiterbildung in KI-Berufen müssen stärker gefördert werden

Zur Stärkung des Standorts und zur Minimierung des Brain-Drains an hochqualifizierten Fachkräften sind zudem gezielte Maßnahmen im Bereich der Aus- und Weiterbildung notwendig.

- **Etablierung interdisziplinärer KI-Studiengänge:** Fachhochschulen und Universitäten sollten dabei unterstützt werden, spezialisierte KI-Studiengänge zu etablieren. Einige dieser Studiengänge sollten nicht nur KI behandeln, sondern auch interdisziplinäre Elemente aus den Biowissenschaften integrieren, um deren Bedarf an KI-Expert:innen zu decken. Ebenso sollte man in den Biowissenschaften im Bereich der Master-Studiengänge eine optionale Schwerpunktsetzung im Bereich Künstliche Intelligenz in die Curricula integrieren.
- **Attraktivität für KI-Start-ups:** Um Deutschland als attraktiven Standort für KI-Start-ups zu etablieren, soll-

ten Anreize wie Fördermittel, Gründungszentren und verbesserte rechtliche Rahmenbedingungen geschaffen werden. Diese Maßnahmen sind auch entscheidend, um das Abwandern junger, gut ausgebildeter KI-Fachkräfte, z. B. in die USA, zu verhindern.

- **Weiterbildungsinitiativen:** Spezifische Weiterbildungsprogramme sind notwendig, um vorhandene Fachkräfte zu Expert:innen weiterzubilden, die sowohl in der Welt der Bits und Bytes als auch in der Welt der Proteine und chemischen Verbindungen zu Hause sind. Expert:innen mit dieser dualen Qualifikation sind eine der essenziellen Ressourcen, um das Potenzial von KI in der (bio)pharmazeutischen Forschung und Entwicklung zu heben. Hier könnte auch die Industrie mit gutem Beispiel vorangehen und Bootcamp-Kurse speziell für KI-Informatiker:innen anbieten, in deren Rahmen diese einen Einblick in die Pharmabranche gewinnen. Derartige Bootcamps könnten durch staatlich geförderte Weiterbildungskurse komplementiert werden, die einerseits KI-Kenntnisse an (Bio-)Pharmaforscher:innen und andererseits biowissenschaftliches Wissen an Informatiker:innen vermitteln.

Die Umsetzung dieser Maßnahmen würde nicht nur die Forschungs- und Entwicklungslandschaft in Deutschland im Bereich KI und (Bio-)Pharma stärken, sondern auch einen bedeutenden Beitrag zur Sicherung der internationalen Wettbewerbsfähigkeit leisten. Nur so kann Deutschland eine führende Rolle in der zukunftsweisenden KI-Technologie und deren Schnittstelle zu (Bio-)Pharma übernehmen und diese aktiv mitgestalten – zum Nutzen nicht nur für den Standort, sondern auch für die gesamte Gesellschaft und jeden einzelnen Menschen.

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>AD</b>	Atopische Dermatitis	<b>CT</b>	Computertomografie
<b>ADC</b>	Antibody-Drug Conjugates	<b>CTA</b>	Clinical Trials Application
<b>ADME/Tox</b>	Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion, Toxizität	<b>CYP</b>	Cytochrome P450
<b>AG</b>	Antigen	<b>DDD</b>	Defined Daily Doses
<b>AGI</b>	Artificial General Intelligence	<b>DL</b>	Deep Learning
<b>AI</b>	Artificial Intelligence	<b>DLBCL</b>	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
<b>AK</b>	Antikörper	<b>DSGVO</b>	Datenschutz-Grundverordnung
<b>ALK</b>	Anaplastische Lymphomkinase	<b>DSMB</b>	Data (and) Safety Monitoring Board
<b>AML</b>	Akute Myeloische Leukämie	<b>E-BERT</b>	Efficient-Yet-Effective Entity Embeddings for BERT
<b>AMNOG</b>	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung)	<b>EFPIA</b>	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Europäischer Dachverband der Arzneimittelunternehmen und verbände)
<b>ANI</b>	Artificial Narrow Intelligence	<b>EHR</b>	Electronic Health Record
<b>ApU</b>	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen	<b>ELISpot</b>	Enzyme-Linked ImmunoSpot
<b>ASI</b>	Artificial Superintelligence	<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
<b>ASMD</b>	Acidic Sphingomyelinase Deficiency (Saure-Sphingomyelinase-Mangel)	<b>EU</b>	Europäische Union
<b>ATMP</b>	Advanced Therapy Medicinal Product (Arzneimittel für neuartige Therapien)	<b>EU-DSGVO</b>	EU-Datenschutz-Grundverordnung
<b>ATOMIC</b>	Analytical Trial Optimization Module	<b>F&amp;E</b>	Forschung und Entwicklung
<b>AWS</b>	Amazon Web Services	<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>BCG</b>	Boston Consulting Group	<b>FL</b>	Föderiertes Lernen
<b>BERT</b>	Bidirectional Encoder Representations from Transformers	<b>FLT3</b>	Fms-Like Tyrosine Kinase 3
<b>BIFOLD</b>	The Berlin Institute for the Foundations of Learning and Data	<b>GCP</b>	Good Clinical Practice
<b>BIH</b>	Berlin Institute of Health	<b>GDNG</b>	Gesundheitsdatennutzungsgesetz
<b>BMBF</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung	<b>GDPR</b>	General Data Protection Regulation
<b>CADD</b>	Computer-aided Drug Design	<b>GIGO</b>	Garbage in – Garbage out
<b>CAGR</b>	Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)	<b>GKV</b>	Gesetzliche Krankenversicherung
<b>CDR</b>	Complementarity-Determining Region	<b>GPAI</b>	General-Purpose Artificial Intelligence
<b>CEM</b>	Contrastive Explanations Method	<b>GPT</b>	Generative Pretrained Transformer
<b>CKD</b>	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)	<b>GPU(s)</b>	Graphics Processing Unit(s)
<b>COSMIC</b>	Catalogue of Somatic Mutations in Cancer	<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline
<b>COVID-19</b>	Coronavirus Disease 2019	<b>HE</b>	Hämatoxylin-Eosin
<b>CRF</b>	Case Report Form	<b>HTL</b>	Human in the Loop
<b>CSR</b>	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)	<b>HTS</b>	High-Throughput Screening (Hochdurchsatz-Screening)
		<b>ICCAS</b>	Innovation Center Computer Assisted Surgery
		<b>IMI</b>	Innovative Medicines Initiative (Initiative für innovative Arzneimittel)

<b>IND</b>	Investigational New Drug	<b>OPTIMA</b>	Optimal Treatment for Patients with Solid Tumours in Europe Through Artificial Intelligence
<b>iNeST</b>	Individualized Neoantigen Specific Immunotherapy (individualisierte Neoantigen-spezifische Immuntherapie)	<b>PAH</b>	Pulmonale arterielle Hypertonie
<b>IP</b>	Intellectual Property	<b>PARP</b>	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
<b>IPF</b>	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (idiopathische Lungenfibrose)	<b>PD</b>	Pharmakodynamik
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	<b>PDB</b>	Protein Data Bank
<b>ITU</b>	International Telecommunication Union	<b>PD-1</b>	Programmed Cell Death Protein 1
<b>KAIT</b>	Knowledge AI Treatment	<b>PD-L1</b>	Programmed Death Ligand 1
<b>KI</b>	Künstliche Intelligenz	<b>PEI</b>	Paul-Ehrlich-Institut
<b>KNNs</b>	Künstliche neuronale Netze	<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomografie
<b>LIMS</b>	Laboratory Information Management System (Labor-Informations- und Management-System)	<b>PK</b>	Pharmakokinetik
<b>LLM</b>	Large Language Model	<b>PKV</b>	Private Krankenversicherung
<b>MAA</b>	Marketing Authorisation Application (Antrag auf Marktzulassung)	<b>QSP</b>	Quantitative Systems Pharmacology (quantitative Systempharmakologie)
<b>MDR</b>	Medical Device Regulation	<b>RNA</b>	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
<b>MDSW</b>	Medical Device Software (Software als Medizinprodukt), auch: Software as a Medical Device (SaMD)	<b>ROI</b>	Return on Investment
<b>MELLODDY</b>	Machine Learning Ledger Orchestration for Drug Discovery	<b>RSV</b>	Respiratorisches Synzytial-Virus
<b>MHC</b>	Major Histocompatibility Complex	<b>SaMD</b>	Software as a Medical Device (Software als Medizinprodukt), auch: Medical Device Software (MDSW)
<b>ML</b>	Machine Learning; maschinelles Lernen	<b>SARS-CoV-2</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2)
<b>MM</b>	Multiples Myelom	<b>SATURN</b>	Smartes Arztportal für Unklare Erkrankungen
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging	<b>SCS</b>	Summary of Clinical Safety (Zusammenfassung der klinischen Sicherheit)
<b>mRNA</b>	Messenger-RNA (Messenger Ribonucleic Acid; Boten-Ribonukleinsäure)	<b>SGB</b>	Sozialgesetzbuch
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie	<b>SLE</b>	Systemischer Lupus erythematodes
<b>MSA</b>	Multiple Sequence Alignment (Mehrfachsequenzalignment)	<b>SMILES</b>	Simplified Molecular Input Line Entry System
<b>NCA</b>	National Competent Authority	<b>SNNs</b>	Simulierte neuronale Netze
<b>NCI</b>	National Cancer Institute	<b>SoM(s)</b>	Site(s) of Metabolism
<b>NGS</b>	Next-Generation Sequencing	<b>TCGA</b>	The Cancer Genome Atlas
<b>NIH</b>	National Institutes of Health	<b>TPU(s)</b>	Tensor Processing Unit(s)
<b>NMR</b>	Nuclear Magnetic Resonance	<b>VC</b>	Venture Capital
<b>NNs</b>	Neuronale Netze	<b>vfa</b>	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
<b>NSCLC</b>	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>NUM</b>	Netzwerk Universitätsmedizin	<b>WIPO</b>	World Intellectual Property Organization
<b>OMICS</b>	Sammelbegriff für verschiedene auf „-omics“ auslautende Teilbereiche der Life Sciences, z. B. Proteomics, Genomics, Epigenomics, Transkriptomics, Metabolomics	<b>WSE</b>	Wafer Scale Engine
		<b>XAI</b>	Explainable Artificial Intelligence (erklärbare Künstliche Intelligenz)
		<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

## Die Autoren



**Dr. Jürgen Lücke**  
*Managing Director and Senior Partner  
EMESA Business Development Chair  
Boston Consulting Group*



**Dr. Mathias Bädeker**  
*Knowledge Senior Director  
Team Manager Health Care  
Boston Consulting Group*



**Dr. Markus Hildinger**  
*Knowledge Expert Health Care*

## Kontakt

Für weitere Informationen zu diesem Bericht kontaktieren Sie bitte:

[luecke.juergen@bcg.com](mailto:luecke.juergen@bcg.com)

[baedeker.mathias@bcg.com](mailto:baedeker.mathias@bcg.com)

## Unser besonderer Dank gilt:

Dr. Ivonne Mitar und Dr. Matthias Meergans vom vfa für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Konzeption und inhaltlichen Ausgestaltung

Den Mitgliedsfirmen des vfa für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Dem Projektteam Ellen Felder und Gerd Meyer für die grafische und redaktionelle Aufbereitung des Manuskripts

## Mitgliedsunternehmen des vfa

Der vfa vertritt die Interessen von 48 weltweit führenden forschenden Pharma-Unternehmen und über 100 Tochter- und Schwesterfirmen, die in Deutschland rund 102.000 Mitarbeiter:innen beschäftigen, in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik.

Die vollständige Liste aller Mitgliedsunternehmen ist auf der Website des vfa verfügbar:

<https://www.vfa.de/de/verband-mitglieder>

# QUELLEN

## Foto Titelseite

Für die Erlaubnis zum Abdruck des auf der Titelseite verwendeten Fotos bedanken sich die Verfasser der Studie beim Rechteinhaber:

Fotos: Einfluss Künstlicher Intelligenz auf die Welt, KI generiert by Tobias: © AdobeStock #591295517;  
Concept plexus connection with lines and points background by eobrazy\_pl: © AdobeStock #438770918;  
DNA molecule spiral. 3D illustration by Sashkin: © AdobeStock #134232290;  
Karte von Deutschland, KI-generiert mit DALL-E: © BCG

## Weitere Fotos

Für die Erlaubnis zum Abdruck der verwendeten Fotos bedanken sich die Verfasser der Studie bei den Rechteinhabern:  
DNA by BillionPhotos.com: © AdobeStock\_272734888; beautiful abstract wave technology background by watchara tongnoi: © AdobeStock\_281584632; Antikörper by Steffen Kögler: © AdobeStock\_409887594; World's DNA by onnensprosse: © AdobeStock\_242313160; Medizin, Forschung und Wissenschaft, generative AI by TimosBlickfang: © AdobeStock\_586841818; 3D Illustration digital künstliche Intelligenz by fotomek: © AdobeStock\_224184212; DNA complex spiral structure by jamesteohart: © AdobeStock\_313716321; Abstract luminous DNA molecule. Doctor using tablet ... by ipopba: © AdobeStock\_268793354; Antikörper - 3D Render by fotoliarender: © AdobeStock\_56010470; DNA molecule spiral. 3D illustration by Sashkin: © AdobeStock\_134232290

## Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa  
Bureau van Dijk  
EMA (European Medicines Agency)  
Evaluate Ltd, EvaluatePharma  
IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG  
Citeline's Pharmaprojects© | Informa, 2023

### Auflösung von S. 18:

- |          |          |
|----------|----------|
| 1 Mensch | 2 KI     |
| 3 Mensch | 4 KI     |
| 5 KI     | 6 Mensch |
| 7 KI     | 8 Mensch |
| 9 Mensch | 10 KI    |

Zurück zum Text

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter [permissions@bcg.com](mailto:permissions@bcg.com)

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unseren Internetseiten [www.bcg.com/publications](http://www.bcg.com/publications) und [www.bcg.de](http://www.bcg.de)

Sie finden die Boston Consulting Group auch auf Facebook und Twitter

© 2024 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten  
6/2024



**BCG** BOSTON  
CONSULTING  
GROUP

**vfa.** Die forschenden  
Pharma-Unternehmen