

Bericht

des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung

Technikfolgenabschätzung (TA)

Innovationsreport Biomedizinische Innovationen und klinische Forschung Wettbewerbs- und Regulierungsfragen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorwort des Ausschusses	4
Zusammenfassung	5
I. Hintergrund und Methodik	8
1. Übersicht	8
2. Analyserahmen	8
2.1 Klinische Forschung	8
2.2 Klinische Forschung im Kontext von Grundlagenforschung, translatinaler und Versorgungsforschung	10
3. Arbeitsdefinition für Innovation im biomedizinischen Bereich	12
3.1 Arzneimittelgesetz	12
3.2 Medizinproduktegesetz	13
3.3 EU-Regulierung	13
3.4 Fazit: „Innovation“ im Sinn der Studie	13
4. Methodisches Vorgehen	14
4.1 Zielsetzungen und Methodik	14
4.2 Details zu einzelnen Arbeitsschritten	14
II. Regulierungsrahmen	15
1. Arzneimittel	15
1.1 Regulierung auf europäischer Ebene	15
1.2 Arzneimittelgesetz	16

	Seite
1.3 GCP-Verordnung	17
1.4 AMG-Kostenverordnung	17
1.5 Genehmigungsverfahren für Studien	17
2. Medizinprodukte	18
3. Bewertung des Regulierungsrahmens	20
III. Deutschland als Standort für klinische Forschung	21
1. Ausgangssituation und generelle Herausforderungen der klinischen Forschung in Deutschland	21
2. Jüngere Entwicklungen und Initiativen zur Stärkung der klinischen Forschung	23
2.1 Förderung klinischer Forschung in Deutschland	23
2.2 Förderung klinischer Forschung in Europa	24
3. Ergebnisse der Entwicklungen und aktueller Stand	24
3.1 Quantitative Entwicklung klinischer Studien	24
3.2 Forschungsinfrastruktur	26
3.3 Aus-, Weiter- und Fortbildung klinischer Forscher	28
3.4 Probanden- und Patientensicherheit	29
3.5 Wertschätzung klinischer Forschung	32
3.6 Integration der klinischen Forschung in die medizinische Forschung	32
3.7 Einbettung der klinischen Forschung in das System der Krankenversorgung	34
IV. Herausforderungen für die klinische Forschung durch neuartige Therapieverfahren	35
1. Bedeutung	35
2. Herausforderungen	37
2.1 Neuartigkeit der Wirkmechanismen	37
2.2 Qualität der Produkte	37
2.3 Sicherheit der Produkte	38
2.4 Forschungspraktische Fragen	38
2.5 Ethik	39
2.6 Sonstige Herausforderungen	39
3. Bewertung der existierenden Regulierung	39
3.1 Regulatorische Einordnung neuartiger Wirkstoffe	39
3.2 Besonderheiten der Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien	40
3.3 Leitlinien zur Minimierung des Risikos für Probanden in klinischen Studien	40
3.4 Anforderungen an klinische Studien mit neuartigen Verfahren	41

	Seite
V. Internationale Lösungsansätze	41
1. Rahmenbedingungen der klinischen Forschung im internationalen Vergleich	41
1.1 Finanzierung klinischer Forschung	41
1.2 Finanzierung der Gesundheitsversorgung	43
1.3 Fazit zu den Rahmenbedingungen	44
2. Bedingungen und Lösungsansätze in den einzelnen Ländern	46
2.1 Vereinigtes Königreich	46
2.2 Schweden	47
2.3 Frankreich	48
2.4 USA	48
2.5 China	49
2.6 Erfahrungen aus weiteren Ländern	51
3. Fazit zum internationalen Vergleich	52
VI. Schlussfolgerungen und Handlungsoptionen	53
1. Situation der klinischen Forschung am Standort Deutschland	53
2. Infrastruktur	54
2.1 Institutionen	55
2.2 Register	55
3. Förderung klinischer Studien	56
4. Aus- und Weiterbildung	56
5. Einbettung der klinischen Forschung in das Gesundheitssystem	57
5.1 Nutzen für die Gesundheitsversorgung	57
5.2 Nutzung der Ergebnisse klinischer Forschung	59
5.3 Translationale Forschung als Bindeglied zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung	59
VII. Literatur	60
VIII. Anhang	65
1. Tabellenverzeichnis	65
2. Abbildungsverzeichnis	65
3. Abkürzungen	66
4. Befragte Sachverständige (Interviews, Workshop)	68

Vorwort des Ausschusses

Die Neuentwicklung von Arzneimitteln sowie nichtmedikamentösen Therapieverfahren stellt eine kontinuierliche Herausforderung für die öffentliche und private pharmazeutisch-medizinische Forschung dar. Innovative Produkte und Verfahren tragen entscheidend dazu bei, eine bestmögliche medizinische Versorgung zu gewährleisten und in einem wachsenden Gesundheitsmarkt im internationalen Wettbewerb erfolgreich agieren zu können.

Eine zentrale Aufgabe der klinischen Forschung ist, die Wirksamkeit, Sicherheit und einen höheren Nutzen biomedizinischer Innovationen im Vergleich zu bereits genutzten Mitteln und Methoden unter streng kontrollierten Bedingungen nachzuweisen. Um diesen Prozess möglichst effektiv, aussagekräftig und so risikoarm wie möglich für die Versuchsteilnehmer gestalten zu können, bedarf es einer umsichtigen Regulierung, einer effizienten Kooperation der zuständigen Stellen und Akteure sowie einer optimalen Verknüpfung mit der Grundlagenforschung und der Anwendung im Gesundheitssystem.

Neuartige Therapiemethoden und -technologien, die auf den jüngsten Erkenntnisfortschritten der Biomedizin beruhen – darunter Gewebe-, Zell- und Gentherapieverfahren sowie gen- und nanotechnologische Wirkstoffe – stellen neue Anforderungen an die Gestaltung und Anpassung herkömmlicher Vorschriften und Protokolle der klinischen Forschung. Der Innovationsreport „Biomedizinische Innovationen und klinische Forschung – Wettbewerbs- und Regulierungsfragen“ wurde vom Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung in Auftrag gegeben, um einen umfassenden Überblick über die derzeitigen Rahmenbedingungen, aktuellen Herausforderungen und Zukunftsperspektiven für die klinische Forschung in Deutschland zu erhalten.

Der vom Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag vorgelegte Bericht beschreibt den stark durch internationales Recht geprägten Regulierungsrahmen und dessen nationale Umsetzung sowie weitere wichtige Rahmenbedingungen der klinischen Forschung am Standort Deutschland. Untersucht werden sowohl die bisherige Förderung klinischer Forschung als auch ihre Einbettung in das Gesundheitssystem. Herausforderungen durch neuartige Therapieverfahren sowie Lösungsansätze für die Weiterentwicklung der klinischen Forschung werden schließlich auf der Basis eines internationalen Vergleichs analysiert und diskutiert.

Der Deutsche Bundestag erhält mit diesem Bericht eine wertvolle Informationsbasis und vielfältige Anregungen für die weitere Befassung mit diesem wichtigen forschungs-, wirtschafts- und gesundheitspolitischen Themenfeld.

Berlin, den 26. September 2009

Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung

Ulla Burchardt, MdB

Ausschussvorsitzende

Axel E. Fischer, MdB

Berichterstatter

Uwe Barth, MdB

Berichterstatter

Hans-Josef Fell, MdB

Berichterstatter

Sven Schulz, MdB

Berichterstatter

Dr. Petra Sitte, MdB

Berichterstatterin

Zusammenfassung

Die klinische Forschung ist ein zentrales Glied in der Entwicklungskette neuer Therapiemethoden. Wissenschaftlich steht sie zwischen Grundlagenforschung und Anwendung, sie umfasst die erste Anwendung eines Wirkstoffs am Menschen sowie die wichtigsten Nachweise seiner Wirksamkeit und Sicherheit. Ökonomisch erfordert sie ca. die Hälfte des Gesamtaufwands für Forschung und Entwicklung eines Arzneimittels und bedeutet einen nicht unerheblichen Faktor für den Arbeitsmarkt für Forscher und Studienpersonal. Zudem erlauben es klinische Studien den Patientinnen und Patienten, durch die Teilnahme an den Erprobungen frühzeitig Zugang zu neuen Behandlungsmethoden für Krankheiten zu erhalten, die bisher möglicherweise nur unzureichend behandelt werden konnten. Trotz international anerkannter und weitgehend gesetzlich kodifizierter Richtlinien bestehen national deutliche Unterschiede in deren Umsetzung. Zentrale Aspekte sind weiterhin teils heftig umstritten.

Die Politik hat wichtige Schritte unternommen, um die klinische Forschung in Deutschland zu stärken, die Industrie beklagt jedoch weiterhin Wettbewerbsnachteile am Standort Deutschland. Zwar stieg die Zahl klinischer Studien in den vergangenen Jahren, doch war die Zunahme in einigen konkurrierenden Ländern deutlich stärker. Dies könnte auf Dauer Auswirkungen auf die Beschäftigung und auf die Versorgung der Patienten mit innovativen Medikamenten haben, da neue Produkte nach Auskunft der Hersteller bevorzugt in Ländern eingeführt werden, in denen bereits die klinischen Studien stattgefunden haben. Die traditionellen Verfahrensweisen in der klinischen Forschung werden zusätzlich durch neuartige, meist biotechnologische Therapiemethoden infrage gestellt, zu denen das existierende Wissen noch relativ gering ist und die deshalb besondere Risiken für Patienten und Studienteilnehmer bergen können.

Der vorliegende Bericht analysiert auf der Basis der geltenden Regulierung, der wissenschaftlichen Literatur, von Statistiken und von Interviews mit Expertinnen und Experten die Rahmenbedingungen, aktuellen Herausforderungen und Lösungsansätze für die klinische Forschung im internationalen Vergleich.

Akteure und Verfahren

In der klinischen Forschung interagieren verschiedene Interessengruppen: Die beiden Bundesoberbehörden, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), bewerten die Anträge auf Genehmigung klinischer Studien, die entweder von den Herstellern eines zu prüfenden Produkts oder von akademischen Forschern gestellt werden. Für die Genehmigung von Studienzentren und die Überwachung der Studien sind die Bundesländer zuständig wie auch für die Arbeit der regional tätigen Ethikkommissionen. Da der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit, d. h. der Unbedenklichkeit eines Produkts eine wesentliche Voraussetzung für die Vermarktung neuer Arzneimittel oder Medizinprodukte ist und dieser Nachweis in klinischen Studien erbracht wird, werden die meisten

klinischen Studien als Zulassungsstudien von den Herstellern der Produkte finanziert und verantwortet. Um den erheblichen finanziellen Aufwand, der mit klinischen Studien verbunden ist, nach Möglichkeit zu begrenzen und um ihr Produkt möglichst schnell vermarkten zu können, sind die Hersteller an einer zügigen Genehmigung der Studie und an einer schnellen Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer interessiert. Die Genehmigungsdauer und der damit verbundene Aufwand hängen von den zeitlichen Vorgaben und der Leistungsfähigkeit der Behörden, ihrer Interaktion untereinander und mit den Abläufen bei den beteiligten Ethikkommissionen zusammen.

Forschungsfragen, die nicht der Marktzulassung dienen, werden meist nicht von einem privatwirtschaftlichen Interesse getragen und müssen dementsprechend in der Regel aus öffentlichen Mitteln unterstützt werden. Diese nicht-kommerzielle wie auch die kommerzielle klinische Forschung sind auf die Kooperation mit Krankenhäusern, teils auch mit niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten angewiesen, um passende Studienteilnehmer in ausreichender Anzahl zu gewinnen. Patientinnen und Patienten sind einerseits zurückhaltend, was die Teilnahme an Studien mit neuen, noch wenig erprobten Therapieverfahren angeht, andererseits sind sie auch daran interessiert, möglichst früh, und sei es im Rahmen von klinischen Prüfungen, Zugang zu neuen Therapien zu bekommen, insbesondere wenn ihr Leiden mit den bisher verfügbaren Methoden nur schlecht behandelt werden kann. An den Universitätsklinika sind mit Förderung des Bundes Koordinierungszentren für klinische Studien entstanden, welche die klinische Forschung unterstützen und ihre Dienstleistungen öffentlichen wie privaten Auftraggebern anbieten.

Regulierungsrahmen

Die klinische Forschung ist durch internationales Recht weitgehend normiert, wobei grundsätzlich unterschiedliche Regimes für Arzneimittel einerseits und Medizinprodukte andererseits gelten. Da die Regulierung für Arzneimittel wesentlich komplexer ist als für Medizinprodukte, werden im vorliegenden Bericht – sofern nicht explizit auf Medizinprodukte verwiesen wird – die Bedingungen für die Prüfung von Arzneimitteln diskutiert. Die klinische Forschung ist zudem eingebunden in die jeweiligen nationalen Gesundheitssysteme und begrenzt durch ökonomische Faktoren wie etwa die Standortentscheidungen der international agierenden Arzneimittel- und Medizinproduktehersteller sowie durch demografische Bedingungen, z. B. die Verfügbarkeit großer Zahlen von Probanden, die durch die Politik nur in geringem Maß beeinflusst werden können.

Nichtsdestoweniger haben die Staaten versucht, den verbleibenden Spielraum auszunutzen und für die klinische Forschung in ihrem Land möglichst günstige Bedingungen zu schaffen. Deutschland hat sich durch eine vorteilhafte Umsetzung der EU-Richtlinien in nationales Recht sowie durch vielfältige Maßnahmen der Forschungsförderung im internationalen Vergleich eine gute Position er-

arbeitet. Die regulatorischen Rahmenbedingungen und deren Umsetzung durch die Bundesoberbehörden sind international konkurrenzfähig.

Hinsichtlich der unter Länderhoheit stehenden Ethikkommissionen, der Anerkennung von Studienzentren durch die Regierungspräsidien und der Genehmigung von Studien nach der Strahlenschutz- und Röntgenverordnung – soweit erforderlich – sind noch gewisse administrative Hemmnisse festzustellen. So ist die Arbeitsteilung der verschiedenen Ethikkommissionen, welche in einer multizentrischen Studie jeweils ein Studienzentrum begutachten, und der federführenden Ethikkommission, welche den Prüfplan als Gesamtes bewertet, teilweise noch nicht optimal umgesetzt. Die Zertifizierung von Studienzentren und Überwachung der Durchführung muss durch die Länder bzw. Regierungspräsidien erfolgen, wobei durch unterschiedliche Bewertungskriterien ein hoher Aufwand für den Sponsor entsteht, und Studien, die radiologische Untersuchungen oder Strahlenbehandlungen einschließen, müssen zusätzlich vom Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt werden, was aus Kapazitätsmangel beim Bundesamt oft zu viel Zeit in Anspruch nimmt.

Deutschland als Standort für klinische Forschung

Die Bundesregierung fördert schon seit einigen Jahren die Infrastruktur der klinischen Forschung; wichtigstes Instrument sind dabei die Koordinierungszentren für klinische Forschung. Projektförderung erfolgt im Rahmen eines gemeinsamen Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Verschiedene Expertengremien haben in den letzten Jahren für die Bundesministerien für Bildung und Forschung sowie für Gesundheit die Situation der klinischen Forschung in Deutschland analysiert. Die ausgesprochenen Empfehlungen wurden inzwischen teilweise umgesetzt.

Die generellen Bedingungen für die klinische Forschung in Deutschland sind gut, und entgegen dem Trend in vielen anderen Ländern nimmt die Zahl klinischer Studien in den letzten Jahren in Deutschland wieder zu. Dies liegt u. a. an den Steigerungsraten in der präklinischen Forschung, welche Wirkstoffkandidaten liefert, die anschließend klinisch erprobt werden müssen. Zudem wird die Qualität der klinischen Studien in Deutschland hinsichtlich der Verlässlichkeit der Ergebnisse und der Sicherheit für die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als hoch eingeschätzt. Zwar sind dabei die Kosten im Vergleich mit Wettbewerbern wie China und Indien hoch, im inner-europäischen Vergleich waren die Kosten zumindest zu Beginn dieses Jahrzehnts aber noch vergleichsweise moderat.

Nach der absoluten Anzahl klinischer Studien wie auch nach der Zahl von Einrichtungen, die klinische Studien durchführen, liegt Deutschland deutlich vor den anderen europäischen Ländern. Bezogen auf die Größe der Bevölkerung nahm Deutschland 2007 allerdings nur den achten Platz ein (mit deutlichem Abstand nach den USA, Belgien, Kanada, Dänemark, den Niederlanden, Schweden und der Tschechischen Republik, etwa gleichauf mit

Frankreich, aber deutlich vor dem Vereinigten Königreich).

Klinischen Studien in Deutschland wird eine hohe Qualität bescheinigt, welche im internationalen Wettbewerb einen wichtigen Standortvorteil darstellt. Die aufstrebenden Wettbewerber wie China, Indien und einige osteuropäische Länder können diese Qualität und die damit verbundene Probandensicherheit und Zuverlässigkeit der gewonnenen Daten großteils noch nicht in ausreichendem Maß gewährleisten. Sie verfügen jedoch über andere Standortvorteile, insbesondere geringere Kosten und die Verfügbarkeit einer großen Zahl von potenziellen Probanden. Eine Verlagerung klinischer Forschung in Schwellenländer findet statt, allerdings nur in begrenztem Umfang. Ein wesentlicher Teil der klinischen Forschung wird aus mehreren Gründen auch künftig in Deutschland bleiben müssen, selbst wenn der Qualitätsvorsprung allmählich schwinden wird: Zumindest teilweise werden Daten benötigt, welche von der Bevölkerung im Zielmarkt stammen; zudem dienen Studien auch dazu, die Anwender im Zielmarkt mit einer neuen Methode vertraut zu machen.

Eine wichtige Standortbedingung ist auch in Deutschland der Zugang zu Probanden, die bereit sind, an klinischen Studien teilzunehmen. Bei der Teilnahmebereitschaft und dem Zugang zu Studien sind weitere Verbesserungen möglich, insbesondere durch eine bessere Einbindung der klinischen Forschung in die Versorgungsstrukturen und durch Studien, die dem Bedarf aus Sicht der Patienten und der öffentlichen Gesundheit entsprechen. Zudem ist die Verfügbarkeit von gut ausgebildetem Studienpersonal bedeutsam; hierfür gibt es bereits Förderprogramme. Die Evaluation dieser Programme und eine systematische Einbindung von Forschungswissen in die Ausbildung der Mediziner stehen aber noch aus. Bei den Standortfaktoren wird weiterer Optimierungsbedarf hinsichtlich der Wertschätzung klinischer Forschung unter den Wissenschaftlern und hinsichtlich der Integration der klinischen Forschung in die sonstige Gesundheitsforschung gesehen.

Herausforderungen durch neuartige Therapieverfahren

Neuartige Therapieverfahren bergen, weil die Wirkmechanismen oft noch wenig aufgeklärt, sie aber gleichzeitig oft hochwirksam sind, besondere Risiken, die in der klinischen Forschung vor allem die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer betreffen. Deutlich wurde dies am Beispiel des Wirkstoffs TGN1412 der Würzburger Firma TeGenero. Bei dessen Testung, die im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde, die aber auch in Deutschland genehmigt worden wäre, erlitten die Probanden schwere gesundheitliche Schäden. Die europäischen Zulassungsbehörden haben daraufhin die Anforderungen an die Prüfung von Hochrisikowirkstoffen erhöht, was vonseiten der Wissenschaft als angemessene und ausreichende Reaktion zur Erhöhung der Probandensicherheit angesehen wird. Risiken für die Probanden bzw. Patienten in klinischen Studien können nicht völlig vermieden werden. Die Abwägung dieser Risiken und der daraus resultierenden

Auflagen für klinische Studien gegen die Chancen eines frühen Zugangs Betroffener zu innovativen Therapien und die wirtschaftlichen Interessen der Hersteller und der Volkswirtschaft ist schwierig. Für die Patienten und Anwender besteht ein Dilemma zwischen einer schnellen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und einer Minimierung der Risiken; für die Hersteller bedeutet ein früher Marktzugang eine erhöhte Gewinnmöglichkeit, aber auch sie wollen Gefahren für die Anwender möglichst gering halten und Marktrücknahmen vermeiden. Der Diskurs zur Nutzen-Risiko-Abwägung sollte in der Gesellschaft und in den Fachgremien auch im Hinblick auf eine Erhöhung der Patientenbeteiligung und Patientensouveränität weiter verstärkt werden. Für Medizinprodukte gelten in Abhängigkeit ihrer Einstufung in Risikoklassen unterschiedliche Anforderungen an den Nachweis ihrer Wirksamkeit und Sicherheit. Aber auch bei der Prüfung von Arzneimitteln sind manche Studien riskanter als andere. Auch Therapieoptimierungsstudien mit bereits zugelassenen Arzneimitteln müssen als klinische Studien genehmigt werden, sodass sie sich hinsichtlich ihres Aufwands nicht von Studien mit neuen Wirkstoffen unterscheiden. Es wird vorgeschlagen zu prüfen, an welchen Stellen die Anforderungen an klinische Studien in Abhängigkeit vom damit verbundenen Risiko reduziert werden können.

Internationale Lösungsansätze

Die früheren und die noch laufenden öffentlichen Maßnahmen zur Förderung der klinischen Forschung in Deutschland haben gute Wirkung gezeigt. Es besteht jedoch weiter gehender Förderbedarf, um die Infrastruktur als Basis für nichtkommerzielle klinische Forschung wie auch als Kooperationspartner für kommerzielle Studien zu optimieren. Im internationalen Vergleich haben sich Zentren für klinische Forschung als günstig erwiesen, die hohe Kompetenz in spezifischen Forschungsfeldern akkumulieren können. Beispiele dafür gibt es auch in Deutschland mit den Interdisziplinären Zentren für Klinische Forschung. Sie sind verglichen mit dem Vereinigten Königreich oder den USA allerdings nur in relativ geringer Zahl vorhanden und finanziell weniger gut ausgestattet. Im Vereinigten Königreich hat sich zudem ihre Einbindung in die regionale, auch ambulante Versorgung bewährt, um Studienpatienten zu gewinnen. Ein Register für Informationen über klinische Studien wird in Deutschland bereits eingerichtet, allerdings mit bisher unklarer Finanzierung nach Ende der Anschubförderung. Zudem wird in Deutschland noch kontrovers diskutiert, ob eine Verpflichtung zur Meldung von Studien in diesem Register erforderlich ist. Die Befürworter einer verpflichtenden Lösung versprechen sich eine bessere Kontrollierbarkeit des Studiengeschehens und lückenlose Dokumentation auch von Studien, die kein Ergebnis erzielten, das für den Sponsor günstig ist; die Opponenten halten den notwendigen Aufwand für kontraproduktiv. Als Ergänzung zu klinischen Studien haben sich in anderen Ländern aber auch Register für Behandlungsdaten von Pa-

tientinnen und Patienten mit bestimmten Indikationen aus der Routineversorgung erwiesen, die zur Evaluation von Therapieverfahren genutzt werden können.

Einbettung der klinischen Forschung in das Gesundheitssystem

Neben der Förderung der Infrastruktur wird die klinische Forschung auch über die Projektförderung unterstützt; von ihr profitieren vor allem Forschungsthemen, die nicht im kommerziellen Interesse eines Herstellers stehen, sondern die von rein klinischer Relevanz sind. Ein Gremium, das den Bedarf für klinische Studien unter Gesichtspunkten der öffentlichen Gesundheit ermittelt und die entsprechenden Studien beauftragt, wie es in anderen Ländern vorhanden ist, existiert in Deutschland nicht. Generell ist die klinische Forschung, da sie entweder durch Vermarktungsinteressen der Industrie oder durch unabhingestimmte Förderanträge der akademischen Forscher geleitet ist, noch zu wenig mit der Versorgungspraxis verbunden. Dies erschwert die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, trägt zur geringen Reputation klinischer Forschung im akademischen Umfeld bei und schränkt die Nutzung von Ergebnissen klinischer Forschung in der klinischen Praxis ein. Ein Gremium, welches die Aktivitäten der Universitätsklinik mit den bundesweiten Aktivitäten und dem Bedarf aus Sicht der öffentlichen Gesundheit unter Einbeziehung der Patientenperspektive abstimmt, könnte die systematische Erfassung des Versorgungsbedarfs und die Abstimmung über Klinik- und Ländergrenzen hinweg unterstützen.

Die klinische Forschung ist abhängig von neuen Verfahren, die in Studien auf ihre Tauglichkeit für die Versorgungspraxis geprüft werden sollen. Sie kann also ihren maximalen Nutzen nur entfalten, wenn sie mit Grundlagenforschung einerseits und der Versorgungsforschung und Versorgungspraxis andererseits gut abgestimmt ist. Dies sollte sowohl die Planung klinischer Studien als auch die Verwertung ihrer Ergebnisse einschließen. Die verschiedenen Förderprogramme sollten deshalb im Rahmen eines Gesamtkonzepts für die translationale Forschung (als Übersetzung von Forschungsergebnissen in die Praxis und Definition von Forschungsthemen aus praxisrelevanten Fragestellungen) besser als bisher aufeinander abgestimmt werden. Den Anwendern in der klinischen Praxis sollten der Zugang zu den Forschungsergebnissen in leicht nutzbarer Form und die Aneignung entsprechender Nutzungskompetenzen ermöglicht werden. Dazu könnte eine gemeinsame Stelle geschaffen werden, welche die Auswertung klinischer Studien und die Aufbereitung der Ergebnisse für die verschiedenen Zielgruppen (z. B. Patienten, Gesundheitsberufe, Krankenhäuser, Krankenversicherungen) koordiniert. Für die Nutzung der Ergebnisse in der Praxis wäre es zudem hilfreich, neben den harten Ergebniskriterien wie der Mortalität auch solche zu erfassen, die häufig für die Behandler und die Betroffenen von größerer Relevanz sind, wie z. B. die Verbesserung der Lebensqualität.

I. Hintergrund und Methodik

1. Übersicht

Die klinische Forschung ist ein zentraler Bestandteil der Entwicklung neuer Arzneimittel und anderer Therapiemethoden. Sie macht etwa die Hälfte des Aufwands an Zeit und Kosten der Forschung und Entwicklung eines neuen Medikaments aus und ist deshalb sowohl für die Industrie als auch für die Versorgung von immenser Bedeutung. Trotz international anerkannter und weitgehend gesetzlich kodifizierter Richtlinien bestehen international deutliche Unterschiede in deren Umsetzung. Zentrale Aspekte, die u. a. die Veröffentlichung von Studienergebnissen, Anforderungen an die Sicherheit der Studienpatienten oder die Zusammenarbeit von öffentlicher und industrieller Forschung betreffen, sind zwischen Industrie, akademischer Forschung, Gesellschaft und Gesundheitspolitik teils heftig umstritten. Die Politik hat u. a. mit der Einrichtung der Koordinierungszentren für klinische Studien erste Schritte unternommen, um die klinische Forschung in Deutschland zu stärken, die Industrie beklagt jedoch weiterhin Wettbewerbsnachteile am Standort Deutschland. Zwar stieg die Zahl klinischer Studien in den vergangenen Jahren, doch war die Zunahme in einigen konkurrierenden Ländern deutlich stärker. Dies könnte auf Dauer Auswirkungen auf die Beschäftigung und auf die Versorgung der Patienten mit innovativen Medikamenten haben.

Neben den klassischen Arzneimittelwirkstoffen, den sogenannten „kleinen Molekülen“, gewinnen neuartige, auf Biotechnologie basierende Therapieverfahren immer mehr an Bedeutung für Wirtschaft und Krankenversorgung. Genannt seien hier z. B. Biopharmazeutika und Biosimilars, therapeutische Antikörper, Gen- und Zelltherapie bzw. regenerative Medizin, Tissue Engineering sowie nanoskalige Medikamententransporter. Durch ihre innovativen Wirkungsweisen können diese Therapieverfahren teils neuartige Risiken und Herausforderungen mit sich bringen, insbesondere in Bezug auf die klinische Forschung, aber auch hinsichtlich ethischer und Sicherheitsfragen.

Aus der regulatorischen und Wettbewerbssituation sowie aus den Besonderheiten der neuen Therapieverfahren und Wirkstoffe heraus ergibt sich nach Ansicht vieler Experten Überarbeitungsbedarf für die bisherigen Protokolle, Vorschriften und Regulierungen der klinischen Forschung. Auch die EU-Kommission hält einen gemeinsamen Regulierungsrahmen für erforderlich, um den Marktzugang für neuartige Therapien zu harmonisieren und ein hohes Niveau im Gesundheitsschutz zu gewährleisten.

Mit der vorliegenden Studie werden zwei Themenvorschläge des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages („Klinische Studien in Deutschland: Wettbewerbssituation und Anforderungen durch neue Pharmatechniken und Biomedizin“ sowie „Neue Wirkstoffe in der Medizin“) aufgegriffen.

Ausgehend von der wachsenden Bedeutung neuer biotechnologisch hergestellter, medizinisch wirksamer

Stoffe, Gewebe oder Zellen und anderer neuartiger biomedizinischer Therapieansätze wird sowohl eine Übersicht zu den aktuell in Forschung und Entwicklung befindlichen neuen Therapieverfahren als auch eine hierauf bezogene Einschätzung der (EU-weiten und nationalen) regulatorischen Rahmenbedingungen vorgenommen. Es wird u. a. näher analysiert, inwiefern die jetzigen oder zukünftig anzupassenden Regelungen und Verfahren geeignet sind, die Wettbewerbsfähigkeit zu fördern, aber auch die Sicherheit der Probanden und Patienten sowie den Schutz von missbräuchlicher Verwendung zu gewährleisten. In einer vergleichenden Perspektive wird die Position Deutschlands im internationalen Kontext näher bestimmt.

2. Analyserahmen

2.1 Klinische Forschung

Der Wissenschaftsrat (WR) definiert „klinische Forschung“ in folgender, sehr breiter Weise (WR 2004):

„Der Begriff klinische Forschung soll ... in einem weiten Sinne alle Formen der Erforschung von Ursachen, Entstehung und Verlauf von Krankheiten sowie der wissenschaftlichen Beschäftigung mit ihrer Erkenntnis und Behandlung umfassen, die aus der ärztlichen Arbeit im Umgang mit kranken Menschen hervorgehen.“

Klinische Forschung wird also als die patientennahe Seite der medizinischen Forschung betrachtet. Dabei unterscheidet der WR zwischen zwei nach ihrem Erkenntnisziel und den eingesetzten Methoden verschiedenen Grundtypen: der Suche nach Erklärungen von Ursachen von Symptomen, Krankheiten und Krankheitsverläufen (medizinische Grundlagenwissenschaften) und Forschungen, die unmittelbar auf die wissenschaftliche Begründung ärztlichen Handelns (z. B. Wirkungen verschiedener Therapieformen) gerichtet sind.

Wegscheider (2005) nennt drei Kriterien für das Vorliegen einer klinischen Studie:

1. Die Patienten werden in einer prospektiv (vor Beginn der Studie) klinisch definierten Stichprobe bestimmten Therapien zu Studienzwecken zugeteilt,
2. es wird ein Vergleich zu einer Kontrollgruppe (die entweder ein unwirksames Placebo oder ein anderes Therapieverfahren erhält) angestrebt und
3. die Therapien werden wiederholt angewendet (um die in jeder Studie notwendigen Grundannahmen zu prüfen).

Durch diese Anforderungen wird sichergestellt, dass eine Therapiebewertung für ein definiertes Patientenkollektiv vorgenommen wird, dass tatsächlich die Therapie (und nicht etwa der natürliche Krankheitsverlauf) für die beobachteten Wirkungen verantwortlich gemacht werden kann und dass die therapeutischen Erfolge reproduzierbar sind.

Klinische Studien als Teilbereich der klinischen Forschung lassen sich mit Blick auf Initiierung und Finanzie-

nung nach ihrem primären Zweck idealtypisch in vier Gruppen aufteilen (WR 2004):

1. Zulassungsbezogene Studien, die zur Begründung oder zur Überprüfung der Zulassung von Arzneimitteln (§§ 22 Absatz 2 Nummer 3, 28 Absatz 3, 49 Absatz 6 Arzneimittelgesetz [AMG]) oder zur Kontrolle von Medizinprodukten (§ 17 Medizinproduktegesetz [MPG]) durchgeführt werden. Primärer Studienzweck ist der Erkenntnisgewinn über das Arzneimittel bzw. über das Medizinprodukt hinsichtlich der Zulassungsanforderungen.
2. Wissenschaftsgetriebene Studien, die primär dem medizinischen Fortschritt dienen, die Aufklärung medizinischer Fragen intendieren oder als Forschungsbasis für Versorgungs- und Gesundheitssystemforschung zu verstehen sind.
3. Versorgungsorientierte Studien, die den Akteuren der Selbstverwaltung (insbesondere den Leistungserbringern [Kassenärztliche Vereinigung und Deutsche Krankenhausgesellschaft] und den Kostenträgern [Krankenversicherungen]) zur Optimierung ihrer Aufgabenwahrnehmung in der Versorgung dienen.
4. Gesundheitssystemstudien, welche die Analyse oder Optimierung der Strukturen, Prozesse und Ergebnisse des Gesundheitssystems insgesamt zum Gegenstand haben.

Die klinische Prüfung wird in der zentralen EU-Direktive 2001/20/EG definiert als „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustel-

len und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen“. Die klinische Prüfung heißt im englischen Original der Direktive „clinical trial“.

Die klinische Prüfung nach dieser Richtlinie kommt vorwiegend zum Einsatz, um die erforderlichen Daten für eine Arzneimittelzulassung zu ermitteln („Zulassungsstudie“; Typ 1 in der Klassifikation des WR), die Marktzulassung ist jedoch nicht der einzige Zweck klinischer Forschung. Neben den Arzneimittelprüfungen existiert ein breites Feld von klinischen Studien, die andere Zielsetzungen haben, etwa die Beurteilung der Sicherheit und Angemessenheit von medizintechnischen Produkten, für die andere Zulassungskriterien gelten als für Arzneimittel, oder die genauere Analyse von Arzneimitteln, die sich schon auf dem Markt befinden. Letztere werden oft auch als wissenschaftsgetriebene oder nichtkommerzielle klinische Studien bzw. „investigator initiated trials“ (IIT) bezeichnet und bilden dann Typ 2 in der Klassifikation des WR.

Gemäß § 4 Ziffer 23 Satz 1 AMG sind klinische Prüfungen durch ihren Zweck bestimmt: Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.

Tabelle 1

Phasen klinischer Studien

Phase	Zweck und Vorgehen
I	Eine neue Intervention wird in einer kleinen Gruppe (z. B. 20–80 Personen) von gesunden Probanden zum ersten Mal eingesetzt, um ihre Sicherheit zu bewerten (z. B. um den <i>sicheren Dosierungsbereich</i> zu ermitteln und <i>Nebenwirkungen</i> zu identifizieren).
II	Die biomedizinische oder Verhaltensintervention wird in einer größeren Gruppe von Patienten (bis zu <i>mehreren Hundert Personen</i>) eingesetzt, um ihre <i>Wirksamkeit</i> zu bestimmen und die <i>Sicherheit</i> weiter zu evaluieren.
III	Die Studien untersuchen die <i>Wirksamkeit</i> der biomedizinischen oder Verhaltensintervention in großen Gruppen von Patienten (<i>zwischen mehreren Hundert bis mehreren Tausend Personen</i>), indem die Intervention mit anderen Standard- oder experimentellen Interventionen <i>verglichen</i> wird, auch um <i>unerwünschte Wirkungen</i> zu analysieren und Informationen für den <i>sicheren Gebrauch</i> der Intervention zu sammeln.
IV	Diese Studien werden durchgeführt, <i>nachdem die Intervention auf den Markt gekommen ist</i> . Sie bezwecken, die <i>Wirksamkeit</i> der zugelassenen Intervention <i>in der Routineversorgung</i> zu beobachten und Informationen über <i>Nebenwirkungen</i> zu sammeln, die sich aus dem breiten Gebrauch ergeben. Hierunter fallen z. B. die oben beschriebenen Anwendungsbeobachtungen (AWB) oder auch Registerstudien.

Quelle: WHO 2008b; Schwarz 2005

Klinische Prüfungen sind abzugrenzen von Anwendungsbeobachtungen (AWB) mit zugelassenen Arzneimitteln. Dabei handelt es sich um nichtinterventionelle Prüfungen im Sinne von § 4 Absatz 23 Satz 3 AMG, d. h. Untersuchungen, in deren Rahmen „Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis“. Die Probanden werden also nicht eigens einer Behandlungs- oder Kontrollgruppe zugewiesen. Eine AWB ist keine klinische Prüfung gemäß § 4 Ziffer 23 Satz 1 AMG und ist daher auch nicht genehmigungspflichtig. Trotzdem wird sie allgemein als klinische Studie der Phase IV bezeichnet (Tab. 1). Sie ist aber gemäß § 67 Absatz 6 AMG den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen (BfArM/PEI 2007).

Den unterschiedlichen Entwicklungsphasen eines Arzneimittels entsprechend werden unterschiedliche Typen von klinischen Studien eingesetzt. Die WHO definiert die Phasen klinischer Studien wie in Tabelle 1 dargestellt.

2.2 Klinische Forschung im Kontext von Grundlagenforschung, translationaler und Versorgungsforschung

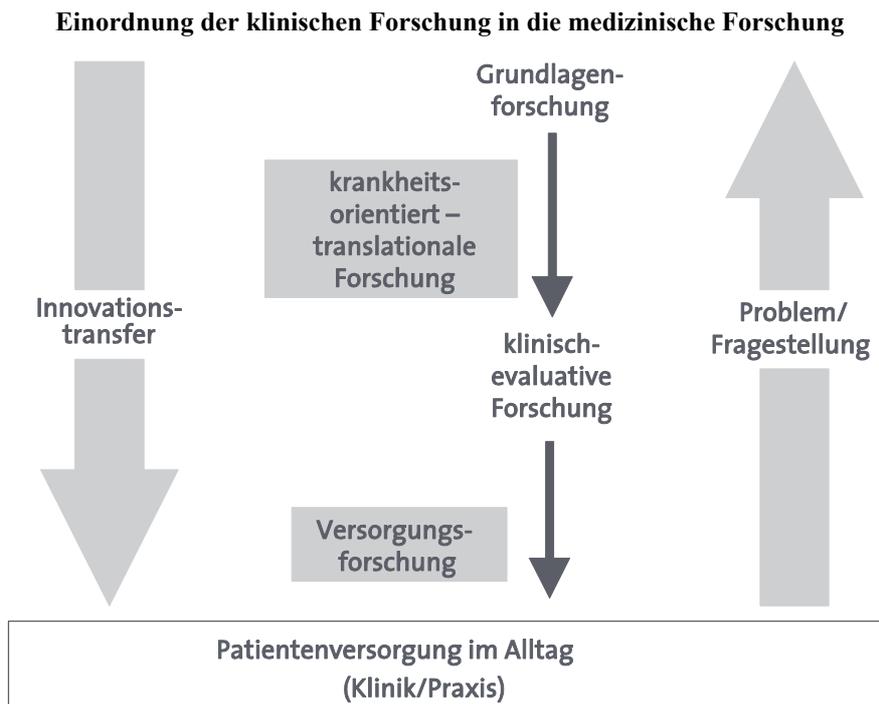
Ziel eines effizienten Wissenstransfers sollte sein, das durch (klinische) Forschung neu generierte Wissen so rasch als möglich dorthin zu bringen, wo es gebraucht wird: zu Patienten und den für Diagnose und Therapie verantwortlichen Professionen im Gesundheitswesen.

Klinische Studien der Phasen I bis III, also die klinische Forschung im eigentlichen Sinne, stellen ein wichtiges Bindeglied im Prozess der Generierung und des Transfers neuen Wissens dar. Sie sollen gewährleisten, dass neue medizinische Maßnahmen einen signifikanten Beitrag zur Verbesserung einer Erkrankung mit vertretbaren Risiken für den Patienten leisten. Schrappe/Scriba (2006) ergänzen die Einordnung der klinischen Forschung, wie sie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Jahre 1999 definiert wurde (DFG 1999), und entwickeln sie weiter. Klinische Forschung wird dabei präzisiert als „klinisch-evaluative Forschung“ (Abb. 1).

Die „grundlagenorientierte Forschung“ hat den Erkenntnisgewinn in biologischen Systemen zum Ziel.

Die „translationale Forschung“ ist für den Transfer der Erkenntnisse aus der grundlagenorientierten Forschung in

Abbildung 1



Quelle: nach Schrappe/Scriba 2006

die klinische Evaluation zuständig und umgekehrt. Sie gewährt Einblicke in die Pathophysiologie und die genetischen Ursachen von Krankheiten und entwickelt Ansätze für therapeutische Maßnahmen („präklinische Phase“).

Die „klinisch-evaluative Forschung“ (im Weiteren als „klinische Forschung“ bezeichnet), entwickelt klinische Studien zur Evaluation von diagnostischen und therapeutischen Prinzipien (mithilfe von Methoden u. a. der klinischen Epidemiologie), die an gesunden Probanden oder an Patienten erprobt werden.

Die „Versorgungsforschung“ befasst sich mit der „letzten Meile“ der Gesundheitsversorgung hinsichtlich Wirkung auf Qualität und Effizienz in individueller und sozioökonomischer Perspektive. Eine ihrer vielfältigen Herausforderungen ist das Auffinden effektiver Wege, um das in klinischen Studien generierte Wissen an die jeweiligen Professionen im Gesundheitswesen (einschließlich Patienten) zu vermitteln.

Die klinische Forschung als Generierung von wissenschaftlicher Evidenz kann also nicht getrennt von der Nutzung dieser Evidenz betrachtet werden. Dieses neue Forschungsparadigma bildet eine gute Basis, um den zentralen Stellenwert der klinischen Forschung hervorzuheben und gleichzeitig die Abhängigkeiten und Wechselwirkungen mit anderen Forschungs- und Versorgungsbereichen beschreiben zu können.

Auch die Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung knüpft an diese Darstellung an (GFR 2007). In ihr wurden Querschnittsbereiche identifiziert, die für unterschiedliche Krankheiten relevant sind. Die translationale Forschung und die Versorgungsforschung stellen hier wesentliche Rahmenbedingungen für die klinische Forschung dar, da sie auf der einen Seite deren Verbindung in die Grundlagenforschung und die frühe Entwicklung neuer Verfahren und auf der anderen hin zur Anwendung der Ergebnisse klinischer Forschung unter Alltagsbedingungen bilden.

Translationale Forschung

Unter translationaler Forschung wird bei Schrappe/Scriba (2006) der Übergang eines neuen Verfahrens von der präklinischen zur klinischen Phase der Forschung verstanden – sie soll nach der Roadmap des Gesundheitsforschungsrates (GFR) des BMBF zukünftig eine zentrale Rolle spielen (GFR 2007).

Der translationalen Forschung liegt die Idee zugrunde, behandelnde Ärzte („Kliniker“) und Grundlagenwissenschaftler näher zusammenzubringen. Auf diese Weise hofft man, neue Erkenntnisse rasch(er) in klinische Vorgehensweisen integrieren zu können. Somit sollen Erkenntnisse aus der biomedizinischen Grundlagenforschung schneller für neue diagnostische Möglichkeiten und Therapien nutzbar werden: Aus einer eher passiven Diffusion werden aktive Disseminierungs- und Austauschprozesse. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von sogenannten „Bench-to bedside“-Strategien, d. h. von der Übertragung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis („von der Laborbank an das Patien-

tenbett“). Umgekehrt können klinische Beobachtungen neue Anregungen für weiter gehende Forschungen liefern, d. h. durch den steten Kontakt und Austausch zwischen Klinikern und Wissenschaftlern kann auch der Weg in die umgekehrte Richtung gefördert werden („bedside to bench“). Dies soll zur zügigen Umsetzung von Ideen und Behandlungsstrategien, welche im Patientenkontakt entstanden sind, im Rahmen neuer Forschungsprojekte führen. Durch kontinuierliche Rückkoppelung in beide Richtungen entsteht somit eine Spirale ständiger Motivation und Innovation (Campbell et al. 2001).

Versorgungsforschung

Eine weitere Kategorie der Querschnittsbereiche in der BMBF-Roadmap ist die Versorgungsforschung inklusive Wissenstransfer und Implementierungsforschung (GFR 2007). Dort heißt es:

„Der Forschung zum Transfer und zur Implementierung von neuen Erkenntnissen der Wissenschaft wurde ein hoher Stellenwert eingeräumt, da eine große Diskrepanz zwischen dem Erkenntnisstand und der Anwendung in der klinischen Praxis existiert. Bisher wurde dieser Forschungszweig zu sehr vernachlässigt bzw. nicht in dem erforderlichen Maße betrieben. Entsprechende Forschungsergebnisse, die zu einer Umsetzung bereits bekannter Therapieprinzipien in der Alltagspraxis führen würden, wären sehr effektiv für die Verbesserung der konkreten Versorgungssituation.“

Die dort beschriebene Diskrepanz zwischen dem, was wissenschaftlich bekannt ist, und dem, was letztlich in der Praxis angewendet wird, wird im englischen Sprachraum als „knowledge-performance gap“ (Schrappe/Scriba 2006), als „knowledge-to-practice gap“ (Graham et al. 2006), als „knowledge-behaviour gap“ (Kennedy et al. 2004) oder als „evidence-to-practice gap“ (Lang et al. 2007) bezeichnet und kann als eine Ursache für Über-, Unter- und Fehlversorgung im Gesundheitswesen angesehen werden (Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 2001). Neben dieser „Wissenslücke“ ist eine weitere Ursache für die mangelnde Problemverarbeitungskapazität des Gesundheitswesens, dass es „an Daten und Wissen über die Versorgungssituation und ihre ›inneren‹ Zusammenhänge mangelt“ (Pfaff et al. 2003). Bei Pfaff et al. (2003) heißt es hierzu: „An diesem Punkt setzt die Versorgungsforschung an. Das Ziel der Versorgungsforschung ist, grundlegendes und anwendungsnahes Wissen über die Praxis der Kranken- und Gesundheitsversorgung zu generieren und der Öffentlichkeit zur Verfügung zu stellen.“ Ähnlich lautet die Definition des Arbeitskreises Versorgungsforschung (Arbeitskreis „Versorgungsforschung“ 2004) beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer: „Versorgungsforschung ist die wissenschaftliche Untersuchung der Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen.“ Versorgungsforschung bezeichnet also eine Forschungsrichtung im Gesundheitsbereich mit zunehmender Bedeutung und untersucht u. a. die letzte Stufe des Innovationstransfers in die Praxis der

Patientenversorgung (Pfaff et al. 2003; Schrappe/Scriba 2006).

Der Begriff Versorgungsforschung wird im englischen Sprachraum als „Health Services Research“ oder „Outcomes Research“ bezeichnet, wobei beide Begriffe meist synonym verwendet werden (Lee et al. 2000). Die gängige Definition der „Agency for Healthcare Research and Quality“ beschreibt die Versorgungsforschung als multidisziplinäres Feld, in dem untersucht wird, wie soziale Faktoren, Finanzierungssysteme, Organisationsstrukturen und Prozesse, Gesundheitstechnologien und individuelles Verhalten den Zugang zur Gesundheitsversorgung, deren Qualität und Kosten und letztlich Gesundheit und Wohlbefinden der Bevölkerung beeinflussen. Ihr Untersuchungsgegenstand sind Individuen, Familien, Organisationen, Einrichtungen, Gemeinschaften und Populationen; ihre Hauptziele sind, die wirksamsten Wege zu identifizieren, wie die Gesundheitsversorgung organisiert, geregelt, finanziert und ausgeführt wird, wie medizinische Fehler reduziert und wie die Patientensicherheit verbessert werden kann (Lohr/Steinwachs 2002).

3. Arbeitsdefinition für Innovation im biomedizinischen Bereich

Die vorliegende Studie untersucht die Rolle der klinischen Forschung insbesondere im Zusammenhang mit biomedizinischen Innovationen. Eine Legaldefinition für „Innovation“ im Bereich des Gesundheitswesens existiert nicht. Wegen des Renommees, das sich Anbieter neuer Produkte und Dienstleistungen von einer als „innovativ“ wahrgenommenen Neuheit versprechen, aber auch von Vorteilen bei der Preisgestaltung (z. B. Ausnahme von Höchstbeträgen bei Arzneimitteln, deren Kosteneffektivität nachgewiesen ist oder zu denen es keine zweckmäßige Therapiealternative gibt), ist der Innovationsbegriff stark belastet. Um für den vorliegenden Bericht ein Kriterium zu erhalten, welche innovativen Technologien besonders betrachtet werden sollen, wurden deshalb der aktuelle regulatorische Hintergrund und die Praxis der Aufsichtsbehörden ausgewertet.

3.1 Arzneimittelgesetz

Im Arzneimittelgesetz existiert keine eindeutige Begriffsbestimmung für neuartige Therapieverfahren, verschiedene Abschnitte geben jedoch Hinweise darauf, was als neuartig zu betrachten ist.

Nach § 29 AMG (Anzeigepflicht, Neuzulassung) sind Änderungen, die nicht die wirksamen Bestandteile anbelangen, von der Behörde zu genehmigen. Eine neue Zulassung ist hingegen in folgenden Fällen zu beantragen:

1. bei einer Änderung der Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art oder Menge,
2. bei einer Änderung der Darreichungsform,
3. bei einer Erweiterung der Anwendungsgebiete,
4. bei der Einführung gentechnologischer Herstellungsverfahren und

5. bei Tierarzneimitteln bei einer Verkürzung der Wartezeit (Zeitraum zwischen der letzten Anwendung eines Tierarzneimittels und der Verwendung des Tiers zur Herstellung von Lebensmitteln.)

Änderungen eines bereits zugelassenen Arzneimittels in diesen Aspekten bringen also einen substanziellen Grad an Neuheit (neuem Informationsbedarf) mit sich, sodass eine erneute Bewertung des Arzneimittels erforderlich wird.

Die klinische Prüfung bedarf einer zustimmenden Bewertung der zuständigen Ethikkommission und einer Genehmigung durch die Bundesoberbehörde (§ 40 [1] AMG). Die Genehmigung gilt als erteilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von höchstens 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt. Für bestimmte Methoden darf sie laut § 42 AMG (Verfahren bei der Ethikkommission, Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde) allerdings nur begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor eine ausdrückliche schriftliche Genehmigung erteilt hat. Darunter fallen (in Verbindung mit Verordnung [EG] Nummer 726/2004):

- somatische Zelltherapeutika,
- xenogene Zelltherapeutika,
- Gentransferarzneimittel,
- Methoden, die genetisch veränderte Organismen enthalten (Technologie der rekombinierten DNS),
- Methoden, deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert,
- Produkte, die mittels kontrollierter Expression in Prokaryonten und Eukaryonten, einschließlich transformierter Säugetierzellen, von Genen, die für biologisch aktive Proteine kodieren, hergestellt wurden,
- Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern.

Diese Produktgruppen können unter dem Begriff der Biologika zusammengefasst werden (Longstaff et al. 2009). Die besondere Aufmerksamkeit, die diesen Produkten zukommt, ist den besonderen potenziellen Risiken geschuldet, die aus ihrer Neuartigkeit im Vergleich zu konventionellen Arzneimitteln resultieren.

Als „neuartig“ im Sinn eines besonderen Beobachtungsbedarfes sind die in § 13 Nummer 4 und § 42 (in Verbindung mit dem Anhang der EG-Verordnung 726/2004) beschriebenen Methoden anzusehen, da sie eine Herstellungserlaubnis von der Bundesoberbehörde benötigen und weil klinische Studien mit diesen Methoden einer schriftlichen Genehmigung der Bundesoberbehörde bedürfen. Im Wesentlichen sind dies

- Gewebezubereitungen,
- Gentransferarzneimittel,

- somatische Zelltherapeutika,
- Wirkstoffe und andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden.

3.2 Medizinproduktegesetz

Das Medizinproduktegesetz (MPG) verfügt ebenfalls über keine allgemeine Definition dessen, was als neuartig angesehen werden soll. Nach seinem § 3 (Begriffsbestimmungen) Nummer 6 ist lediglich für In-vitro-Diagnostika definiert, dass sie als „neu“ zu betrachten seien, wenn sie in der aktuellen Verwendungsweise während der vorangegangenen drei Jahre innerhalb des Europäischen Wirtschaftsraumes nicht fortwährend verfügbar waren oder mit einer Analysetechnik arbeiten, die innerhalb des Europäischen Wirtschaftsraumes während der vorangegangenen drei Jahre nicht so verwendet worden ist.

Für das erstmalige Inverkehrbringen (§§ 6 ff. MPG) gilt im Wesentlichen, dass die Produkte eine CE-Kennzeichnung besitzen müssen, welche auf der abgestuften Konformitätsprüfung für aktive implantierbare Medizinprodukte gemäß Richtlinie 90/385/EWG, für In-vitro-Diagnostika gemäß Richtlinie 98/79/EG und für die sonstigen Medizinprodukte gemäß Richtlinie 93/42/EWG fußt.

3.3 EU-Regulierung

„Neuartige Therapien“ werden in der Verordnung (EG) Nummer 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 bestimmt.

Wie im Arzneimittelgesetz (AMG) gilt, dass bestimmte Therapieverfahren unter besonderer Aufsicht stehen. Für

- Gentherapeutika,
- somatische Zelltherapeutika und
- Tissue-Engineering-Produkte

wird eine schriftliche Genehmigung von klinischen Studien verlangt.

Nach Teil IV der Richtlinie 2003/63/EG vom 25. Juni 2003 beruhen Arzneimittel für neuartige Therapien auf Herstellungsverfahren, in deren Mittelpunkt verschiedene durch Gentransfer erzeugte Biomoleküle stehen, und/oder auf biologischen zu therapeutischen Zwecken veränderten Zellen als Wirkstoffe oder Wirkstoffbestandteile.

Bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wird ein Committee for Advanced Therapies eingerichtet, das immer zu konsultieren ist, wenn wissenschaftlicher Rat bezüglich neuartiger diagnostischer und therapeutischer Verfahren benötigt wird. Die Antragsteller sind gehalten, diesen Rat einzuholen. Auch nach der Zulassung sind besondere Maßnahmen der Überwachung von Wirksamkeit, Sicherheit und Risikomanagement zu befolgen, u. a. wird ein System für die Rückverfolgbarkeit von an

Patienten eingesetzten Produkten implementiert, die menschliche Zellen oder Gewebe enthalten.

Eine ebenfalls bei der EMA eingerichtete „Innovation Task Force“ dient zur Unterstützung der Antragsteller und zum frühen Dialog; angeboten werden „briefing meetings“ zu regulatorischen Fragen in allen Feldern neuartiger Therapieverfahren.

Die verschiedenen Bereiche neuartiger Verfahren werden bei der EMA als „Emerging Technologies“ bezeichnet, um die verschiedenen Arbeitsgruppen etc. zu koordinieren. Dort werden folgende Verfahren als „emerging“ (sich in Entwicklung befindlich) eingestuft:

- Pharmakogenetik/Pharmakogenomik;
- neue Herstellungsmethoden (insbes. „Biopharming“: Expression von Wirkstoffen in gentechnisch veränderten Pflanzen; vgl. bioSicherheit 2008);
- neue Methoden zur Kontrolle des Herstellungsprozesses;
- Nanotechnologie;
- andere Gebiete (therapeutische Impfstoffe, Biopharming und Proteomics).

Diese Gruppen sind abgesehen von nanoskaligen Wirkstoffen entweder durch die Beteiligung der Gentechnik bereits in den o. g. „Advanced Therapies“ enthalten oder im Hinblick auf klinische Studien höchstens am Rande relevant.

3.4 Fazit: „Innovation“ im Sinn der Studie

Angesichts der Vielfalt der Kriterien für „Neuartigkeit“ (von der Dauer der Verfügbarkeit im Europäischen Wirtschaftsraum bis zur Notwendigkeit besonders detaillierter Kontrolle und Beobachtung), aber auch dem Fokus der vorliegenden Studie auf Deutschland entsprechend, konzentrieren sich die Analysen hier auf Produkte, welche nach § 13 Nummer 4 und § 42 AMG in Verbindung mit Anhang 1 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 eine gesonderte Herstellungserlaubnis benötigen oder die von der EMA als „Advanced Therapies“ oder „Emerging Technologies“ betrachtet werden – ausgenommen die dort ebenfalls genannten Technologien für die Herstellung. Somit werden betrachtet:

- Gewebezubereitungen;
- Gentransferarzneimittel, Gentherapie;
- somatische Zelltherapeutika und Zelltherapie;
- Wirkstoffe und andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden;
- Technologien auf der Basis von Pharmakogenetik bzw. Pharmakogenomik;
- Produkte, die mit neuartigen Herstellungsmethoden hergestellt wurden;
- nanotechnologische Systeme oder Wirkstoffe;
- andere Bereiche (therapeutische Impfstoffe und Wirkstoffe auf der Basis der Proteomik).

4. Methodisches Vorgehen

4.1 Zielsetzungen und Methodik

Die Zielsetzungen der vorliegenden Studie waren

- eine Bestandsaufnahme zu den aktuell in Forschung und Entwicklung befindlichen neuen Typen von Therapieverfahren,
- eine Einschätzung der relevanten regulatorischen Rahmenbedingungen und anderer für die klinische Forschung relevanten Kontextfaktoren,
- die Analyse der Regelungen und Verfahren im Hinblick auf
 - die Förderung der Wettbewerbsfähigkeit,
 - die Sicherheit der Probanden und Patienten,
 - den Schutz von missbräuchlicher Verwendung der neuartigen Substanzen.

Die Zielsetzungen wurden in der ersten Phase der Studie auf der Basis der Literaturanalyse und erster Experteninterviews weiter präzisiert. Es wurde eine international vergleichende Perspektive eingenommen, um die Standortfaktoren für Deutschland bewerten zu können und Beispiele guter Praxis zur Förderung der klinischen Forschung aus dem Ausland zu sammeln.

In einem ersten Schritt wurden diejenigen Pharmatechniken identifiziert, für die aufgrund ihrer Neuartigkeit Regulierungsbedarf bestehen könnte. Als Grundlage wurde eine Arbeitsdefinition dafür, was als Innovation im biomedizinischen Bereich angesehen werden soll, erarbeitet und in den Experteninterviews validiert.

Für die resultierenden Technologien wurden die ihnen gemeinsamen, aber auch die für die Einzeltechnologie spezifischen Problembereiche in Bezug auf die klinische Forschung literaturbasiert ermittelt. Lösungsansätze für die ermittelten Problembereiche wurden länderspezifisch erfasst und hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile vor dem Hintergrund der jeweiligen nationalen Rahmenbedingungen diskutiert.

Basierend auf der Forschungsliteratur und statistischen Daten sowie den Ergebnissen bisheriger Beratungen zum Thema und den eigenen Experteninterviews wurden die Auswirkungen der Standortbedingungen auf die Wettbewerbsfähigkeit untersucht, um die Position Deutschlands auch gegenüber den wichtigsten Vergleichsländern zu bestimmen.

Als Hintergrund dieser Analyse wurden die gültigen EU-weiten und nationalen Gesetze und Vorschriften in ihrer Bedeutung für diese Technologien überblicksartig dargestellt. Dabei wurde insbesondere die Situation in der EU insgesamt sowie in den wichtigsten nationalen Pharmastandorten Deutschland, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Schweden und China in länderbezogenen Vertiefungsstudien untersucht. Dem wurden die wichtigsten Regelungen in den USA gegenübergestellt. Da die Regulierung für Arzneimittel wesentlich komplexer ist als für Medizinprodukte, werden im vorliegenden Bericht – sofern nicht explizit auf Medizinprodukte verwiesen wird – die Bedingungen für die Prüfung von Arzneimitteln diskutiert.

Auf der Basis der jeweiligen regulatorischen Situation und sonstiger Standortbedingungen wurden Stärken und Schwächen der klinischen Forschung und der neuen Technologien in ihrem jeweiligen Standort erarbeitet. Die Ergebnisse wurden schließlich in Interviews und in einem Abschlussworkshop mit Vertretern aus Forschung und Entwicklung sowie Versorgung einschließlich Patientenvertretern diskutiert. Dabei wurden zudem Empfehlungen für die Weiterentwicklung der regulatorischen Rahmenbedingungen und für konkrete Maßnahmen zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit des deutschen Innovationsystems im Bereich der klinischen Forschung/Prüfung formuliert.

4.2 Details zu einzelnen Arbeitsschritten

4.2.1 Statistische Analysen

Es stehen verschiedene Datenbanken für klinische Studien zur Verfügung, die jeweils spezifische Vor- und Nachteile für die vorliegende Studie besitzen.

Das neue deutsche Studienregister enthält momentan 45 Studien und erlaubt damit noch keine statistischen Auswertungen oder gar internationale Vergleiche. Die EudraCT-Datenbank, in der bei der EMEA alle in der EU angemeldeten klinischen Studien registriert werden, wie auch die Datenbanken beim BfArM und beim PEI sind nicht öffentlich zugänglich. Auskünfte über die Datenbank beim BfArM konnten jedoch von den entsprechenden Interviewpartnern gegeben werden.

International bestehen mehrere Register, welche länderübergreifende Auswertungen erlauben. Die Datenbank „clinicaltrials.gov“ bietet differenzierte Recherchemöglichkeiten, z. B. nach Studienphasen; es muss aber davon ausgegangen werden, dass die Meldungen aus den USA gegenüber denen aus anderen Ländern überrepräsentiert sind. Als Alternative dazu wurde die WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ausgewertet, die teilweise Daten aus angeschlossenen nationalen Registern übernimmt. Tabelle 2 vergleicht die beiden Register.

Die Summenwerte aus dem WHO-Register (Stand Ende 2008) liegen für alle betrachteten Länder, selbst für die USA, über denen aus dem US-Register. Die Differenzen betragen zwischen 20 und 30 Prozent, für das Vereinigte Königreich sogar ca. 60 Prozent. Deutschland scheint also im US-Register – im Vergleich mit den anderen Ländern – nicht unterrepräsentiert zu sein, und Vergleiche zwischen den Ländern, insbesondere wenn Zuwachsraten und nicht nur absolute Anzahlen betrachtet werden, können auch auf der Basis von „clinicaltrials.gov“ als valide angesehen werden.

Weitere relevante Studienregister wie „Current Controlled Trials“ (www.controlled-trials.com)“ und „The Cochrane Central Register of Controlled Trials“, (www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clcentral_articles_fs.html) unterstreichen die gefundenen Ergebnisse.

Tabelle 2

Vergleich der Meldungen in den Registern der WHO und der USA

	clinicaltrials.gov	WHO-Register	Faktor
Deutschland	1 481	1 829	1,23
Vereinigtes Königreich	1 099	1 753	1,60
Frankreich	1 325	1 593	1,20
USA	10 436	13 886	1,33

Quelle: eigene Darstellung auf Basis von www.who.int/trialsearch/ und www.clinicaltrials.gov

4.2.2 Interviews und Workshop

Zur Ergänzung und Bewertung der Zwischenergebnisse wurden insgesamt 18 Interviews mit Vertretern aus Regulatorischen Behörden, öffentlicher und klinischer Auftragsforschung, Patienten- bzw. Verbraucherschutzverbänden, Verbänden und der Industrie geführt. Bei der Auswahl der Expertinnen und Experten wurde auch deren internationale Erfahrung und Einbindung in die Patientenversorgung berücksichtigt.

Der Workshop zur Bewertung der Ergebnisse und Entwicklung von Handlungsoptionen fand am 14. November 2008 in Frankfurt am Main statt.

Die Liste der Interviewpartnerinnen und Interviewpartner sowie der Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Abschlussworkshop findet sich in Anhang 4.

II. Regulierungsrahmen

Hinsichtlich der gesetzlichen Rahmenbedingungen für klinische Studien ist zu differenzieren zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten, für die grundsätzlich unterschiedliche Bedingungen für die Marktzulassung und damit auch für die klinische Erprobung gelten.

1. Arzneimittel

Die Richtlinien für die klinische Arzneimittelforschung sind weitgehend international anerkannt; für Europa, die USA und Japan werden sie von der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), einem Zusammenschluss der betroffenen Aufsichtsbehörden mit den Arzneimittelentwicklern, erarbeitet und dann weitgehend EU-einheitlich durch EU-Richtlinien und -Verordnungen gesetzlich kodifiziert. Das EU-Recht wird in Deutschland sodann in das Arzneimittelgesetz und darauf Bezug nehmende Verordnungen umgesetzt. Kernstück für die klinische Forschung sind dabei die Bestimmungen zur „guten klinischen Praxis“ („good clinical practice“, GCP). Neben der GCP werden für Arzneimittel noch weitere Bereiche von Qualitätssicherungsprozessen unterschieden: die „gute Herstellungspraxis“ („good manufacturing practice“, GMP) sowie die „gute Praxis für

Laboruntersuchungen“ („good laboratory practice“, GLP).

Die Zulassung von Arzneimitteln und die Überwachung der dafür notwendigen Voraussetzungen erfolgt arbeitsteilig zwischen den Regulatorischen Behörden auf europäischer Ebene (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA) und den nationalen Behörden (in Deutschland das BfArM für Arzneimittel und Medizintechnik und das PEI für Sera und Impfstoffe). Die EMA ist verantwortlich für ein zentralisiertes Genehmigungsverfahren, welches u. a. für Arzneimittel aus den folgenden Bereichen zwingend vorgeschrieben ist (Nettesheim 2008):

- biotechnologisch hergestellte Arzneimittel,
- Arzneimittel gegen seltene Krankheiten,
- Arzneimittel gegen
 - Krebs,
 - AIDS/HIV,
 - Diabetes,
 - neurodegenerative Erkrankungen,
 - Autoimmunerkrankungen und andere Immunschwächen sowie
 - virale Erkrankungen.

1.1 Regulierung auf europäischer Ebene

Basis der Regulierung der klinischen Forschung in Europa ist die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (die sogenannte GCP-Richtlinie).

Gute klinische Praxis besteht nach Artikel 2 der Richtlinie aus der Beachtung folgender Grundsätze:

- Vorrang der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens der Prüfungsteilnehmer vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft,

- ausreichende Qualifikation aller an der Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligten Personen,
- wissenschaftliche Fundierung und ethische Verantwortung klinischer Prüfungen (Bezug auf die Deklaration von Helsinki),
- Qualitätssicherung der Prüfung in jeder Hinsicht (einschließlich des Prüfplans¹ und seiner Umsetzung, Aufzeichnung, Lagerung und Auswertung der Daten),
- Unterstützung der vorgeschlagenen klinischen Prüfung durch die vorliegenden Daten aus früheren Phasen,
- Vertraulichkeit der Aufzeichnungen im Hinblick auf die Prüfungsteilnehmer.

Wesentlicher Bestandteil der Richtlinie 2001/20/EG sind die Regelungen zur Analyse und Beobachtung der Probanden- bzw. Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) in klinischen Prüfungen, die dort in den Artikeln 2, 16 und 17 festgelegt sind. Diese Artikel beinhalten diesbezüglich relevante Begriffsbestimmungen sowie eine differenzierte Darstellung der Anzeigepflichten und Aufgaben von Prüfern, Sponsoren und den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten der europäischen Gemeinschaft hinsichtlich unerwünschter Ereignisse sowie unerwarteter und schwerwiegender Nebenwirkungen. Die Einrichtung einer europäischen Datenbank zur Registrierung unerwarteter und schwerwiegender Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen (Eudravigilanz-Datenbank – Modul Klinische Prüfung) bei der EMA in London ist ein weiterer wesentlicher Inhalt der Richtlinie, auf deren Grundlage von der Kommission weitere Richtlinien erarbeitet und veröffentlicht wurden (Eckhardt et al. 2005).

1.2 Arzneimittelgesetz

Die wesentlichen Regelungen für klinische Forschung sind im AMG verankert. Die GCP-Richtlinie 2001/20/EG wurde im Rahmen der 12. Novelle des AMG umgesetzt, welche am 6. August 2004 in Kraft trat.

Ob neue Therapieverfahren an Patientinnen und Patienten in der Routineversorgung angewandt werden dürfen, hängt zunächst davon ab, ob sie eine Marktzulassung besitzen. Um diese zu erhalten, muss entsprechend § 25 AMG deren Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit im Sinn einer Abwägung von Nutzen (d. h. Wirksamkeit) und Risiken der Anwendung nachgewiesen werden (Hart 2005), was durch präklinische Studien (also Untersuchungen im Reagenzglas, an Zellen, Gewebekulturen oder an Tieren) und darauf aufbauend am Menschen in den klinischen Phasen I bis III erfolgt. Die vorangehende Phase ist jeweils erforderlich, um die Daten zur Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit vorlegen zu können, welche für die Bewilligung der nächst höheren Stufe gefordert sind.

Sowohl Zulassungsstudien als auch Untersuchungen am Menschen nach der Zulassung des Arzneimittels, mit dem

Zweck, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen, Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen, und in deren Rahmen die Behandlung der Studienteilnehmer einschließlich der Diagnose und Überwachung über die ärztliche Praxis hinausgeht (d. h. zu Forschungszwecken durchgeführt wird), sind als klinische Prüfungen gemäß § 4 Absatz 23 Satz 1 AMG durchzuführen. Eine systematische Zuordnung zu verschiedenen Behandlungsformen im Sinn einer Randomisierung sowie die Verwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation sind weitere Kennzeichen einer klinischen Prüfung. Klinische Prüfungen sind vor Beginn durch die zuständige Ethikkommission positiv zu bewerten und durch die zuständige Bundesoberbehörde zu genehmigen (§ 40 AMG). Eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethikkommission ist auch für klinische Prüfungen innerhalb der zugelassenen Indikation, sogenannte Phase-IV-Studien, erforderlich (BfArM/PEI 2007). Nichtinterventionelle, also Beobachtungsstudien ohne systematische Zuweisung von Probanden zu bestimmten Behandlungsgruppen mit zugelassenen Präparaten fallen hingegen nicht unter die Genehmigungspflicht des AMG.

Die Ethikkommissionen sind nach dem Recht der Bundesländer eingerichtet; ihre Vorgaben und Praxis können sich deshalb innerhalb Deutschlands unterscheiden. Bei multizentrischen Studien ist die Ethikkommission am Standort des Hauptantragstellers, die sogenannte „federführende“ Ethikkommission, für die Bewertung der Anträge zuständig; die Kommissionen an den weiteren beteiligten Zentren sind gehalten, nur die örtlichen Voraussetzungen hinsichtlich technischer Gegebenheiten, Qualifikation des lokal beteiligten Personals, Probandenaufklärung etc. zu prüfen.

Die Umsetzung der GCP-Richtlinie 2001/20/EG im Rahmen der 12. Novelle des AMG zielte auf eine weitere Vereinheitlichung der internationalen Standards für klinische Prüfungen, etwa hinsichtlich der bei den Ethikkommissionen und den Zulassungsbehörden einzureichenden Anträge auf klinische Prüfungen und der nichtkommerziellen, d. h. der im Wesentlichen an Universitätsklinika durchgeführten klinischen Studien. Sie definierte zudem Begriffe wie „Sponsor“, „Prüfer“ und „Klinische Prüfung“ neu (Geisler et al. 2005). Der Sponsor einer Studie ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung hat. Der Sponsor hat umfassende Verantwortlichkeiten, kann operative Pflichten aber delegieren.

In der 14. Novellierung wurde u. a. die Herstellungserlaubnis (§§ 13 und 14 AMG), die auch für Präparate zur klinischen Prüfung gilt, verschärft.² In § 14 Absatz 4

¹ Der Prüfplan wird häufig auch als Studienprotokoll bezeichnet.

² Die 13. AMG-Novelle regelt die Abgabe von Tierarzneimitteln.

Nummer 4 wird aber auch geregelt, dass pharmazeutische Unternehmen externe Betriebsstätten (z. B. Krankenhäuser zur Entnahme von Zellen oder Geweben oder Apotheken zur Herstellung von Prüfpräparaten) beauftragen können, die wiederum keine eigene Herstellungserlaubnis benötigen.

Im Zuge dieser Änderungen wurde auch – durch Ergänzungen des § 8 Absatz 1 Satz 2 Krankenhausentgeltgesetz und § 10 Bundespflegeverordnung – klargestellt, dass die Krankenversicherungen innerhalb von klinischen Studien mit Arzneimitteln die Krankenhausbehandlung, jedoch ohne den studienbedingten Mehraufwand, vergüten müssen. Hiermit wurde ein wesentlicher Kritikpunkt an der 12. AMG-Novelle aufgegriffen.

1.3 GCP-Verordnung

Details zur Umsetzung der guten klinischen Praxis werden in der Verordnung über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) geregelt, welche das AMG ergänzt.

1.4 AMG-Kostenverordnung

Schließlich ist für klinische Prüfungen noch die AMG-Kostenverordnung relevant. Neben den hohen Kosten für die Durchführung der klinischen Studie selbst und Gebühren, welche die regionalen Ethikkommissionen erheben, fallen Kosten für die Prüfung der Unterlagen durch die Bundesbehörden an.

Die Erteilung der Genehmigung zur klinischen Prüfung bei erstmaliger Vorlage eines Prüfplans zu einem Prüfpräparat in Phase I, II oder III kostet bei den Bundesbehörden 3 700 Euro an Gebühren, Nachfolgestudien mit Neubewertung von Unterlagen dann zwischen 1 900 und 2 100 Euro pro Prüfung. Bei Studien mit zugelassenen Wirkstoffen (was bei nichtkommerziellen klinischen Studien die Regel ist) ist die Prüfung einfacher und die Gebühren sind deshalb auch niedriger: Sie liegen bei 1 700 Euro.

Im Vergleich mit den Kosten, die für das Inverkehrbringen insgesamt anfallen, sind die Gebühren für die Genehmigung zur klinischen Prüfung jedoch gering: Für die nationale Zulassung eines Arzneimittels, wenn nicht auf Voranträge mit demselben Wirkstoff Bezug genommen werden kann, fallen im einfachsten Fall derzeit Gebühren von 51 400 Euro an. Eine Bewertung möglicher Umwelt Risiken durch das Umweltbundesamt müsste eigens bezahlt werden. Für die EU-weite Zulassung im dezentralisierten Verfahren mit Deutschland als Referenzmitgliedstaat werden 102 700 Euro erhoben.

1.5 Genehmigungsverfahren für Studien

Der Sponsor hat nach dem AMG und der GCP-Verordnung (GCP-V) bei der zuständigen Behörde mit dem Zulassungsantrag folgende Unterlagen einzureichen (BfArM/PEI 2006):

- ein Begleitschreiben mit Vollmachten für Vertreter des Sponsors und verschiedenen statistischen und Verwaltungsangaben, ggf. Hinweisen auf Besonderheiten der klinischen Prüfung (z. B. erstmalige Anwendung des Wirkstoffs am Menschen, Anwendung bei einer speziellen Population von Probanden oder Patienten etc.);
- das ausgefüllte Antragsformular;
- die Bestätigung, dass die Studie in der Europäischen Datenbank EudraCT registriert wurde;
- den Prüfplan (die Beschreibung der Zielsetzung, Planung, Methodik, statistischen Erwägungen und Organisation einer klinischen Prüfung);
- einen Plan zur Weiterbehandlung und medizinischen Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung;
- eine Begründung für die Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen;
- Bestätigungen zum Datenschutz;
- Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Prüfstelle oder Prüflabor in die klinische Prüfung eingebunden sind, sowie der Hauptprüfer und des Leiters der klinischen Prüfung;
- die Prüferinformation („Investigator’s Brochure“, Zusammenstellung der für die Studie wichtigen Informationen für das Studienpersonal);
- Angaben zur Qualifikation des Studienpersonals;
- das Dossier zum Prüfpräparat („Investigational Medicinal Product Dossier“, IMPD) mit Unterlagen über Qualität und Herstellung, über die pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen, Entwurf der vorgesehenen Kennzeichnung, Herstellungserlaubnis aller Hersteller, ggf. Einfuhrerlaubnis, mit Ergebnissen von bisher durchgeführten klinischen Prüfungen sowie weiteren bekanntgewordenen klinischen Erkenntnissen und zusammenfassender Nutzen-Risiko-Bewertung;
- Nachweis einer Versicherung für Drittrisiken, wenn es sich bei dem Prüfpräparat um ein xenogenes Zelltherapeutikum handelt;
- Angaben zur Risikobewertung und Gewährleistung der Sicherheit bei Prüfpräparaten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten;
- Angaben zur zuständigen Ethikkommission und ggf. zuständiger Behörden anderer EU- bzw. EWR-Mitgliedstaaten, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wird;
- ggf. Angaben ablehnender Bewertungen, Versagungen beantragter Genehmigungen oder gemachter Auflagen für die geplante Studie durch die zuständigen Ethikkommissionen oder Behörden anderer Mitgliedstaaten;
- ggf. eine verkürzte Genehmigungsfrist für Studien der Phase I im Rahmen eines umfassenderen, bereits genehmigten Entwicklungsprogramms;

Tabelle 3

Fristen für die Prüfung von Anträgen auf klinische Prüfung

Produktgruppen	Frist für die inhaltliche Bewertung durch die Bundesoberbehörde(nach ordnungsgemäßem Eingang der Unterlagen)
Arzneimittel generell	30 Tage
Allergene, Impfstoffe, biotechnologische Produkte	30 Tage
biologische Produkte (menschlich/tierisch)	60 Tage
somatische Zelltherapeutika, Gentransferarzneimittel/GVO	90 Tage
xenogene Zelltherapeutika	keine Frist

Quelle: PEI 2009; § 42 (2) AMG

- Angabe, ob es sich um eine Nachfolgestudie einer bereits genehmigten Prüfung der Phasen I bis III handelt (für die Zumessung der Gebühren).

Multizentrische klinische Prüfungen, also solche, die im Geltungsbereich des AMG in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethikkommission im Benehmen mit den beteiligten Ethikkommissionen. Innerhalb von höchstens 60 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags übermittelt die zuständige Ethikkommission dem Sponsor und der zuständigen Bundesoberbehörde ihre mit Gründen versehene Bewertung (§ 42 Absatz 1 Satz 9 AMG; § 8 Absatz 2 GCP-V). In einfachen Fällen kann diese Frist verkürzt oder auch – z. B. bei Biologika oder wenn Sachverständige herangezogen werden müssen – auf bis zu 180 Tage verlängert sein. Für die Prüfung xenogener Zelltherapeutika gibt es keine Begrenzung für den Genehmigungszeitraum (Tab. 3).

Die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde gilt als erteilt, wenn diese dem Sponsor innerhalb von höchstens 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat (§ 42 Absatz 2 AMG). Falls sie Einwände erhoben hat, hat der Sponsor daraufhin 90 Tage Zeit, um die Einwände zu erwidern, woraufhin die Behörde innerhalb von 15 Tagen eine endgültige Bewilligung oder Ablehnung erteilen muss. Auch hier können die Fristen von der genannten Regel abweichen.

2. Medizinprodukte

Die EU-Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte³ harmonisiert die Qualitäts- und Sicherheitsstandards. Medizinprodukte sind definiert

als Instrumente, Anwendungen, Materialien und andere Produkte, die ihre Hauptwirkung nicht auf pharmakologischem, immunologischem oder metabolischem Weg entfalten. Die Zulassung medizintechnischer Geräte liegt in der Verantwortung der dafür ermächtigten Einrichtungen, den sogenannten Benannten Stellen, welche für die Durchführung von Prüfungen und Erteilung von Bescheinigungen im Zusammenhang mit der Bewertung der Konformität (Übereinstimmung mit den Anforderungen) vorgesehen und von der EU-Kommission und den EWR-Vertragsstaaten benannt worden sind (§ 3 Nummer 20 MPG).

Gemäß § 13 MPG in Verbindung mit Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG werden Medizinprodukte in vier Klassen (I, IIa, IIb oder III) eingeteilt, soweit es sich nicht um In-vitro-Diagnostik oder aktive implantierbare Medizinprodukte handelt, die in jeweils anderen Richtlinien behandelt werden. Die Einteilung in Klassen erfolgt entsprechend dem Risiko des Produkts, welches sich aus dessen Invasivität, Produktaktivität und Anwendungsdauer ergibt. Je nach Einstufung kommen unterschiedliche Verfahren der Konformitätsbewertung zum Tragen (Tab. 4) (VDI/VDE Innovation + Technik GmbH et al. 2008).

Ab dem 21. März 2010 treten neue Regelungen in Kraft, die im Gesetz zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften vom 29. Juli 2009 enthalten sind. Im Folgenden wird der ab 2010 geltende Stand referiert.

Die grundlegenden Anforderungen an Medizinprodukte sind für aktive implantierbare Medizinprodukte in Anhang 1 der Richtlinie 90/385/EWG, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/47/EG, für In-vitro-Diagnostika in Anhang I der Richtlinie 98/79/EG und für die sonstigen Medizinprodukte im Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/70/EG, niedergelegt (§ 7 MPG in der Fassung gültig ab dem 21. März 2010).

³ Geändert u. a. durch die Richtlinien 98/79/EG, 2000/70/EG, 2001/104/EG und 2007/47/EG.

Tabelle 4

Risikoklassen von Medizinprodukten und Anforderungen an klinische Daten

Risikoklasse	Produkte	Verfahren zur Konformitätsbewertung
I (niedriges Risiko)	nichtinvasive Produkte und wiederverwendbare chirurgische Instrumente (z. B. Stethoskop, Spatel)	generell unter der alleinigen Verantwortung des Herstellers
IIa (mittleres Risiko)	nichtaktive Produkte sowie invasive bzw. nichtinvasive Produkte für kurzzeitige Benutzung (z. B. Kanülen)	Prüfung des Herstellungsvorgangs durch die Benannte Stelle; technische Dokumentation mit Risikomanagementakte erforderlich
IIb (mittleres Risiko)	aktive Produkte, die Substanzen oder Energie mit (potenziellem) Risiko emittieren und Produkte für längere Nutzung (z. B. Röntgengeräte, Kontaktlinsen)	Kontrolle in Bezug auf Herstellung und Produktauslegung durch die Benannte Stelle; die technische Dokumentation mit Risikomanagementakte, präklinischer und klinischer Bewertung wird während der Auditierung zur Firmenzertifizierung kontrolliert
III (hohes Risiko)	Produkte mit hohem Risiko (z. B. Implantate) und solche, die mit dem Gefäßsystem oder dem zentralen Nervensystem in Kontakt kommen (z. B. Gefäßtransplantate)	wie für Klasse IIb, technische Dokumentation muss in aller Regel bei der Benannten Stelle zur Prüfung eingereicht werden; Beleg der Eignung von Medizinprodukten für den vorgesehenen Verwendungszweck durch wissenschaftliche Daten oder eine klinischen Prüfung

Quelle: eigene Darstellung nach VDI/VDE Innovation + Technik GmbH et al. 2008

Die Einhaltung der grundlegenden Anforderungen wird in der Konformitätsprüfung bestätigt. Dabei ist nachzuweisen, dass die Medizinprodukte keine Gefahr darstellen, dass sie die vom Hersteller vorgegebenen Leistungen erbringen und dass sie nur vertretbare Nebenwirkungen haben. Dies beinhaltet auch, dass Daten für eine klinische Bewertung vorgelegt werden müssen. Klinische Daten bestehen dabei aus Angaben zur Sicherheit oder Leistung bei der Verwendung des Medizinproduktes (§3 Nummer 25 MPG in der Fassung ab dem 21. März 2010). Sie stammen aus einer klinischen Prüfung des betreffenden oder eines gleichartigen Produkts oder aus der wissenschaftlichen Literatur über solche Prüfungen. In einer klinischen Bewertung dieser Daten müssen ab 21. März 2010 die unerwünschten Wirkungen in einem methodisch einwandfreien Verfahren mit dem Nutzen der Verwendung abgewogen werden (§ 19 MPG). Eigens durchgeführte klinische Prüfungen sind in der Regel aber nur für implantierbare Produkte und Produkte der Klasse III erforderlich sind (Richtlinie 93/42/EWG, Artikel 11 und deren Anhang X).

Die klinischen Prüfungen waren bislang dem BfArM nur anzuzeigen und von der zuständigen Ethikkommission zu genehmigen (§ 20 Absatz 6 MPG). Ab 21. März 2010 muss das BfArM die klinische Studie innerhalb von 30 Tagen nach Einreichung der Unterlagen unter Einbeziehung einer positiven Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission genehmigen.

Die Anforderungen an die durchzuführenden klinischen Prüfungen sind wesentlich niedriger und weniger detail-

liert als bei Arzneimitteln. Eine klinische Prüfung ist dabei ebenfalls eine geplante systematische Studie an Versuchspersonen, dient im Gegensatz zu Arzneimittelstudien jedoch nicht zum Nachweis der medizinischen Wirksamkeit des Medizinprodukts, sondern lediglich zur Feststellung seiner Sicherheit sowie der medizinischen und technischen Leistungsfähigkeit. Man unterscheidet im Allgemeinen auch nicht zwischen den Studienphasen I bis IV. Weitere Besonderheiten hängen mit der Beschaffenheit von Medizinprodukten zusammen, so ist z. B. eine Verblindung der Intervention häufig schwierig durchzuführen, da die Eingriffe häufig invasiv sind, weiterhin handelt es sich vielfach um Diagnostikstudien (GFR 2008a).

Nur für Produkte der Klasse III und für implantierbare Produkte müssen also klinische Daten vorgelegt werden, welche nicht nur aus der Literatur entnommen werden können, sondern mit eigenen klinischen Prüfungen erzeugt werden müssen.

Die Anforderungen dafür, wann klinische Studien für Medizinprodukte durchgeführt werden müssen, wurden in der jüngeren Vergangenheit jedoch verschärft, indem z. B. weitere Produkte in die Risikoklasse III aufgenommen wurden.

Insgesamt erwartet der GFR, dass durch weitere in Planung befindliche Klarstellungen und Erhöhung der Anforderungen an die Konformitätsprüfungen die Zahl der für das Inverkehrbringen wie auch für die Kostenerstattung zulasten der GKV von Medizinprodukten notwendigen klinischen Prüfungen zunehmen wird (GFR 2008a).

3. Bewertung des Regulierungsrahmens

Mit der Umsetzung der Vorschriften der GCP-Richtlinie in das Arzneimittelgesetz und die GCP-Verordnung wurde eine in großen Teilen neue Grundlage für die Planung, Genehmigung und Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland geschaffen. Der Umfang der an alle Beteiligten gestellten Anforderungen und die rechtliche wie inhaltliche Komplexität klinischer Prüfungen haben sich dabei nach Einschätzung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erhöht. Fortschritte der neuen Vorschriften sind aus Sicht des BMG u. a. die Verbesserung des Schutzes der Prüfungsteilnehmer, die Konkretisierung des Prüfauftrags an die Ethikkommissionen und an die zuständigen Behörden, die klare Zuweisung der Zuständigkeiten und Fristenregelungen bei der Antragsbeurteilung, die umfassende Information aller Beteiligten und die stringenten Anweisungen zur Überwachung von Nebenwirkungen (Schwerdtfeger 2005). Aufgrund der Klarstellungen erkennt Rossion (2005; für die Dt. Krebsgesellschaft) einen insgesamt reduzierten Aufwand für die Antragsteller. Anwendungsbeobachtungen und Therapieoptimierungsstudien ohne kommerziellen Sponsor seien aber durch die 12. und 14. AMG-Novelle erschwert, da nun für kommerzielle und nichtkommerzielle Studien dieselben Anforderungen gelten (Kölch et al. 2006).

Auch die Interviewpartner der vorliegenden Studie erkennen diese Verbesserungen an, viele Punkte seien z. B. im Vereinigten Königreich schlechter geregelt als in Deutschland. Die praktische Umsetzung lasse allerdings teilweise auch in Deutschland noch zu wünschen übrig.

Einer der Kritikpunkte bezieht sich auf den bürokratischen Aufwand. Seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle beklagen u. a. onkologische Forscher Erschwernisse durch einen erhöhten administrativen Aufwand, kaum von Ärzten abzudeckende Verantwortlichkeiten und mögliche persönliche haftungsrechtliche Konsequenzen (Rohde 2005, Interviews). Die Anforderungen seien selbst von großen Organisationen wie z. B. der Deutschen Krebsgesellschaft kaum mehr zu bewältigen, sodass als Sponsoren von klinischen Studien nur noch große Arzneimittelhersteller infrage kämen. Andererseits finden verschiedene Forschungsgruppen (z. B. die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie oder die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [AGO] Studiengruppe) über die Kooperation in größeren Verbänden und gemeinsam mit den Herstellern trotz des hohen Aufwands Möglichkeiten, Studien durchzuführen (Rohde 2005, Interviews). Der Aufwand sei allerdings immens und die Durchführung oder Beteiligung sei finanziell nicht attraktiv (AGO Studiengruppe et al. 2008).

Der Aufwand ergibt sich u. a. aus der Tatsache, dass unerwünschte Ereignisse in Studien immer noch an verschiedene Stellen gleichzeitig gemeldet werden müssen, vor allem an die Ethikkommissionen und die Arzneimittelbehörden (Interviews). Diesen Umstand hat auch schon die Bundesregierung in ihrem Bericht zur Beteiligung der Ethikkommissionen bei klinischen Prüfungen (Bundesregierung 2007) erkannt. Spezifisch für Deutschland ist laut einem Interviewpartner, dass jedes Prüfzentrum, das sich

neu an einer Studie beteiligt, an die Ethikkommissionen der anderen Zentren gemeldet werden muss, was teuer und aufwendig sei.

Trotz geklärter Zuständigkeiten sei zudem die Abstimmung mit weiteren Behörden problematisch und zeitraubend, ein Bedarf, der sich daraus ergibt, dass die behördliche Aufsicht zwischen Bund und Ländern verteilt ist: Für die Beantragung der Studie und Inspektionen ist der Bund zuständig, für die Anerkennung durch Ethikkommissionen und die Erlaubnis für einzelne Studienzentren und für die Herstellung der Substanzen aber die Bundesländer. Die Länder haben diese Aufgaben teilweise an untergeordnete Gebietskörperschaften weitergegeben (Baden-Württemberg z. B. an vier Regierungspräsidien, andere Bundesländer gar an die Gemeinden), die die Anforderungen teilweise unterschiedlich interpretieren (Interview).

Auch auf EU-Ebene erschwert die unterschiedliche Implementierung der GCP-Richtlinie die Durchführung klinischer Studien, an denen Zentren aus mehreren Mitgliedsländern beteiligt sind, da Prüfpläne über Staaten hinweg nicht immer einheitlich sein könnten und von Land zu Land teilweise Zusatzanforderungen gestellt würden.

Zudem wurden die Genehmigungsverfahren im Bereich der Strahlenschutz- und Röntgenverordnung z. T. noch als sehr langwierig eingeschätzt. Derartige Genehmigungen sind erforderlich, sofern während der Studie radiologische Verfahren zur Diagnostik (z. B. Röntgenuntersuchungen) oder zur Therapie (z. B. Bestrahlung bei Krebs) vorgesehen sind. Nachdem im Jahr 2002 die Zuständigkeit für derartige Genehmigungsverfahren dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) übertragen worden war, kam es in der Anfangszeit zu erheblichen Verzögerungen. Diese konnten in der Zwischenzeit etwas verkürzt werden, trotzdem leidet das BfS noch unter Personalmangel, was zu langen Bearbeitungszeiten führt (Interviews).

Die derzeit vorhandenen 52 Ethikkommissionen (davon allein drei an der Berliner Charité), die mit klinischen Studien befasst sind, agieren nach Landesrecht und stellen deshalb teilweise unterschiedliche Anforderungen an die Studienzentren. Die Auswirkungen werden von den Experten unterschiedlich bewertet: Sie berichteten teilweise davon, keine Schwierigkeiten damit zu haben, andererseits wurde die unterschiedliche Praxis der Ethikkommissionen auf Landes- wie auch auf europäischer Ebene als problematisch bezeichnet.

Das Prinzip seit der 12. AMG-Novelle, dass auch bei multizentrischen Studien nur noch eine – die federführende – Ethikkommission ein Votum abgeben muss, werde prinzipiell zwar anerkannt. Trotz ihres beschränkten Prüfauftrags richteten aber teilweise auch die nicht federführenden Ethikkommissionen noch Stellungnahmen mit Forderungen hinsichtlich des Prüfplans auch direkt an den Studienorganisator und bewerteten Meldungen über Nebenwirkungen auch aus anderen Zentren, anstatt sich nur mit der lokalen Umsetzung an ihrem Studienzentrum zu befassen, was einen enormen Aufwand für den Sponsor bedeute (Interviews).

Den Experten entsprechend sollten auch Gebührenaspekte überdacht werden: „Das geht bei einigen Ethikkommissionen bis in die Tausende“, was insbesondere bei nichtkommerziellen klinischen Studien (mit öffentlichen Forschungseinrichtungen als Sponsoren) und für kleinere Firmen ein Hindernis darstellen kann. Verdachtsfälle schwerer Nebenwirkungen müssten an die Ethikkommissionen aller beteiligten Zentren gemeldet werden, die für die Bearbeitung eine Gebühr von 50 Euro verlangen könnten. Vor allem hinsichtlich der Gebühren ist die Einstufung in kommerzielle vs. nichtkommerzielle Studien bedeutsam, da für Letztere Gebührenbefreiungen möglich sind. Die Grenzziehung sei aufgrund mangelhaft definierter Kriterien jedoch oft schwierig (Interview).

Klinische Studien mit Einsatz bildgebender oder sonstiger radiologischer Verfahren benötigen eine Genehmigung nach der Strahlenschutz- und Röntgenverordnung. Die Zuständigkeit dafür wurde 2002 dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) übertragen, was in der Anfangszeit zu erheblichen Verzögerungen führte, die in der Zwischenzeit jedoch etwas verkürzt werden konnten (Task Force „Pharma“ 2005). Weiterhin besteht hier jedoch eine Engstelle, welche die befragten Experten auf Personalmangel beim BfS zurückführen. Diese Studien wurden von einem Interviewpartner gar als in Deutschland undurchführbar bezeichnet.

Zu den originären Aufgaben des Sponsors zählt der Abschluss einer „angemessenen“ Probanden-/Patientenversicherung. Laut AMG muss der Sponsor eine Versicherung in Höhe von 500 000 Euro für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit nachweisen, die die studienbedingten Risiken der Prüfungsteilnehmer abdeckt. Der Abschluss der Versicherung stellt vor allem für klinische Prüfungen mit hohen Patientenzahlen einen enormen Budgetposten dar. Dies gilt insbesondere für multinationale klinische Prüfungen, da unter Umständen für einzelne Länder eine separate Versicherung nach nationalem Recht abgeschlossen werden muss (Benninger-Döring/Boos 2006). Ein Interviewpartner bezweifelte, dass die trotz allem nach oben begrenzte Versicherungssumme bei großen Schadensfällen ausreiche, um allen berechtigten Ansprüchen zu genügen.

Als Gesetzeslücke wird von vielen Experten die in Deutschland nichtverpflichtende Registrierung von Studien genannt, die zur Wahrung der Transparenz der Ergebnisse, insbesondere der Information auch über ungünstig verlaufene Prüfungen, und für einen öffentlichen Zugang zu Studienergebnissen aus ethischer Verpflichtung gegenüber den Probanden, die dafür ihre Daten zur Verfügung gestellt hätten, erforderlich sei. Aus der Perspektive der industriellen Sponsoren wird teilweise der Nutzen in Relation zum Aufwand infrage gestellt. Auch Wissenschaftler klagen über den Zeitaufwand, welcher für die Meldung einer Studie erforderlich ist, andererseits ist dies oft auch Voraussetzung dafür, die Studienergebnisse in einer wissenschaftlichen Zeitschrift publizieren zu können.

Eine weitere in einem Interview genannte Problematik sei die nicht eindeutige Abgrenzung von Arzneimitteln (mit

verpflichtender klinischer Prüfung) von Medizinprodukten oder Nahrungsergänzungsprodukten, für die geringere Anforderungen für die Marktzulassung gelten. Es sei oft neu zu definieren, unter welches Regime ein neues Produkt falle, was für Hersteller und Behörden zu einer gewissen Rechtsunsicherheit führe.

In der Folge der von verschiedenen nationalen Behörden bewilligten TeGenero-Studie (Kap. III.3.4) bemängeln einige Kritiker eine fehlende Kontrolle der Arbeit der Behörden selbst. Interessenkonflikte der Behördenmitarbeiter und ein hoher Druck zur Beschleunigung der Begutachtung könnten zu vermeidbaren Risiken für die Probanden führen (Feuerlein 2007).

III. Deutschland als Standort für klinische Forschung

Die klinische Forschung stellt einen wichtigen Standortfaktor für die deutsche Wirtschaft dar, wird aber von unterschiedlichen Seiten kritisiert. Die Kritik bezieht sich unter anderem auf eine mangelnde Ressourcenausstattung, auf unzureichende Steuerungsmöglichkeiten, vor allem aber auf den mangelnden Transfer von Ergebnissen der Grundlagenforschung in klinische Studien und die geringe Umsetzung des aktuellen Wissensstandes in Prävention, Diagnostik und Therapie unter Alltagsbedingungen (u. a. Bartens 2005). Auf der anderen Seite zeigen die Bemühungen um eine effiziente und effektivere Forschungsförderung Wirkung: Zumindest in der präklinischen Forschung konnte Deutschland seine Aktivitäten von 1995 bis 2005 nahezu verdoppeln (TAB 2007). In der klinischen Forschung war für den gleichen Zeitraum jedoch keine Steigerung feststellbar (TAB 2007). Das folgende Kapitel stellt die seitherige Entwicklung und den Status quo der klinischen Forschung in Deutschland dar und skizziert positive und negative Entwicklungen für die jüngere Zeit.

1. Ausgangssituation und generelle Herausforderungen der klinischen Forschung in Deutschland

Die Situation der klinischen Forschung in Deutschland wird vielfach kritisiert. Die Kritik stammt aus der Wissenschaft (Schrappe/Scriba 2006; Siewert/Niethammer 2002), aus der pharmazeutischen und medizintechnischen Industrie (Götte/Wehrauch 2004; VFA 2003), aus Hochschul- und forschungspolitischen Gremien (AWMF 2008; DFG 1999), aus beratenden Institutionen (BCG 2006; Gaisser et al. 2005; Gaisser/Nusser 2006; GFR 2007; Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2005; Task Force „Pharma“ 2005; WR 2004), aus der Hochschul- und Gesundheitspolitik (BMBF et al. 2004; European Commission 2003) sowie aus Patientenverbänden und der Öffentlichkeit (Bartens 2005).

Schrappe/Scriba (2006) haben die Kritikpunkte unter der Übersicht „Strukturkrise der klinischen Forschung in Deutschland“ gebündelt und wie folgt zusammengefasst:

- mangelnde Ressourcenausstattung (Input),
- mangelnde Steuerungsmöglichkeiten,

- mangelnder Forschungsoutput⁴,
- mangelnder Transfer von Ergebnissen der Grundlagenforschung in klinische Studien,
- mangelnde Umsetzung des aktuellen Wissensstandes unter Alltagsbedingungen.

Als Gründe hierfür werden aufgeführt (DFG 1999; GFR 2008b; Götte/Weihrauch 2004; WR 2004; Schrappe/Scriba 2006):

- generell unzureichende Finanzierung der Universitätsmedizin;
- fehlende Overheadfinanzierung für Drittmittelprojekte;
- keine ausreichende Schwerpunktbildung in der klinischen Forschung;
- mangelnde Institutionalisierung der klinischen Forschung;
- zunehmende Bürokratisierung, z. B. Anträge bei mehreren Ethikkommissionen und juristische Implikationen, die sich aus der 12. und 14. Novelle des AMG ergeben;
- mangelhafte Organisationsstrukturen vor allem hinsichtlich der gleichzeitigen Bewältigung der Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung;

⁴ Im Vergleich von Publikationen in den renommierten Zeitschriften „Nature“, „Cell“ und „Science“ pro eingesetzter 1 Mrd. Euro öffentlicher Forschungsmittel kamen 1999 15 Veröffentlichungen aus Deutschland, 19 aus Großbritannien und 54 aus den USA (Schrappe/Scriba 2006).

- Defizite in der Ausbildung in der Forschungsmethodik in Studium und Weiterbildung;
- ungenügende Leistungsorientierung in der Ressourcenverteilung an Universitäten, Fakultäten und innerhalb der Fakultäten;
- die Habilitation als Voraussetzung für die Ausübung einer Chefarztfunktion;
- Unzufriedenheit von Ärztinnen und Ärzten und damit verbundene Abwanderung ins Ausland.

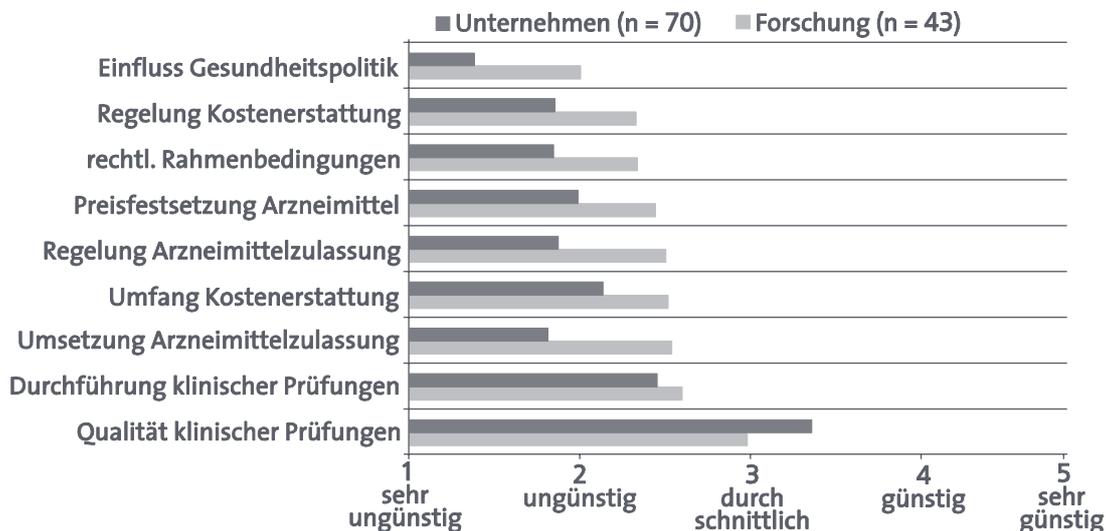
In einer Standortanalyse für die Arzneimittelentwicklung in Deutschland wurden die Bedingungen für klinische Forschung mit anderen Rahmenbedingungen verglichen (Abb. 2). Wie die anderen Faktoren wurden die Rahmenbedingungen für die Durchführung klinischer Prüfungen als ungünstig bis durchschnittlich betrachtet. Die Qualität klinischer Prüfungen in Deutschland wurde als einziger betrachteter Faktor als durchschnittlich bis günstig eingeschätzt, was auch als Resultat der Maßnahmen zur Förderung der Forschungsinfrastruktur seit den 1990er Jahren gewertet wurde.

Die Kosten der klinischen Forschung in Deutschland waren in der Vergangenheit im europäischen Vergleich niedrig (Abb. 3).

Unter globaler Perspektive wird jedoch eine Abwanderung der klinischen Forschung in aufstrebende Staaten wie zum Beispiel China beklagt, die auf geringere Kosten für die Studiendurchführung, aber auch auf wachsende Absatzmärkte und schwächere Kontrollen in den Zielländern zurückgeführt wird (Cooper 2008; Kong 2007).

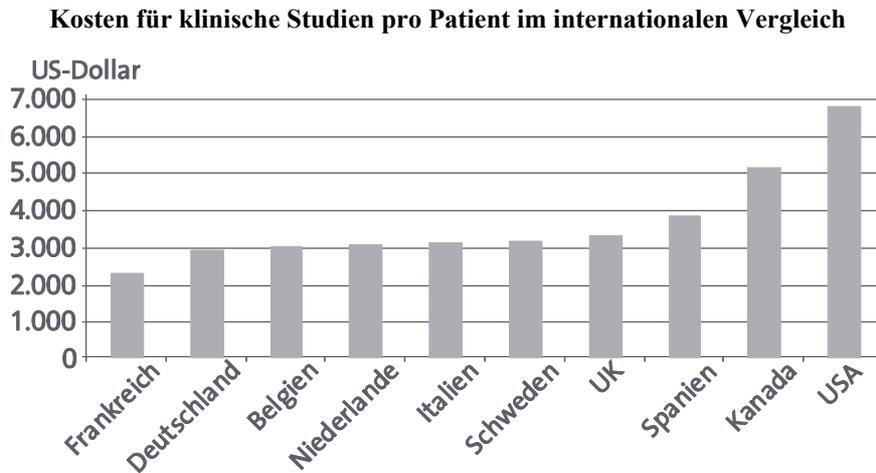
Abbildung 2

Gesundheitssystemspezifische Rahmenbedingungen aus Sicht von Forschungseinrichtungen und Unternehmen (Mittelwerte)



Quelle: Gaisser et al. 2005

Abbildung 3



Quelle: Charles River Associates 2004, basierend auf Fast Track Systems, Inc., September 2002

Für einen Teil der genannten Problemstellungen wurden bereits konkrete Maßnahmen initiiert, die im nächsten Teilkapitel beschrieben werden.

2. Jüngere Entwicklungen und Initiativen zur Stärkung der klinischen Forschung

Auf die genannten Kritikpunkte und Herausforderungen haben die Bundesregierung und andere Organisationen in den vergangenen Jahren mit einem Bündel von Maßnahmen reagiert.

Verschiedene ministerielle Arbeitskreise haben sich in den letzten Jahren mit den Rahmenbedingungen für die Entwicklung neuer biomedizinischer Behandlungsverfahren befasst und dabei auch die klinische Forschung betrachtet, insbesondere die „Task Force zur Verbesserung der Standortbedingungen für die pharmazeutische Industrie“ (Task Force „Pharma“ 2005) des BMG und der „Interministerielle Arbeitskreis für regulatorische Fragen der Biomedizin und der Bioethik“. Der GFR des BMBF hat 2007 seine Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung vorgestellt, welche ebenfalls Empfehlungen zur klinischen Forschung enthält.

Im zweiten Bericht und Aktionsplan der vom BMG eingerichteten Task Force „Pharma“ werden fünf Themenfelder identifiziert, in denen Maßnahmen zur Stärkung der klinischen Forschung initiiert werden sollen (Task Force „Pharma“ 2005). Diese sind:

- Finanzierung des Versorgungsanteils in klinischen Studien;
- Registrierung klinischer Studien;
- Förderung klinischer Studien;
- Koordinierung klinischer Studien in Europa;
- Etablierung der evidenzbasierten Medizin.

Auf legislativer Ebene sollte die Umsetzung der Richtlinie über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei

der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Richtlinie; 2001/20/EC) die Vorschriften international weiter vereinheitlichen. Die Umsetzung in Deutschland erfolgte im Rahmen der 12. Novelle des AMG im Jahr 2004. Regelungen etwa hinsichtlich der bei den Ethikkommissionen und den Zulassungsbehörden einzureichenden Anträge auf klinische Prüfungen und der nichtkommerziellen, d. h. der im Wesentlichen an Universitätsklinika durchgeführten klinischen Studien (Schwerdtfeger 2005) wurden erlassen. Für die spezifischen Problemstellungen von nichtkommerziellen klinischen Studien wurde eine separate TAB-Studie in Auftrag gegeben. Ergebnisse hierzu sind im Frühjahr 2010 zu erwarten.

Gesetzgeberisch geregelt ist inzwischen u. a., dass die Kosten für die Versorgung von Studienteilnehmern durch die Krankenkassen übernommen werden, während sie früher in der Regel durch den Auftraggeber der klinischen Prüfung (den „Sponsor“) getragen werden mussten.

2.1 Förderung klinischer Forschung in Deutschland

Bereits seit 1988 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft Klinische Forschergruppen (KFG) an den Hochschulen (WR 2004).

Das BMBF unterstützt den Aufbau der Forschungsinfrastruktur und die Aus- und Weiterbildung in klinischer Forschung im Rahmen folgender Programme:

- Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS; Förderzeitraum: 1998 bis 2011)
- Interdisziplinäre Zentren für Klinische Forschung (IZKF; 1996 bis 2011): neue Strukturen und Formen des Forschungsmanagements in klinischen Forschungsbereichen
- Integration insbesondere der KKS und der IZKF innerhalb der Hightech-Strategie (2007 bis 2011)

- Krankheitsspezifische Kompetenznetze (ab 1999)
- Programm „Wissenschaftsinitiierte klinische Studien/ Systematische Reviews“ (gemeinsam mit der DFG, 2005 bis 2012)
- Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (IFB; 1. Ausschreibung im Jahr 2006, 2. Ausschreibung 2008)
- Deutsches Register Klinischer Studien (2007 bis 2011)
- Aufbau der medizinischen Forschung in den neuen Bundesländern (1991 bis 2008), u. a. mit dem Programm zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit der klinischen Forschung an den medizinischen Fakultäten der neuen Bundesländer (NBL-KF) ab 1999
- Anteilige Förderung von klinischen Studien im Rahmen des Förderwettbewerbs „BioPharma – Der Strategiewettbewerb für die Medizin der Zukunft“ (2008 bis 2013)⁵

Besonders hervorzuheben sind die vom BMBF initiierten Fördermaßnahmen zum Aufbau einer entsprechenden Infrastruktur: Um die Qualität und die Zahl multizentrischer klinischer Studien in Deutschland durch eine Verbesserung der Forschungsinfrastruktur zu erhöhen, fördert das BMBF seit 1998 den Aufbau von Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS). Als zentrale Dienstleistungseinrichtungen an Hochschulen unterstützen die KKS Ärzte bei der Durchführung klinischer Studien. Sie ermöglichen sowohl die Konzeption als auch die effiziente Durchführung innovativer und multizentrischer klinischer Studien auf international anerkanntem Qualitätsniveau. Neben den von der pharmazeutischen und technischen Industrie initiierten Studien werden auch Studien unterstützt, die sich unmittelbar aus der Arbeit der medizinischen Fakultäten ergeben (nichtkommerzielle klinische Studien). Bis Ende 2006 wurden im Rahmen des Gesundheitsforschungsprogramms zwölf KKS an den Hochschulen in Berlin, Dresden, Düsseldorf, Freiburg, Halle, Heidelberg, Köln, Leipzig, Mainz, Marburg, Münster und Tübingen mit rund 30 Mio. Euro gefördert, im Anschluss daran vier weitere. Aktuell sind 13 KKS feste Mitglieder im BMBF-geförderten KKS-Netzwerk, drei sind assoziierte Mitglieder. Mindestens eines der Zentren (Tübingen-Ulm), welche die Anschubfinanzierung bekommen hatten, ist inzwischen aus diesem Verbund ausgetreten, um eine selbstständig wirtschaftende „Clinical Research Organisation“ (CRO) zu werden.

Die Forschungs Kooperation wird zudem mit dem „Pädiatrischen Netzwerk zur Arzneimittelentwicklung und -prüfung bei Kindern und Jugendlichen an KKS“ sowie dem „Studiennetzwerk Chirurgie“ vom Bund unterstützt. Die Förderung von Kompetenznetzen in der Medizin ist mit

⁵ Klinische Studien können im Rahmen des BioPharma-Wettbewerbs allerdings nur eingebettet in ein umfassendes Konzept, das weite Bereiche der Pharmawertschöpfungskette abdeckt, anteilig gefördert werden, wenn sie nicht nur der Zulassung eines neuen Produkts, sondern übergreifenden methodischen Fragestellungen dienen (BMBF 2007).

500 Mio. Euro über die kommenden zwölf Jahre geplant, was im internationalen Vergleich allerdings keine sehr hohe Summe ist (Interviews). Auch die existierende Förderung auf Projektebene wird teilweise als zu gering bemängelt, und zwar selbst in Feldern wie der Onkologie, in denen Deutschland international eine gute Position zugeschrieben wird, insbesondere aber im Bereich der anderen großen Volkskrankheiten (Interviews).

Weitere förderliche Rahmenbedingungen sind das Nationale Genomforschungsnetz und die Förderprogramme im Bereich der Biotechnologie und der Gesundheitsforschung, welche potenziell positive Ausstrahleffekte auf die klinische Forschung haben können.

2.2 Förderung klinischer Forschung in Europa

Auch auf europäischer Ebene wird die klinische Forschung gefördert, insbesondere in Bereichen, wo die kommerzielle klinische Forschung als unzulänglich erachtet wird, etwa bei Arzneimittelstudien für Kinder (Gilbert 2006). Kooperationen zwischen öffentlichen Förderern und der Industrie sind ebenfalls bereits etabliert: z. B. existiert die „Innovative Medicines Initiative“ (IMI) als Public Private Partnership zwischen der pharmazeutischen Industrie und der Europäischen Union (http://imi.europa.eu/index_en.html). Diese hat folgende drei Herausforderungen identifiziert, um „bottlenecks“ im Entwicklungsprozess von pharmazeutischen Produkten zu überwinden:

- Industrie: Unzureichende Investitionen im FuE-Bereich
- Wissenschaft: technologische Komplexität
- auf europäischer Ebene: fragmentierte Forschung in Europa mit der Tendenz zur Abwanderung

Umfangreiche Förderungen existieren im 7. Forschungsrahmenprogramm und im „Competitiveness and Innovation Programme“ (CIP) (Gilbert 2006).

Einen wichtigen Schwerpunkt der EU-Forschungsförderung stellt die translationale Forschung dar (Kap. I): Die Europäische Union will in diesem Bereich innerhalb der nächsten sechs Jahre ca. 6 Mrd. Euro an Fördermitteln vergeben; der britische National Health Service (NHS) fördert diesen Schwerpunkt mit rund 450 Mio. Pfund für fünf Jahre (Travis 2007). Auch die National Institutes of Health (NIH) der USA bauen diesen Bereich massiv aus, so sollen 60 Zentren bis 2012 rund 550 Mio. US-Dollar erhalten (OSC 2008; Travis 2007).

3. Ergebnisse der Entwicklungen und aktueller Stand

3.1 Quantitative Entwicklung klinischer Studien

Im allgemeinen Verständnis steigt der Bedarf nach klinischer Forschung, da immer mehr Substanzen geprüft werden müssen, um ein neues Präparat erfolgreich auf den Markt zu bekommen, und da Strategien zur Vorauswahl mittels Computeranalysen („In-silico-Strategien“) sich

bisher als nicht so erfolgreich wie erhofft erwiesen haben (Interview). Eine generelle Steigerung der Studienzahlen ist also zu erwarten.

Die Entwicklung der klinischen Forschung muss jedoch nach den Studienphasen getrennt betrachtet werden. Wegen des großen Aufwands und der Bedeutung für die Marktzulassung neuer Arzneimittel kommt der Phase III besondere Bedeutung zu.

Zwischen 1995 und 2005 war in Deutschland ein Anstieg der präklinischen Forschung in absoluten Zahlen und im Vergleich zu anderen Ländern zu beobachten, gleichzeitig jedoch nur eine minimale Zunahme der klinischen Forschung (Phasen I bis III), wobei hier der relative Anteil Deutschlands gegenüber anderen Ländern sogar abnahm (Gaisser et al. 2005; Nusser/Tischendorf 2008). In der klinischen Entwicklung (Phasen I bis III) spielte Deutschland als Standort somit eine weniger wichtige Rolle (Platz 4 nach USA, UK und Japan) als in der präklinischen Forschung (Platz 3 nach USA und UK). Je nach Indikationsgebiet schwankte der Anteil Deutschlands 2004/2005 im Bereich der klinischen Phasen I bis III zwischen 5,3 Prozent (Atmungssystem) und 10,7 Prozent (Haut und Unterhaut) (TAB 2007).

Tabelle 5 zeigt die Entwicklung der Anträge auf Bewilligung klinischer Studien bei den beiden zuständigen Bundesoberbehörden im Verlauf der vergangenen Jahre. Auch nach Zahlen der EudraCT-Datenbank, in der bei der EMA alle in der EU angemeldeten klinischen Studien registriert werden, hat Deutschland nach einem Wachstum in den Jahren 2004 bis 2006 im Jahr 2007 mehr klinische Studien angemeldet als Großbritannien (Steffen 2008). Eine Analyse der (US-amerikanischen) Datenbank „clinicaltrials.gov“ ergibt ein ähnliches Bild (Tab. 6).

Die Analyse belegt eine starke Zunahme der klinischen Forschung in Deutschland zwischen 2004 und 2008 über alle Studienphasen hinweg. Alle Länder haben ein starkes Wachstum in Phase I erzielt, das in Deutschland besser als in den USA, in UK und Frankreich jedoch noch stärker war. In Phase II konnte Deutschland die höchste Zuwachsrate (Faktor 8) erzielen.

Die Zahl der besonders relevanten Studien in Phase III hat sich für Deutschland innerhalb der vergangenen vier Jahre verfünffacht (wie auch in Frankreich), während sie im Vereinigten Königreich nur um den Faktor 3 und in den USA um den Faktor 2 gestiegen ist. Die Differenz zwischen Phase II und Phase III ist in Deutschland relativ gering, was anzeigt, dass die Überführung von Wirkstoffen aus Phase II in Studien der Phase III gut gelingt. In allen Ländern mit Ausnahme der USA wächst die Zahl der Studien zwischen Phase I und III an. Der „Trichterfunktion“ der Arzneimittelentwicklung entsprechend, die mit vielen Wirkstoffen in den frühen Phasen beginnt, von welchen über die Stufen hinweg immer mehr ausgesiebt werden müssen, wäre zu erwarten, dass auch die Studienzahl über die Phasen hinweg abnimmt (wobei Anwendungsbeobachtungen in Phase IV aufgrund anderer Vorschriften teilweise eine Sonderrolle einnehmen). Der „Trichterfunktion“ entsprechen nur die Zahlen in den USA (Abnahme zwischen den Phasen II u. III), was auf unterschiedliches Verhalten bei der Registrierung der Studien, auf die Asynchronität der Forschungsphasen (Veränderung der Schwerpunkte von Phase I hin zu Phase III) oder sogar auf eine teilweise Verlagerung der Phase-III-Studien aus den USA hin nach Europa zurückgeführt werden könnte. Mit den vorliegenden Daten kann diese Frage nicht geklärt werden.

Tabelle 5

Anträge auf klinische Prüfung 2004 bis 2008 bei PEI und BfArM

Antragsjahr	PEI	BfArM	gesamt
Anträge 2005	155	1 091	1 246
Anträge 2006	183	1 247	1 430
Anträge 2007	210	1 181	1 391
Anträge 2008	214	1 124	1 338
Summe	787	4 911	5 698

Quelle: www.pei.de/cln_108/nn_163030/DE/infos/pu/02-klinische-pruefung/klin-pruef-statistik/klin-pruef-statistik-inhalt.html#doc158036bodyText2; www.bfarm.de/cln_030/nn_1198732/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klinPr/news/5000_Genehmigungsantraege.html_nnn=true

Tabelle 6

Anzahl aktiver klinischer Studien in Deutschland und Vergleichsländern

Land	Phase	Anzahl klinischer Studien		Zunahme (Faktor)
		2004	2008	
Deutschland	I	10	136	14
	II	63	489	8
	III	125	604	5
	IV	14	22	18
	<i>gesamt</i>	<i>212</i>	<i>1 481</i>	<i>7</i>
Vereinigtes Königreich	I	7	147	21
	II	72	367	5
	III	124	420	3
	IV	13	165	13
	<i>gesamt</i>	<i>216</i>	<i>1 099</i>	<i>5</i>
Frankreich	I	5	123	25
	II	71	421	6
	III	123	576	5
	IV	9	205	23
	<i>gesamt</i>	<i>208</i>	<i>1 325</i>	<i>6</i>
USA	I	487	2 767	6
	II	1 122	4 565	4
	III	861	1 894	2
	IV	168	1 210	7
	<i>gesamt</i>	<i>2 638</i>	<i>10 436</i>	<i>4</i>

aktiv rekrutierende Studien

Quelle: eigene Zusammenstellung auf Basis von www.clinicaltrials.gov

3.2 Forschungsinfrastruktur

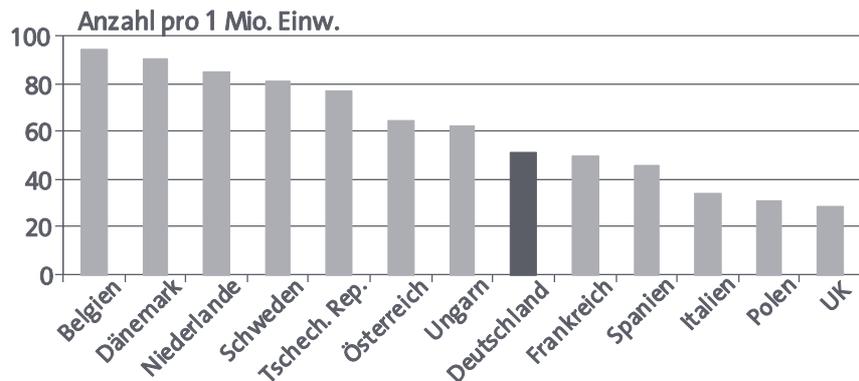
Wenn man zusätzlich zur reinen Studienzahl die Zahl der Einrichtungen betrachtet, welche klinische Studien durchführen, stellt sich die Durchführung klinischer Studien zu pharmazeutischen Wirkstoffen in Deutschland folgendermaßen dar: Nach den USA lag Deutschland mit etwa 4 200 Einrichtungen, die 2007 an klinischen Prüfungen beteiligt waren, an zweiter Stelle, allerdings betrug der weltweite Anteil der Einrichtungen in Deutschland lediglich 5,7 Prozent (USA: 48,7 Prozent; Thiers et al. 2008). Die Zahl der Einrichtungen wuchs im Mittel der Jahre 2002 bis 2007 um knapp 12 Prozent, während sie in den wichtigsten europäischen Vergleichsländern wie auch in den USA sank. Hinsichtlich der aktuell durchgeführten klinischen Prüfungen bezogen auf die Bevölkerungsdichte nahm Deutschland 2007 allerdings mit 51,2 Prozent laufenden Studien pro 1 Mio. Einwohner unter den europäischen Ländern nur den achten Platz ein (mit deut-

lichem Abstand zu den USA, Belgien, Kanada, Dänemark, den Niederlanden, Schweden und der Tschechischen Republik, etwa gleichauf mit Frankreich, aber deutlich vor dem Vereinigten Königreich (Abb. 4).

Tabelle 7 stellt eine Rangliste der Länder auf, in denen die meisten klinischen Studien für Arzneimittel durchgeführt werden. Die USA stellen mit über 36 000 weltweit etwa die Hälfte der aktiven Studienzentren, in der Tendenz aber mit einem Rückgang von -6,5 Prozent im Mittel der letzten Jahre. Die „Kapazität“ ist das zahlenmäßige Verhältnis von Zentren im Land, welche sich an großen Studien (Studien mit mehr als 20 beteiligten Zentren) beteiligen, zur Anzahl von großen Studien in dem Land und drückt damit aus, wie stark ein Land in großen internationalen Studien involviert ist. An großen Studien nehmen im Mittel 43,7 Zentren aus den USA teil, gefolgt von Deutschland, das in großen Studien im Mittel 11 der beteiligten Zentren stellt.

Abbildung 4

Anzahl aktiver klinischer Studien in Europa pro 1 Million Einwohner 2007



Quelle: eigene Darstellung nach Thiers et al. 2008, basierend auf www.clinicaltrials.gov; Stand 12. April 2007

Tabelle 7

Trends in der Durchführung von pharmazeutischen klinischen Erprobungen

Rang	Land	Anzahl Zentren	Anteil Zentren (%)	Wachstum Zentren (%)	Kapazität	Dichte von Studien
1	USA	36 281	48,7	-6,5	43,7	120,3
2	Deutschland	4 214	5,7	11,7	10,9	51,2
3	Frankreich	3 226	4,3	-4,0	9,6	50,3
4	Kanada	3 032	4,1	-12,0	8,6	92,2
5	Spanien	2 076	2,8	14,9	6,8	46,4
6	Italien	2 039	2,7	8,1	6,7	34,6
7	Japan	2 002	2,7	10,3	33,4	15,7
8	Vereinigtes Königreich	1 753	2,4	-9,9	7,6	29,1
9	Niederlande	1 394	1,9	2,1	6,8	85,0
10	Polen	1 176	1,6	17,2	5,3	30,9
11	Australien	1 131	1,5	8,1	5,4	54,4
12	Russland	1 084	1,5	33,0	5,8	7,7
13	Belgien	986	1,3	-9,4	5,2	94,8
14	Tschech. Rep.	799	1,1	24,6	4,5	77,6
15	Argentinien	757	1,0	26,9	4,8	19,0
16	Indien	757	1,0	19,6	5,8	0,7
17	Brasilien	754	1,0	16,0	5,1	4,0
18	Schweden	739	1,0	-8,6	5,1	81,0
19	Mexiko	683	0,9	22,1	4,0	6,2
20	Ungarn	622	0,8	22,2	4,1	62,5
21	Südafrika	553	0,7	5,5	4,3	11,9
22	Österreich	540	0,7	9,6	3,8	65,1
23	China	533	0,7	47,0	5,3	0,4
24	Dänemark	492	0,7	9,2	4,4	90,3
25	Südkorea	466	0,6	17,9	3,4	9,5

Studien zu kleinen Molekülen, Adjuvantien, Biologika und Impfstoffen

Wachstum: mittlere relative jährliche Wachstumsrate in der Zahl aktiver Studienzentren; Kapazität: Anzahl von Zentren im Land mit großen Studien/ Anzahl von großen Studien im Land; Dichte: Anzahl der Erprobungen pro 1 Million Einwohner des Landes

Quelle: Thiers et al. 2008 basierend auf www.clinicaltrials.gov; Stand 12. April 2007

Hinsichtlich der Anzahl aktiver Zentren liegt Deutschland seiner Größe entsprechend innerhalb von Europa auf dem 1. Platz, allerdings noch weit hinter den USA. Mit 11,7 Prozent Wachstum liegt Deutschland vor den meisten anderen Ländern, die traditionell viel klinische Forschung betreiben. Das Vereinigte Königreich, Frankreich, Schweden, Schweiz und die USA haben einen Rückgang in der Zahl der Zentren zu verzeichnen. Spanien, Portugal, vor allem aber aufstrebende Länder in Osteuropa, Indien und insbesondere China haben teils starke Wachstumsraten, allerdings von sehr niedrigen Ausgangswerten aus, sodass auch ein Zuwachs von wenigen Zentren pro Jahr zu hohen Wachstumsraten führt.

Die Kapazität als prozentuale Beteiligung von Zentren aus dem jeweiligen Land an großen internationalen Studien macht sowohl eine Aussage darüber, wie relevant ein Land aus Sicht der Sponsoren für klinische Erprobungen ist (v. a. wegen der Größe des Marktes für das zu prüfende Produkt), als auch darüber, wie leicht sich Zentren an internationalen Studien beteiligen können. Im nationalen und internationalen Wettbewerb konkurrieren die Zentren um die Beteiligung an ausgeschriebenen Studien. Dabei herrscht ein hoher Zeitdruck, da ein verzögerter Beginn von Studien letztlich bedeutet, dass ein Produkt später auf den Markt kommt und über seine Lebenszeit hinweg weniger Umsatz generieren kann. Dauern die Formalitäten zur Versicherung, ethischen Begutachtung etc. zu lange, wird das betroffene Zentrum nicht in die Studie aufgenommen. Um den formalen Aufwand möglichst gering zu halten, bevorzugen es die Sponsoren zudem, möglichst viele Zentren in einem Land einzubeziehen. In Phase II seien mindestens zwei Zentren pro Land und in Phase III mindestens fünf erforderlich, damit sich der Aufwand für das Genehmigungsverfahren und die Durchführung lohne (Interview).

Mit einem Wert von 10,9 Prozent der Zentren, die sich an großen Studien beteiligen, scheinen die Voraussetzungen in Deutschland gut zu sein. Bessere Werte haben nur die weltweit größten Arzneimittelmärkte USA und Japan. Mit Deutschland vergleichbar sind Frankreich, Kanada, etwas geringer das Vereinigte Königreich und die Niederlande, deutlich geringer etwa Schweden, Indien und China.

Die KKS als wichtigstes öffentlich gefördertes Instrument zur Verbesserung der Infrastruktur haben aus Sicht des WR (2007b) teilweise noch Defizite in der Ausstattung mit qualifiziertem Personal, bei der Einheitlichkeit der Strukturen und Organisationsformen, der Verknüpfung untereinander und mit den anderen Strukturen klinischer Forschung in Deutschland, der Anbindung an ihre Universitätsklinik sowie der regionalen Schwerpunktbildung nach besonderen vorhandenen Fachkompetenzen (Interviews). Sie sind teilweise zu sehr auf wissenschaftsgetriebene und zu wenig auf kommerzielle klinische Studien ausgerichtet. Als Modell für die Weiterführung der KKS nach Auslaufen der Bundesförderung sieht der WR die Gründung von GmbHS und Public Private Partnerships mit kommerziellen Unternehmen, wobei auf die grundsätzliche Unabhängigkeit der KKS zu achten sei

(WR 2007b). Diese Entwicklung ist inzwischen auch teilweise eingetreten, wobei einzelne frühere KKS auch aus dem Netzwerk der KKS ausgetreten sind, um ihr Profil als professionelle CRO mit höchsten Qualitätsstandards zu dokumentieren. Sie agieren jetzt losgelöst von ihrem ursprünglichen Universitätsklinikum und können kommerzielle Leistungen auf hohem Niveau anbieten (Interview).

Zur besseren Integration von Forschung und klinischer Versorgung empfiehlt der WR (2007a) den Universitätsklinik, sogenannte „Profizentren“ einzurichten, welche als Organisationsverbände verstanden werden, die quer zur Departmentebene teildisziplin- bzw. themenbezogene Kompetenzen bündeln und die auch über die Fakultät/das Klinikum und teilweise über die Universität hinaus aktiv sein könnten. Einen Schwerpunkt solle dabei die Integration von Forschung und klinischer Versorgung bilden.

In der Fördermaßnahme des BMBF „Förderung von integrierten Forschungs- und Behandlungszentren“ (IFB) werden derartige Strukturen bereits gefördert, bisher allerdings erst drei an der Zahl, die mit jeweils bis zu 25 Mio. Euro über fünf Jahre und anschließender Verlängerungsoption gefördert werden. Eine zweite Phase für die Einreichung von Projektskizzen läuft bis Ende 2009.

3.3 Aus-, Weiter- und Fortbildung klinischer Forscher

Zwar stellt die Industrie fest, dass Kliniken in Deutschland international in dem Ruf stünden, für klinische Studien besonders zuverlässige Behandlungsdaten zu liefern. Deshalb habe Deutschland als Standort für klinische Pharmaforschung für die Unternehmen in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, während die Zahl industrieeinitiiert klinischer Studien in einigen Nachbarländern rückläufig sei (VFA 2008; Interview). Trotzdem hält sie die Ausbildung des Studienpersonals weiterhin für nicht zufriedenstellend.

Die Durchführung von klinischen Studien auf internationalem Niveau erfordert ein hohes Maß an Professionalität bei Studienleitern, Prüfarzten, Pflegepersonal („study nurses“) und medizinischen Dokumentationskräften. Dennoch gibt es in Deutschland, von wenigen Ausnahmen abgesehen, keine ausgearbeiteten, geschweige denn institutionalisierten Ausbildungsprogramme für die an der Durchführung von klinischen Studien beteiligten Professionen.

Die forschungsbezogene Ausbildung erfolgt auch in der Medizin bisher vorrangig mit dem Ziel der Promotion und Habilitation und damit innerhalb der Arbeit an Forschungsprojekten. Dies unterscheidet Deutschland beispielsweise von Großbritannien und den USA, die eine Vielzahl auch personenbezogener Nachwuchsförderprogramme für klinische Forscher anbieten. Im Rahmen von Graduiertenkollegs, Sonderforschungsbereichen und Klinischen Forschergruppen der DFG sowie weiteren Fördermaßnahmen des Bundes und der Länder wird an mehreren Standorten zwar schon eine postgraduale

Ausbildung auch in klinischer Forschung durch die Integration von Nachwuchswissenschaftlern ermöglicht (WR 2004). Die Task Force „Pharma“ (2005) diagnostiziert hier trotzdem noch weitgehend ein informelles „training on the job“, dementsprechend sieht sie einen großen Bedarf an besseren Aus- bzw. Weiterbildungsangeboten für alle Berufsgruppen. Bereits während der Ausbildung bzw. dem Studium sollten die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin, insbesondere der klinischen Studien, der hierfür notwendigen Qualitätssicherungsprozesse (GMP, GLP, GCP) und der Zulassungsverfahren und -bedingungen mit engem Praxisbezug gelehrt werden. Darüber hinaus fordert die Task Force eine berufsbegleitend zu erwerbende Qualifikation in patientennaher klinischer Forschung etwa in Form einer ärztlichen Zusatzbezeichnung „Arzt für klinische Forschung“. Dazu werden vermehrt Rotationsstellen (s. u.) und Freistellungen der Ärzte an Universitätsklinika von den Versorgungsaufgaben gefordert.

Auch 2007 empfiehlt der Wissenschaftsrat weiterhin flexiblere Ausbildungsstrukturen in der Universitätsmedizin, welche es dem wissenschaftlichen Nachwuchs erlauben, eine individuelle Schwerpunktsetzung auf einen forschungsorientierten Aufgabenbereich zu legen (WR 2007a).

Als Instrumente schlägt der WR (2007b) dabei vor:

- Einführung eines Moduls „Klinische Forschung“ in das Studium der Medizin;
- berufsbegleitende Masterstudiengänge in der klinischen Forschung (vereinzelt bereits realisiert, siehe z. B. Masterstudiengang „Clinical Research Management“ der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg gemeinsam mit der privaten Wissenschaftlichen Hochschule Lahr; Sauerland/Otte 2007);
- eine Ausbildung in „good clinical practice“, „good manufacturing practice“ und guter wissenschaftlicher Praxis für Studienleiter, Prüfarzte, Pflegekräfte („study nurses“) und medizinische Dokumentare, wie in der Fördermaßnahme der klinischen Studienzentren des BMBF bereits möglich;
- den kontinuierlichen temporären Austausch von Wissenschaftlern (einschließlich Doktoranden) zwischen Universität und industriellen Forschungseinrichtungen.

Positive Beispiele für die Aus- und Weiterbildung klinischer Forscher finden sich nach Ansicht des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (VFA 2004) in den USA mit Praktikumsmöglichkeiten für Medizinstudenten in der klinischen Forschung, Wettbewerben für klinische Forschergruppen und Abstellungen für Ärzte zur patientenorientierten Forschung.

Diese Abstellung findet an den deutschen Universitätsklinika meist in Form von sogenannten Rotationsstellen statt, welche im Rahmen der Nachwuchsförderung geschaffen werden, um Ärzten an Universitätsklinika, welche in der Versorgung tätig sind, eine zeitweise Tätigkeit in der Forschung zu ermöglichen. Die aktuellsten bundesweiten Zahlen zu Rotationsstellen stammen aus dem Jahr

2005. Über extern finanzierte Rotationsstellen verfügten insgesamt 17 der 36 Standorte, wenn auch häufig in relativ geringer Anzahl, d. h. weniger als fünf Stellen. Intern finanzierte Rotationsstellen weisen insgesamt 19 Fakultäten auf, und dies in insgesamt höherer Anzahl (Bührer/Bührlen 2008).

Ein großer Teil der klinischen Forschung wird durch die private Wirtschaft übernommen oder zumindest gesteuert und organisiert, indem Hersteller als Sponsoren und CRO als Organisatoren tätig sind. Für die Ausbildung klinischer Forscher wäre es deshalb sinnvoll, auch diesen Teil der klinischen Forschung kennenzulernen. Die Mobilität von Personal zwischen Klinik und (industrieller) Forschung und Entwicklung ist in Deutschland jedoch noch wenig ausgebildet und die Kooperationsbereitschaft von Universitäten und Klinika einerseits mit Industrieunternehmen andererseits ist teilweise noch gering (Interviews).

Für die Heranbildung und Rekrutierung klinischer Forscher sowie für einen effizienten Wissenstransfer aus der Forschung in die Praxis scheint eine frühzeitige Heranführung an die Methodik der evidenzbasierten Medizin eine Schlüsselkompetenz darzustellen. Bisher ist die Einsicht in die Notwendigkeit von Studienevidenz bei praktisch tätigen Ärzten jedoch nicht zufriedenstellend: Die Kompetenz, Studien zu lesen und zu nutzen fehlt vielfach. Diese Fähigkeiten zur kritischen Auseinandersetzung mit Ergebnissen der klinischen Forschung und der Versorgungsforschung sollten bereits in der Ausbildung von Medizinstudierenden und anderen Gesundheitsprofessionen etabliert werden, um als Basis für spätere eigene Forschungsaktivitäten dienen zu können. In der Weiterbildung zum Facharzt und anschließend in der kontinuierlichen Fortbildung sollten diese Kompetenzen regelmäßig trainiert und vertieft werden. Da im Alltag von Klinikärzten oder niedergelassenen Fachärzten häufig die Zeit für die Beschäftigung mit einzelnen wissenschaftlichen Fragestellungen fehlt, könnten Leitlinien diese Funktion übernehmen. Aber auch bei der Nutzung von Leitlinien existieren Defizite. Die Implementierungsforschung als Teil der Versorgungsforschung versucht, Barrieren zu identifizieren und Wege zu deren Überwindung zu entwickeln.

Ein Problem, welches relativ häufig benannt wird, stellt die Sprachbarriere dar: Der Zugang zu englischsprachigen Leitlinien oder Studien stellt für viele niedergelassene Ärzte keine Option dar (Vollmar et al. 2008). Dies ist ein Grund, warum am Deutschen Cochrane-Zentrum in Freiburg zurzeit ein deutschsprachiges Studienregister aufgebaut wird. Dennoch ist für die Auseinandersetzung mit einem klinischen Forschungsthema die Kenntnis der englischen Sprache elementare Voraussetzung: Ein Großteil der wissenschaftlichen Literatur findet sich in amerikanischen bzw. britischen Journalen.

3.4 Probanden- und Patientensicherheit

Die Sicherheit der Probanden in klinischen Studien wird insbesondere durch festgelegte Voraussetzungen, die gegeben sein müssen, um klinische Studien durchführen zu

dürfen, und die durch Ethikkommissionen und Bundesbehörden geprüft werden, durch das intensive Monitoring unerwünschter Wirkungen während der Durchführung der Studien sowie durch unterstützende Rahmenbedingungen wie die Qualifikation des Studienpersonals und Probandenversicherungen gewährleistet.

Bei medizinischen Behandlungsverfahren, dies gilt auch unter Studienbedingungen, ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen einem unerwünschten Ereignis und einem vermeidbaren unerwünschten Ereignis: Ein unerwünschtes Ereignis (auch als Nebenwirkung bezeichnet) wird definiert als negatives Behandlungsergebnis, das Folge der medizinischen Behandlung und nicht dem zugrunde liegenden Gesundheitszustand geschuldet ist. Ein vermeidbares unerwünschtes Ereignis ist ein unerwünschtes Ereignis, das auf einen Fehler zurückgeht. Ein Behandlungsfehler liegt vor, wenn zusätzlich mangelnde Sorgfalt nachgewiesen werden kann (Schrappe et al. 2007).

Nach § 4 Absatz 13 AMG ist unter einer Nebenwirkung („adverse reaction“, AR) eine schädliche unbeabsichtigte Reaktion eines Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu verstehen. Eine schwerwiegende Nebenwirkung („serious adverse reaction“, SAR) ist eine Nebenwirkung, die zudem

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung erforderlich macht oder verlängert,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung bzw. Invalidität führt oder
- kongenitale Anomalien bzw. Geburtsfehler hervorruft.

Sogenannte unerwartete Nebenwirkungen weichen nach Art, Ausmaß oder Ausgang von der Packungsbeilage des Arzneimittels ab, waren also bisher nicht bekannt. Für die Meldepflicht in klinischen Studien ist die Definition des Verdachtsfalles einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung („suspected unexpected serious adverse reaction“, SUSAR) bedeutsam. Von einer SUSAR ist auszugehen, wenn entweder der Prüfer oder der Sponsor einen begründeten kausalen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung des Prüfpräparats vermutet (Eckhardt et al. 2005). Dann gelten im europäischen System der Pharmakovigilanz (Arzneimittelüberwachung) besondere Meldepflichten zunächst des Prüfers gegenüber dem Sponsor der Studie, der die Verdachtsfälle dokumentieren und bewerten sowie die zuständige Ethikkommission und Bundesoberbehörde informieren muss. Die Bundesoberbehörde kann dann die Genehmigung für die Durchführung einer klinischen Prüfung widerrufen, wenn Tatsachen Anlass zu Zweifeln an der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der klinischen Prüfung geben, oder auch das befristete Ruhen der Genehmigung anordnen.

Patienten, welche auf einen neuen Wirkstoff warten, weil sie bislang nicht ausreichend versorgt werden können,

nehmen teilweise auch an klinischen Studien teil, um auf diesem Weg in den Genuss einer neuen Therapiemethode zu kommen. Für sie besteht ein Dilemma zwischen größtmöglicher Sicherheit, welche eine maximale Testung des Wirkstoffs voraussetzen würde, bevor man sich selbst dieser Behandlung unterzieht, und einem möglichst schnellen Zugang zu der neuen Behandlungsmethode auf der anderen Seite (Interview). Patientenvertreter plädieren dabei für einen besonders schnellen Zugang für besonders Bedürftige bei korrekter Aufklärung und ausreichender Versicherung im Rahmen klinischer Studien (Interview).

In klinischen Studien werden die Teilnehmer/Probanden engmaschig kontrolliert (sogenanntes „Monitoring“), um auf diese Weise unerwünschte Ereignisse rasch identifizieren zu können. Die befragten Experten bewerteten die existierenden deutschen Regulierungen zum Schutz von Probanden in klinischen Studien überwiegend als positiv, insbesondere da es strenge Vorgaben für die Einwilligungsfähigkeit gebe und der Datenschutz heute in der Regel gewährleistet sei. Teilweise sei die Infrastruktur für die Forschung sogar besser als die eigentliche Patientenversorgung.

Die Sicherheit der Probanden, die an klinischen Studien teilnehmen, stellt zusätzlich zur allgemeinen ärztlichen Praxis besondere Anforderungen an die Durchführenden. Der Bereich der sicheren Dosierung wird bereits auf der Grundlage von Zell-, Gewebe- und Tierversuchen in der präklinischen Phase abgeschätzt und dann an kleinen Fallzahlen von gesunden Probanden in klinischen Studien der Phase I getestet. Die Übertragung von Ergebnissen aus Tiermodellen auf Menschen ist jedoch problematisch. Dies machte der Fall des Wirkstoffs TGN1412 des Biotechnologieunternehmens TeGenero deutlich. Dieser monoklonale Antikörper sollte spezielle Zellen der Immunabwehr (regulatorische T-Zellen) aktivieren, um auf diese Weise Patienten mit rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose oder Leukämie zu behandeln. Das genaue Wirkprinzip war noch nicht bekannt. Präklinisch wurde TGN1412 an Ratten und Makaken untersucht. Dabei zeigte sich tatsächlich die gewünschte Aktivierung der Immunzellen, und zwar ohne auffällige Nebenwirkungen. Auf Grundlage der Tierversuche wurde von der englischen Arzneimittelbehörde MHRA wie auch dem deutschen PEI die Durchführung einer Phase-I-Studie genehmigt, welche dann in England mit sechs gesunden Personen durchgeführt wurde. Die Probanden gerieten jedoch durch eine Überreaktion ihres Immunsystems (einen sogenannten „Zytokinsturm“) in einen lebensbedrohlichen Zustand und erlitten schwere Schäden. Kleine Abweichungen des Immunsystems der getesteten Tiere vom menschlichen Immunsystem hatten diese vor der Überreaktion bewahrt, die dann bei den Menschen auftrat (biotechnology.de 2008).

Die Regulierungsbehörden haben in der Folge die Anforderungen an Medikamentenkandidaten mit unbekanntem Wirkmechanismus deutlich erhöht. Zudem wurden auf europäischer Ebene eigene Regeln für „Hochrisikowirkstoffkandidaten“ eingeführt, wie TGN1412 einer war.

Diese zielen auf eine präzisere präklinische Analyse ab. Im Nachhinein konnten britische und niederländische Forscher allein auf der Basis von Zellkulturen mit menschlichen Zellen bzw. mit Zellen von gentechnisch veränderten Mäusen, die mit einem menschlichen Immunsystem ausgestattet wurden, die starke Zytokinaktivierung von TGN1412 vorhersagen (biotechnologie.de 2008). Das deutsche PEI ging noch einen Schritt weiter und definierte spezifische Kriterien für die Beurteilung von monoklonalen Antikörpern und rief eine Experten-Gruppe zu deren Bewertung ins Leben (Schneider/Kalinke 2007).

Nach Aussage der Experten ist es problematisch, dass gezielte Untersuchungen auf Nebenwirkungen als klinische Studie deklariert werden müssten, weil dies wegen des hohen damit verbundenen Aufwands kaum gemacht würde und somit wichtige Daten zur Langzeitsicherheit von Behandlungsverfahren fehlten. Dabei sollten gerade die positiven und negativen Effekte von innovativen Entwicklungen auf Patientennutzen und/oder -schaden engmaschig kontrolliert werden.

Bereits die Task Force „Pharma“ stellte 2005 noch spezifische Probleme hinsichtlich der für die Fakultäten und die niedergelassene Ärzteschaft – also im Rahmen von nichtkommerziellen Studien – kaum noch finanzierbaren Probandenversicherung fest. Teilweise seien die Anforderungen auch unrealistisch, da Versicherungen nicht bereit seien, wie gefordert Strahlenschäden auf 30 Jahre zu versichern. In der Probandenversicherung ist zudem die maximale Versicherungssumme pro Studie begrenzt und würde somit bei großen Schadensfällen nicht für alle Patienten reichen, sodass dann eine Deckungslücke entstehen könnte (aus Interviews).

Insbesondere die Marktrücknahmen verkaufstarker pharmakologischer Substanzen, z. B. 2001 von Cerivastatin (Lipobay®) oder 2004 von Rofecoxib (Vioxx®) haben deutlich gemacht, dass auch nach der Marktzulassung unerwünschte Ereignisse in solchem Maße auftreten können, dass das Verhältnis von Nutzen und Risiko als ungünstig bewertet werden muss. Insofern ist ein verstärktes Monitoring innovativer Substanzen oder Verfahren auch nach der Marktzulassung sinnvoll. Von den befragten Experten wurde explizit bemängelt, dass es immer noch zu wenige Langzeitstudien gebe, bei neuen Methoden stellten zudem die kleinen Fallzahlen ein Problem für die Patientensicherheit dar. Von mehreren interviewten Experten kam der Vorschlag, eine Zulassung von neuen Substanzen oder Verfahren nur unter dem Vorbehalt zu erteilen, dass anschließend eine Langzeitstudie durchgeführt wird. Dieser Vorschlag findet sich auch in der Literatur (Bührlen et al. 2006; Schmacke 2007) und wurde in die Strategie der EU-Kommission zur Verbesserung des europäischen Systems der Pharmakovigilanz aufgenommen (Europäische Kommission 2007). Auf diese Weise könne ein Kompromiss erzielt werden zwischen dem Interesse an einem möglichst frühen Zugang zu neuen Therapiemethoden und der notwendigen Patientensicherheit. Derartige klinische Studien der Phase IV, auch als Anwendungsbeobachtungen oder „post-authorisation safety

studies“ bezeichnet, können auch jetzt schon angeordnet werden, die tatsächliche Durchführung ist allerdings oft mangelhaft. Zudem werden diese Studien teilweise als Instrument der Hersteller betrachtet, ihr Produkt bei den Ärzten zu platzieren.

Ein weiterer Vorschlag der Experten war, die Daten der Krankenkassen nutzbar zu machen und in aggregierter Form an die Behandelnden zurückzumelden. Eine Kasse könne z. B. die 30-Tage-, 60-Tage- und 1-Jahres-Mortalitätsrate nach Totalendoprothesenoperationen an der Hüfte. Diese Daten sollten auch für das Qualitätsmanagement und die Verbesserung der Patientenversorgung eingesetzt werden (Interview). Der Vorschlag, Daten der Krankenversicherer zum Monitoring der Sicherheit von Behandlungsverfahren nach deren Marktzulassung zu verwenden, korrespondiert mit der Einrichtung von Behandlungsregistern, in denen alle Fälle einer bestimmten Indikation aufgenommen und deren Behandlungsverfahren sowie die Behandlungsergebnisse dokumentiert werden. Diese Dokumentation bietet sich vor allem für seltene Krankheiten an, in denen für klinische Studien die Phase der Datensammlung sehr lange brauchen würde, weil nur wenige Fälle pro Jahr aufgenommen werden können. Klinische Studien sind dann nicht mehr wirtschaftlich durchzuführen. Register haben demgegenüber den Vorteil, dass kontinuierlich Behandlungsdaten gesammelt und von Zeit zu Zeit auf seltene Nebenwirkungen wie auch auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Behandlungsverfahren ausgewertet werden können. Von dieser Möglichkeit wird in Deutschland bisher kaum Gebrauch gemacht, während im Vereinigten Königreich u. a. ein umfassendes Register für hausärztliche Behandlungen und in Schweden ein ganzes System von Registern geführt wird (Bührlen et al. 2006).

Insgesamt scheint das Bewusstsein für die Sicherheit von Patienten in den letzten Jahren zuzunehmen. Beispielsweise implementieren immer mehr Kliniken sogenannte „Critical Incident Reporting Systems“ (CIRS, Fehlerberichtssysteme), um ihre Behandlungsqualität auf diese Weise zu verbessern. Zudem wurde jüngst an der Universität Bonn der erste Lehrstuhl für Patientensicherheit in Deutschland ausgeschrieben.

Ein weiterer wichtiger Schritt für mehr Patienten-/Probandensicherheit wäre die Bereitstellung aller Studienergebnisse für die Allgemeinheit, um so unnütze oder schädliche Prüfungen nicht zu wiederholen. Dies wird bisher zum Teil durch den sogenannten „selection bias“ verhindert. Dieser besagt, dass positive Studienergebnisse signifikant häufiger publiziert werden als negative. Anders formuliert: Studienergebnisse, die nicht in das „Weltbild“ der Forscher bzw. der Geldgeber passen, werden zurückgehalten. Um diesem Zustand entgegenzuwirken werden weltweit – zum Teil öffentlich geförderte – Studienregister oder „results databases“ eingerichtet. Das NIH hat hierzu eine „Data Sharing Policy“ veröffentlicht, die die Registrierung teilweise gesetzlich vorschreibt (Zarin/Tse 2008). Mittlerweile verlangen viele hochrangige wissenschaftliche Journale bei der Einreichung zur Publikation eine vorherige Registrierung („trial registra-

tion number“). Diese Entwicklung hat dazu geführt, dass das amerikanische Register „clinicaltrials.gov“ einen Anstieg registrierter Studien von 13 000 auf knapp 23 000 zu verzeichnen hatte (Zarin/Tse 2008). Auf die Bestrebungen des deutschen Cochrane-Zentrums in Freiburg zum Aufbau eines deutschsprachigen Registers für klinische Studien wurde bereits im vorherigen Kapitel hingewiesen.

3.5 Wertschätzung klinischer Forschung

Klinische Forschung benötigt eine ausreichende Anzahl von Forschern und Studienteilnehmern. Aufseiten der Forscher wird jedoch eine unzureichende Anerkennung der klinischen Forschung in Deutschland beklagt. Klinische Forschung kann nach Einschätzung des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (VFA) nur gemeinsam mit den großen bettenführenden Einrichtungen der Maximalversorgung (vorwiegend den Universitätsklinik) durchgeführt werden. Dass klinische Forschung in der Wissenschaft nur eine geringe Anerkennung erfährt, erschwert jedoch die Kooperationsmöglichkeiten der Hersteller als Sponsoren mit den Hochschulkliniken. Die fehlende Anerkennung habe auch Auswirkungen auf die Möglichkeiten der KKS, in den Kliniken Probanden zu rekrutieren. Patienten würden zudem in der Öffentlichkeit häufig als „Versuchskaninchen“ bezeichnet, anstatt ihnen die Vorteile der Studienteilnahme ausreichend zu verdeutlichen (VFA 2004).

Unisono wurde von den befragten Experten benannt, dass Grundlagenforschung nach wie vor allgemein als „gute Forschung“ gilt, während klinische Forschung und Versorgungsforschung nur wenig Wertschätzung erhielten, sondern eher als Forschung zweiter Klasse angesehen würden. Dieser Zustand werde durch falsche Anreizsysteme an den medizinischen Fakultäten unterstützt. Ebenfalls werde der Aufbau der notwendigen Forschungsinfrastruktur für klinische Studien und versorgungsnaher Studien minder geschätzt. Allerdings finde langsam ein Umdenken statt; insgesamt habe sich die Situation leicht gebessert. Dennoch wird dieses „Mentalitätsproblem“ in anderen Ländern in dieser Form nicht gesehen. Im Gegenteil: In Ländern wie Großbritannien, den USA und der Schweiz habe die klinische Forschung einen höheren Stellenwert, was auch zu einem „normaleren“ Umgang mit der pharmazeutischen Industrie führe. Dies gelte ebenfalls für Spanien und Frankreich (Interview).

In Deutschland sind viele Ärzte nicht bereit, sich an Studien zu beteiligen, ebenso fehlen Anreize zum Verfassen von systematischen Übersichtsarbeiten („Reviews“) und Metaanalysen, die Ergebnisse aus mehreren Studien zusammenfassen (Ofori-Adjei et al. 2006).

Die Wertschätzung klinischer Forschung könnte sich beispielsweise in einer stärkeren Berücksichtigung entsprechender Publikationen u. a. bei der fakultätsinternen leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM) und in Berufungsverfahren niederschlagen, auch wenn klinische Studien oft in Zeitschriften mit geringerem Impact-Faktor publiziert werden als Arbeiten aus der Grundlagenforschung (Task Force „Pharma“ 2005). Der Wissenschafts-

rat hatte 2004 angeregt, die leistungsorientierte Mittelvergabe stärker als Instrument zu nutzen, um die medizinische Forschung zu fördern (WR 2004). Diese Forderung ist jedoch noch nicht in ausreichendem Maße umgesetzt worden (Interview). Auch angemeldete Patente könnten einen Anreiz bilden, wenn sie entsprechend in der LOM berücksichtigt würden (WR 2007b).

Auf der Seite der Probanden verzeichneten die befragten Experten eine unzureichende Motivation von Probanden, an klinischen Studien teilzunehmen, was sie auf ein „Mentalitätsproblem“ zurückführten: In Deutschland stünden die Gefahren neuer Substanzen und Verfahren im Vordergrund, während in vielen anderen Ländern die Bereitschaft für eine Studienteilnahme deutlich höher sei. Durch eine häufig zu negative Berichterstattung seitens der Presse sei die Bereitschaft, an Studien teilzunehmen, eher gering. Insgesamt müssten also mehr die Vorteile sowohl für die Allgemeinheit als auch für das Individuum (früher Zugang zu innovativen Therapien, intensivere Betreuung innerhalb von Studien) kommuniziert werden (Interview).

Andererseits wächst das öffentliche Bewusstsein über neue Wirkstoffe und Behandlungsmaßnahmen sowie die Möglichkeit, an klinischen Studien teilzunehmen und dadurch neue oder verbesserte Behandlungsverfahren zu erlangen. Allerdings werde häufig in der Presse über Innovationen berichtet, bevor diese in Studien einer kritischen Prüfung unterzogen worden seien (Interviews). Letztlich werde eine kritische Überprüfung durch eine vermehrte Patientennachfrage verhindert oder zumindest erschwert. Zu fordern wäre also eine ausgewogene Darstellung: Einerseits dürften keine zu hohen Erwartungen geschürt werden, andererseits müssten klinische Studien ihr negatives Image verlieren (Interview). Die Patientenrekrutierung, die deutliches Verbesserungspotenzial aufweise, könne hierdurch aufgewertet werden; notwendig sei eine Änderung der Studienkultur. Die Bedeutung für das Allgemeinwohl und den Einzelnen sei zu betonen und der Umgang mit Studien sollte selbstverständlicher werden. Allerdings gebe es in Deutschland bisher auch keine systematischen Untersuchungen über die Rekrutierung von Patienten und deren Compliance; es sei zu wenig geklärt, wie Patienten zur Teilnahme motiviert werden könnten (Interview).

3.6 Integration der klinischen Forschung in die medizinische Forschung

Der Stellenwert der klinischen Forschung im Kontext der medizinischen Forschung wurde bereits mehrfach angesprochen. Besondere Berührungspunkte ergeben sich neben den generellen Fragen der Anerkennung und Finanzierung klinischer Studien vor allem mit den neueren Forschungsfeldern der translationalen Forschung und der Versorgungsforschung.

Translationale Forschung

Unter translationaler Forschung wird meist der Übergang von der präklinischen zur klinischen Forschung verstan-

den, also die Verzahnung von eher grundlagenorientierter mit der patientennahen Forschung. Sie soll laut den Autoren der Roadmap zukünftig eine zentrale Rolle spielen (GFR 2007). Diese Ansicht wird von den meisten der interviewten Experten geteilt: Die Umsetzung von präklinischer in klinische Forschung sei mangelhaft.

In seinem Artikel „Translational and Clinical Science – Time for a New Vision“ stellt der damalige Direktor der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) heraus, dass diese „emerging discipline“ nicht als Feierabendforschung zu leisten ist, sondern Instrumente verwenden muss, die von der klinischen Studie über den Aufbau von Kompetenzzentren bis hin zur wissenschaftlichen Weiterentwicklung von biometrischen Methoden reichen und ein definiertes methodisches Training voraussetzen. Ein gutes Beispiel sei die Gründung der „Centers of Excellence in Translational Human Stem Cell Research“ durch die NIH (Zerhouni 2005a; Zerhouni 2005b).

Ein positives Beispiel aus Großbritannien stellt das Institut für „Translational Research“ in London dar. Auch deutsche Standorte, an denen translationale Forschung praktiziert wird, wurden von den befragten Experten als Beispiele genannt:

- das Universitäre Cancer Center Hamburg (UCCH), welches 2008 ein translationales Forschungsprogramm zur Entwicklung neuer Methoden in der Tumordiagnostik und Tumorbekämpfung initiierte;
- das Max-Delbrück-Centrum (MDC) in Berlin, an dem eine möglichst effektive Verbindung zwischen biotechnologischer und klinischer Forschung entstehen soll;
- das Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM) am Campus Köln der Universität Witten/Herdecke, wo Grundlagenforschung mit der operativen klinischen Forschung verbunden werden soll.

All diese Beispiele haben zum Ziel, die Sektorierung der Forschung in Grundlagen- und klinische Forschung zu überwinden. Auch nach Ansicht der befragten Experten ist translationale Forschung eine Maßnahme, um präklinische Forschung zeitnäher in klinische Forschung umsetzen zu können und somit die klinische Forschung mit Fragestellungen und Aufgaben zu versorgen.

Versorgungsforschung

Der klinischen Forschung im engeren Sinn, also den Zulassungsstudien, nachgelagert ist die Versorgungsforschung (Schrappe/Scriba 2006). Klinische Studien der Phase IV können als Teil davon betrachtet werden.

Klinische Studien der Phase III können die Wirksamkeit und Sicherheit neuer Behandlungsverfahren nur unter den hoch kontrollierten Studienbedingungen beschreiben, in der alltäglichen Versorgungspraxis und über längere Zeiträume angewandt können neue Verfahren jedoch ein anderes Wirkungsprofil und neuartige Nebeneffekte zeigen.

Die Experten konstatierten zwar eine Zunahme an vernetzten klinischen Studien und Studien der Versorgungsforschung, insbesondere Letztere seien aber in ihrer Gesamtzahl noch zu gering. Dies hat zur Folge, dass häufig Daten der Versorgungsebene fehlen und somit keine evidenzbasierten Entscheidungen getroffen werden können (Schrappe/Scriba 2006). Allerdings wird auch auf die Schwierigkeiten der Durchführung von versorgungsnahen Studien hingewiesen, zum Beispiel die Problematik bei der Rekrutierung von Probanden. Im niedergelassenen Bereich ist beispielsweise jede Arztpraxis wie ein einzelnes Studienzentrum zu behandeln mit entsprechendem Dokumentationsaufwand.

Die Autoren der Roadmap des GFR konstatieren, dass die Durchführung von Langzeitstudien sowohl für klinische als auch für epidemiologische Fragestellungen, der Aufbau und die langfristige Erhaltung von populationsbezogenen Daten- und Biobanken und von Begleitstrukturen zur Vernetzung wie z. B. der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V. (TMF) als besonders vordringliche Aufgaben angesehen werden sollten. Von klinisch und/oder genetisch gut charakterisierten Patientenkohorten sei ein großer Erkenntnisgewinn zu erwarten (GFR 2007). Vom GFR des BMBF als auch schon vom Sachverständigenrat des BMG (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2007) werden also die bereits erwähnten Register als sinnvolle Ergänzung zu klinischen Studien angesehen.

Von den befragten Experten wurde die Etablierung von Forschungsschwerpunkten an einzelnen Universitäten wie Hamburg, Köln, Witten und Lübeck als ermutigendes Signal interpretiert, um die Akzeptanz und die Wissensbasis für versorgungsrelevante Studien zu erhöhen.

Hinsichtlich der öffentlichen Forschungsförderung empfehlen die Experten eine Stärkung der Versorgungsforschung (Aufbau von Infrastrukturen vergleichbar den KKS) und die verstärkte Untersuchung von sogenannten nichtmedikamentösen Therapieverfahren. Empfohlen wird eine Anschubfinanzierung, um eine vergleichbare Struktur wie bei den KKS zu etablieren. Dabei könnte es sich um Studienzentren für Versorgungsforschung handeln, die zuständig wären z. B. für die Methodenentwicklung und die Rekrutierung und Motivierung von Probanden.

Durch den Aufbau geeigneter Strukturen könne der biomedizinische Innovationszyklus komplett angeboten werden (Grundlagenforschung – translationale Forschung – klinische Forschung – Versorgungsforschung), was einen Standortvorteil darstellen würde. Zudem könne auf diese Weise der Nachteil der produktiven Grundlagen- und der klinischen Forschung beseitigt werden, da bisher die entscheidende Frage „Was kommt beim Patienten an?“ nicht ausreichend beantwortet werde und so Ergebnisse der früheren Forschungs- und Entwicklungsphasen teilweise ungenutzt blieben oder zumindest nicht hinsichtlich ihres gesellschaftlichen Nutzens bewertet werden könnten (Interview).

Neben den Strukturen wurden von den Experten auch forschungsmethodische Defizite besonders im Hinblick auf folgende Felder angemerkt:

- fehlende Standards in der Versorgungsforschung, um die Qualität der Versorgung zu beschreiben (ein „social impact factor“);
- fehlende Methodik für Langzeitstudien;
- fehlende Methodik für pharmakoökonomische Studien.

Im Hinblick auf die Versorgungsforschung sei zudem weitere Modell- und Theoriebildung notwendig.

Bereits in seinem letzten Gutachten hatte der Sachverständigenrat (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2007) empfohlen, das öffentliche Förderprogramm zur Versorgungsforschung auszubauen. 2009 soll dazu eine zweite Aufforderung zur Einreichung von Forschungsanträgen vom BMBF veröffentlicht werden, über deren Inhalt, etwa den Stellenwert von Anwendungsbeobachtungen oder anderer nichtkommerzieller klinischer Forschung, bisher allerdings noch nichts bekannt ist.

3.7 Einbettung der klinischen Forschung in das System der Krankenversicherung

Als Verantwortliche für die Versorgung ihrer Versicherten sind die Krankenversicherungen gemeinsam mit anderen Zielgruppen, insbesondere den Zulassungsbehörden und den Anwendern, Nutznießer klinischer Studien. Der Sachverständigenrat hatte deshalb schon 2005 gefordert, die Krankenversicherungen (sowohl gesetzliche als auch private) an Planung, Organisation, Beurteilung und Finanzierung von Projekten der angewandten klinischen Forschung und der Versorgungsforschung zu beteiligen, eine Forderung, die er 2007 noch einmal bekräftigt (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2007). Der Deutsche Bundestag hat sich diese Empfehlungen zu eigen gemacht (ABFTA 2008). Nach Auskunft der befragten Experten ist teilweise jedoch die Definition der Standardbehandlung, die von den Krankenversicherern übernommen werden muss, unklar.

Die gesetzlichen Krankenversicherungen können nach § 63 SGB V Modellvorhaben zur Weiterentwicklung der GKV fördern und dabei auch Verfahren erproben, die bisher noch keine Leistungen der Krankenversicherung sind. Die Modellvorhaben sind nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand zu evaluieren. Fragen der biomedizinischen Forschung sowie Forschungen zur Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten sind allerdings ausgeschlossen; klinische Forschung im engeren Sinn kann also nicht in diesem Rahmen gefördert werden. Zudem ist bei Verwendung dieses Instruments gefordert, dass Ziele, Dauer, Art und allgemeine Vorgaben zur Ausgestaltung des Modellvorhabens sowie die Bedingungen für die Teilnahme von Versicherten in der Satzung festzulegen sind, was für die Krankenversiche-

rungen einen hohen Aufwand bedeutet und gegenüber Modellvorhaben teilweise prohibitiv wirkt.

Nichtsdestoweniger müssen die Krankenversicherungen die klinische Forschung unterstützen, indem sie die Kosten der Standardversorgung der Studienpatienten übernehmen. Nach § 35c SGB V haben schwer kranke Versicherte zudem unter bestimmten Bedingungen Anspruch auf die Versorgung mit Arzneimitteln innerhalb von klinischen Studien, die zwar prinzipiell zugelassen sind, aber nicht für das Indikationsgebiet der betreffenden Patienten, sofern eine Verbesserung der Behandlung zu erwarten ist und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) der Verordnung des Präparats nicht widerspricht.

Die Prüfarzte an deutschen Kliniken sind in der Regel auch in die Versorgung von Patienten eingebunden, die nicht an Studien teilnehmen. Angesichts einer oft als unzureichend beklagten problematischen Finanzierungssituation der Krankenhäuser besteht nach Auskunft der befragten Experten – wie auch schon von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften befürchtet (AWMF 2008) – die Gefahr der Quersubventionierung von regulärer Versorgung durch Mittel, die eigentlich für Studienzwecke vorgesehen sind.

Klinische Studien werden großteils mit dem Ziel der Marktzulassung einer neuen Behandlungsmethode durchgeführt. Als Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden in der Regel Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren ohne wesentliche Begleiterkrankungen eingeschlossen. Ein Großteil der Morbidität in den entwickelten Gesellschaften entfällt aber auf die Senioren, für die also – ähnlich wie für Kinder – kaum Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien generiert werden. Aus Patientensicht bezeichnet der Sachverständigenrat (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2007) diesen Mangel als „tragisch“. Es sei bemerkenswert, dass gerade die Bevölkerungsteile, die besonders häufig unter Alltagsbedingungen mit Arzneimitteln behandelt werden, bei den Zulassungsstudien kaum Berücksichtigung fänden.

Nach Einschätzung der befragten Experten sind die Kosten für Unterbringung in Kliniken und Entschädigung der Probanden sowie für das Studienpersonal ein wesentlicher Faktor für die Auswahl des Standorts für klinische Studien. Diese Faktoren sind abhängig vom Land; damit haben „östliche“ Länder hier einen Vorteil gegenüber Deutschland. Klinische Zentren im Vereinigten Königreich verlangten aber noch höhere Overheads als deutsche Zentren, seien also teilweise noch teurer als hierzulande. In Ländern mit schlechtem Versorgungsstandard besteht zudem ein leichter Zugang zu Probanden, da diese die Studien stärker als Möglichkeit zu hochwertiger Versorgung betrachten, als dies bei bereits gut versorgten Deutschen der Fall ist. In Entwicklungs- und Schwellenländern kommt oft aufgrund von ungünstigen Einkommensverhältnissen ein ökonomischer Druck für die potenziellen Probanden dazu, an Studien teilzunehmen.

IV. Herausforderungen für die klinische Forschung durch neuartige Therapieverfahren

In Kapitel I.3 wurde bestimmt, welche Verfahren für die vorliegende Studie insbesondere als neuartig gelten sollen; identifiziert wurden insbesondere Biologika und nanomedizinische Anwendungen.

Grundsätzlich gelten für die klinische Prüfung neuartiger Wirkstoffe die Bestimmungen des AMG bzw. des MPG wie für chemisch-synthetische Arzneimittel (die sogenannten „small molecules“) bzw. Medizinprodukte auch.

Besondere regulatorische Anforderungen für neuartige biomedizinische Behandlungsverfahren werden gemäß Richtlinie 2003/63/EG in Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG, dem sogenannten Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel definiert. Die Neuartigkeit im Sinn der Richtlinie 2003/63/EG betrifft die besonderen Herstellungsprozesse, nämlich den Gentransfer bei der Herstellung von Biomolekülen oder die Veränderung von Zellen als Wirkstoffe oder Wirkstoffbestandteile. Für neuartige Arzneimittel können besondere Vorschriften gelten, welche sich auch auf die klinische Prüfung auswirken können. Teilweise ist vorgeschrieben, dass die Behandlung mit diesen nur in Krankenhäusern durchgeführt werden darf und dass die Qualität der Produkte besonders überwacht werden muss. Für die in Richtlinie 2003/63/EG Teil IV erfassten Arzneimittel für neuartige Therapien gelten neben den allgemeinen Anforderungen an Arzneimittel zusätzlich besondere Vorschriften hinsichtlich des Antrags auf Genehmigung zum Inverkehrbringen, die

sich insbesondere auf die Unbedenklichkeit (Sicherheit für Probanden bzw. Patienten) beziehen. Für Gen- und Zelltherapeutika gilt, dass ggf. geeignete Prüfverfahren für Pharmakokinetik, Toxikologie, Funktion und Wirksamkeit erst entwickelt und dann angewandt werden müssen. Das Verfahren der Herstellung und Anwendung ist als Ganzes zu betrachten, in klinischen Prüfungen zu testen und in der Produktinformation zu beschreiben.

Besonderheiten, die bei der Planung und Bewertung klinischer Studien oder Studienprogramme mit diesen Arzneimitteln zusätzlich zu berücksichtigen sind, betreffen sowohl die Herstellung, die analytische Charakterisierung, den Wirkmechanismus und Fragen der Arzneimittelsicherheit als auch Fragen der Umweltsicherheit (Volkers et al. 2005⁶).

1. Bedeutung

Biologika

In der klinischen Forschung gewinnen die neuartigen biologischen Arzneimittel gemäß den oben genannten fünf Verfahrensgruppen an Bedeutung. Tabelle 8 weist die Zahl der Anträge auf klinische Prüfung seit August 2004 (Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle) aus. Die bei Weitem größte Gruppe bilden monoklonale Antikörper.

⁶ Diese Autorengruppe besteht aus Mitarbeitern des Paul-Ehrlich-Instituts, das für die Bewilligung klinischer Prüfungen von Biologika zuständig ist, weshalb sie für den folgenden Text von besonderer Bedeutung ist.

Tabelle 8

Anträge auf klinische Prüfung von Biologika zwischen 2004 und 2008 beim Paul-Ehrlich-Institut

Produktgruppe	Anzahl Anträge
monoklonale Antikörper	415
Impfstoffe	144
Allergene	65
somatische Zelltherapeutika	36
Tumorimpfstoffe/Peptide	33
Gerinnungsfaktoren	31
Gentransferarzneimittel/GVO	27
Immunglobuline, normal	17
Blutzubereitungen	14
Immunglobuline, spezifisch	4
Serum, polyklonal	1
gesamt	787

August 2004 bis 1. Januar 2009 (kumuliert)

Quelle: PEI 2009

An den insgesamt in Deutschland in diesem Zeitraum gestellten 5 698 Anträgen auf klinische Prüfung machten die Biologika einen Anteil von knapp 14 Prozent aus, wobei über die vergangenen Jahre hinweg keine Änderung des Anteils festzustellen ist. An Biologika werden jedoch weiterhin große Erwartungen geknüpft.

Wie oben bereits erwähnt, erkannten die befragten Expertinnen und Experten für Biologika nur wenige schwerwiegende Problembereiche, da die wichtigsten Untergruppen schon seit geraumer Zeit in Anwendung sind und die Verfahren zur klinischen Forschung mit Biologika bereits gut an deren Besonderheiten angepasst sind. Die Herausforderungen werden unten diskutiert.

Nanomedizinische Anwendungen

Neben den Biologika ist die Nanotechnologie in der Medizin die zweite wichtige Gruppe neuartiger Verfahren. Die Zahl bereits in Anwendung befindlicher Wirkstoffe ist noch gering, es werden jedoch in der Zukunft große Zuwächse erwartet.

Das BMBF (2004) definiert Nanotechnologie folgendermaßen: „Nanotechnologie beschreibt die Herstellung, Untersuchung und Anwendung von Strukturen, molekularen Materialien, inneren Grenz- und Oberflächen mit mindestens einer kritischen Dimension oder mit Fertigungstoleranzen (typischerweise) unterhalb 100 nm. Entscheidend ist dabei, dass allein aus der Nanoskaligkeit der Systemkomponenten neue Funktionalitäten und Eigenschaften zur Verbesserung bestehender oder Entwicklung neuer Produkte und Anwendungsoptionen resultieren.“ Auf Basis dieser Definition liegen bereits kommerzielle Produkte vor, nicht immer wird jedoch auf der maximalen Größenbegrenzung von 100 nm bestanden, wenn von Nanomedizin gesprochen wird. Spezielle Anwendungen in der Medizin beinhalten (Müller/Langer 2009; Wagner et al. 2008):

- den zielgerichteten Transport von Arzneistoffen („advanced drug delivery“),
- neue Wirkmechanismen durch Nanostrukturen,
- Stoffe für In-vivo- und In-vitro-Diagnostika,
- Biomaterialien,
- Materialien für (aktive) Implantate.

Nanomaterialien werden auch in Kosmetika verwendet, hinzu kommen Hilfsstoffe für Arzneimittel oder medizinische Anwendungen.

Beim zielgerichteten Transport von Arzneistoffen werden die Wirkstoffe an Trägerstoffe gebunden, welche dafür sorgen, dass der Wirkstoff sich insbesondere im Zielgewebe anreichert. Durch Ummantelung des Wirkstoffs z. B. mit Lipiden kann die Toxizität von Krebsmedikamenten reduziert werden. Als nanoskalige Suspension eines Wirkstoffs und in Verbindung mit einem Stabilisator kann die Löslichkeit in Wasser verbessert werden, sodass viele Wirkstoffe überhaupt erst anwendbar werden. In Verbindung mit Polymeren werden manche Wirkstoffe auf Proteinbasis im Körper stabiler und lösen weniger

körpereigene Abwehrreaktionen aus. Zudem können Nanopartikel verwendet werden, um fremde Gene in Zellen einzuschleusen, ohne die sonst üblichen Viren dafür verwenden zu müssen.

Ein Beispiel für nanotechnologische Wirkstoffe mit verbessertem Nebenwirkungsprofil ist ein Produkt, das im Januar 2008 von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs bei Patientinnen zugelassen wurde, bei denen die erste Behandlung nicht mehr anspricht und bei denen zudem eine bestimmte Standardbehandlung nicht geeignet ist. Sie erhalten einen Arzneistoff in Form von proteinummantelten Nanopartikeln aus dem Wirkstoff, der auch konventionell angewandt wird. Klinische Studien zeigten signifikante Vorteile im Vergleich zur konventionellen Injektionslösung, insbesondere hinsichtlich einer deutlichen Verminderung von Nebenwirkungen (Müller/Langer 2009).

Neue Therapieverfahren, in denen der Wirkstoff selbst nanoskalig ist und gerade deshalb seine Wirkung entfaltet, nutzen z. B. Dendrimere, welche antimikrobielle Wirkungen haben, Fullerene, die als Antioxidantien wirken, sowie Nanopartikel mit magnetischen Eigenschaften, welche gezielt in krankes Gewebe geleitet werden können, um dort unter Bestrahlung eine Hyperthermie und dadurch eine Zerstörung des Gewebes zu erreichen, oder solche mit photodynamischen Eigenschaften, welche für die Sortierung von Zellen für die Zelltherapie verwendet werden können.

Spezifische Kontrastmittel sind erforderlich, um mit den bekannten bildgebenden Verfahren, etwa der Magnetresonanztomografie (MRT), die Funktionsweise einzelner Zellen sichtbar zu machen. Je nach Größe können sich nanoskalige Eisenoxidpartikel beispielsweise in Leber, Milz oder Lymphknoten anreichern. Mit Gas gefüllte Mikrobällchen können als Kontrastmittel für Ultraschalluntersuchungen genutzt werden.

Auch in der Diagnostik außerhalb des Körpers (in vitro) sind Nanopartikel in der Lage, sich an bestimmte Biomoleküle anzulagern, um diese fluoreszieren zu lassen. Zudem können Nanomaterialien auf Biochips eingesetzt werden.

Nanobeschichtungen können auf der Oberfläche von Endoprothesen für ein verbessertes Verwachsen der Prothese mit dem umgebenden Gewebe sorgen, als Knochenersatzstoffe fungieren, Zahnersatzmaterialien verbessern oder als Silberbeschichtung antibiotisch wirken. Sie finden zudem Einsatz in aktiven Implantaten etwa für die Retina (Netzhaut), Cochlea (im Innenohr) oder in Herzschrittmachern. Möglich sind auch Anwendungen in implantierten Systemen, die Arzneimittel freisetzen, oder um bestimmte Implantate so auszustatten, dass ihre Träger sich trotz des Implantats einer Magnetresonanztomografie unterziehen können.

Mit Nanomaterialien im medizinischen Einsatz verbinden sich besondere Risiken. Dabei handelt es sich insbesondere um (de Jong et al. 2005)

- die Frage des biologischen Verbleibs von Nanopartikeln im Körper einschließlich der Verteilung, Anreicherung und Verstoffwechslung,
- arzneimittelspezifische Wege der Aufnahme in den Körper in Abhängigkeit von der Applikationsform,
- mögliche Nebenwirkungen, die durch die Interaktion der Nanopartikel mit dem lebenden Gewebe oder mit ihrem Transport über biologische Schranken hinweg verursacht werden.

Für das Jahr 2006 ermittelten Wagner et al. (2008) 38 Produkte (einschließlich Kosmetika) auf dem Markt und mehr als 150 in der präklinischen oder klinischen Entwicklung.

2. Herausforderungen

Besonderheiten, welche im Zusammenhang mit neuartigen Verfahren für die klinische Forschung besonders bedeutsam sind, sind insbesondere zurückzuführen

- auf die Neuartigkeit der Wirkmechanismen,
- auf besonders ausgeprägte Fragen der Qualität der Produkte,
- auf besondere Sicherheitsaspekte und
- auf forschungspraktische Fragen.

Weitere Punkte betreffen ethische Fragen, die Qualifikation der Forscherinnen und Forscher sowie die regulatorische Einordnung der neuen Therapieformen.

2.1 Neuartigkeit der Wirkmechanismen

Eine Besonderheit biologischer Arzneimittel ist ihre Wirkungsweise. Monoklonale Antikörper zur Tumortherapie richten sich beispielsweise direkt gegen bestimmte Oberflächenstrukturen der Tumorzellen oder inhibieren die Zellaggregation; Zytokine können indirekt den Zelltod durch Beeinflussung immunologischer Effektorfunktionen vermitteln. Dies sind Wirkpfade, die sehr tief in den Zellstoffwechsel eingreifen und chemisch-synthetischen Wirkstoffen nicht zur Verfügung stehen. Aufgrund der Neuartigkeit der Wirkmechanismen existiert meist nur wenig gesichertes Wissen bei den Forschern, was zu erhöhten Risiken für die Studienpatienten führen kann (Interviews). Das Design klinischer Prüfungen dieser Arzneimittel muss dies beispielsweise bei der Definition der Patientenpopulation und der Auswahl einer geeigneten Kontrollgruppe entsprechend berücksichtigen (Volkers et al. 2005; Kap. IV.2.4).

Mit rein pharmakologischem Wissen sind die neuen Technologien oft nicht zu beurteilen; zusätzlich ist bei den Forschern, Gutachtern und Zulassungsbehörden immunologisches und biomedizinisches Wissen erforderlich. Generell sei bei Erstanwendungen am Menschen sehr viel Erfahrung nötig (Interview). Die Richtlinien der EMA für klinische Prüfungen seien jedoch ausreichend, um auch innovative Wirkstoffe mit ausreichender Sicherheit zu prüfen (Interview).

Die Wirkstoffe sind oft besonders eng mit dem humanen Metabolismus verknüpft, deshalb ist ihre Wirkungsweise im Tierversuch oft nicht gut einschätzbar. Wegen der Spezifität für den menschlichen Stoffwechsel sind geeignete Tiermodelle in der präklinischen Forschung oft schwer zu finden und die damit gewonnenen Ergebnisse besitzen weniger Vorhersagekraft in Bezug auf den Einsatz am Menschen (Interviews). Die Funktion bzw. Wirksamkeit kann auch durch besondere Interaktionen mit körpereigenen Vorgängen beeinflusst werden. Relativ häufig wird z. B. ein Wirkungsverlust aufgrund von körpereigenen Abwehrmechanismen gegen den Wirkstoff beobachtet. Andererseits ist eine Tendenz zu beobachten, dass neue Wirkstoffe allgemein, also nicht nur Biologika, sondern auch die neu entwickelten kleinen Moleküle, hochpotent sind und deshalb auch sehr gefährlich sein können (Interview).

Auch bei nanomedizinischen Anwendungen kommen neue Wirkmechanismen zum Einsatz, die gerade durch die geringe Partikelgröße selbst oder die Verbindung des Wirkstoffs mit einem Hilfsstoff (als Träger, Umhüllung etc.) entstehen, wodurch sich die Verteilung im Körper (z. B. Überwindung der Blut-Hirn-Schranke) und Anreicherung in Zellen und Geweben verändert (Müller/Langer 2009).

2.2 Qualität der Produkte

Die Qualität von Arzneimitteln ergibt sich aus der Güte der Ausgangsmaterialien, der Herstellungsprozesse sowie der Lagerungs- und Vertriebsbedingungen.

Biologische Arzneimittel werden meist in Zellen (z. B. in gentechnisch veränderten Bakterien) hergestellt. Sie zeichnen sich durch große, komplexe und heterogene Molekülstrukturen oder noch komplexere Strukturen wie Zellen aus. In Zell- und Gewebeprodukten können deshalb z. B. zelluläre Verunreinigungen eine Rolle spielen. Die Wirkstoffe sind zusätzlich oft wenig stabil und erfordern besondere Herstellungs-, Lagerungs- und Applikationsbedingungen.

Das Ausgangsmaterial und der gegenüber kleinen Molekülen besonders komplexe und – aufgrund der für die Produktion eingesetzten biologischen Systeme (Zellen) – schwerer steuerbare Herstellungsprozess bestimmen die Qualität wesentlich mit. Sie können die biologische Aktivität beeinflussen und Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit haben. Änderungen im Herstellungsprozess (zu denen selbst eine räumliche Verlagerung der Herstellungsstätte zählen kann) können Auswirkungen haben, die bei biologischen Arzneimitteln allein mit Laboranalysen häufig nicht ausreichend charakterisiert werden können. Entsprechend kann bei Änderungen im Herstellungsprozess eine Studie mit klinischen Endpunkten notwendig werden, um die Vergleichbarkeit des Arzneimittels vor und nach der Änderung zu belegen (Volkers et al. 2005).

Insofern Aspekte der Qualität mit der Produktsicherheit verknüpft sind, werden sie im folgenden Teilkapitel behandelt.

2.3 Sicherheit der Produkte

Die Produktsicherheit umfasst die Sicherheit für den Behandelten (als Studienteilnehmer oder als Patient in der Regelversorgung), z. B. im Hinblick auf allergische oder sonstige Immunreaktionen, auf die Vorhersagbarkeit des Verhaltens viraler Vektoren (in der Gentherapie) oder der Wirkung nanoskaliger Partikel. Ein zweiter Bereich ist die Sicherheit für Personen, die im Herstellungsprozess, im Vertrieb oder als Behandler mit den Wirkstoffen in Kontakt kommen, sowie für die Umwelt.

Bei biologischen Arzneimitteln stellt sich die Frage nach übertragbaren infektiösen Erkrankungen durch eine Kontamination der Ausgangsmaterialien oder während des Herstellungsprozesses in weitaus stärkerem Maß als bei chemisch-synthetischen Arzneimitteln. Dies betrifft nicht wie bei chemisch-synthetischen Arzneimitteln nur die Hilfsstoffe (auch bei kleinen Molekülen kommen z. B. Heparin oder Rinderalbumin zum Einsatz), sondern die arzneilich wirksamen Bestandteile selbst, da diese z. B. aus Plasma oder Zellkulturen gewonnen wurden (Volkers et al. 2005).

Die komplexen Wirkstoffe können im Körper der Probanden zu unerwarteten Reaktionen führen. Bekannt ist z. B. die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen bestimmte Bereiche des Wirkstoffmoleküls, welche die Wirksamkeit des Arzneimittels erheblich beeinträchtigen, aber auch zu schwersten Komplikationen führen können. Die Studiendesigns und Begleituntersuchungen müssen dies berücksichtigen (Volkers et al. 2005). Nach Auskunft eines Interviewpartners ist auch die klinische Prüfung von Antikörpern gut machbar, sofern die Finanzierung des erhöhten Aufwands gewährleistet ist (Interview). In Studien der Phase I wird immer der neue Wirkstoff alleine getestet, in den Phasen II und III wird er häufig bereits mit einer Standardtherapie kombiniert (Vergleich Standardtherapie mit und Standardtherapie ohne die neue Substanz), da etwa in der Onkologie den Patienten die Standardtherapie nicht vorenthalten werden kann. Aus der Kombination gerade von biologischen Wirkstoffen ergibt sich in diesen Phasen ein höheres Risiko für die Studienpatienten (Interview).

Auch die Studie am kritischen Wirkstoff TGN1412 (Kap. III.3.4) war nach Auskunft der Interviewpartner sorgfältig geplant und durch die Aufsichtsbehörden korrekt bewertet, jedoch sei seine Wirkung aus Tiermodellen schwer vorhersagbar gewesen. Bei den „advanced therapies“ müsse man andere Maßstäbe anlegen, was in Reaktion auf die problematische Studie inzwischen auch umgesetzt sei: Es wurde mehr Zeit für die Begutachtung eines Studienantrags durch die Behörden vorgesehen; ggf. sei zu prüfen, ob sie ausreiche (Interview).

Bei einigen der neuartigen Therapien müssen die Risiken hinsichtlich der ökologischen Sicherheit betrachtet werden, die sich aus der möglichen unbeabsichtigten Verbreitung lebender und teilweise vermehrungsfähiger Organismen (Zellen, virale Vektoren aus der Gentherapie) und deren Übertragung auf andere Menschen, Tiere oder Pflanzen ergeben. Gentherapeutika benutzen häufig Viren

als Überträger des Genmaterials in die Zielzellen; eine Freisetzung der Viren über das Prüfpräparat muss durch geeignete Maßnahmen vermieden werden (Volkers et al. 2005). Neben diesen Aspekten wurden von den Interviewpartnern allerdings keine weiteren Risiken benannt, die spezifisch für neuartige Therapien wären.

2.4 Forschungspraktische Fragen

Biologika erfordern in der Regel besondere Analysemethoden zum Nachweis ihrer Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. Verfahren, welche für herkömmliche Arzneimittel anerkannt sind, sind in diesem Bereich häufig nicht anwendbar. Zur Charakterisierung und Stabilitätsbewertung von biologischen Wirkstoffen sind über die chemisch-physikalische Testung hinaus in der Regel zusätzliche spezifische Immuno- oder Bioassays zur Aktivitätsbestimmung erforderlich, welche besondere Kenntnisse und Bedingungen erfordern (Volkers et al. 2005).

Hinsichtlich der Forschungsmethodik wurde von den Interviewpartnern mehrfach darauf hingewiesen, dass neuartige Therapien im Tiermodell oft nur schwer einzuschätzen sind. Dem wurde inzwischen durch eine neue Leitlinie für den Übergang von den Tier- zu den Humanstudien Rechnung getragen, welche im September 2007 in Kraft trat, aber auch nicht allen Risiken sicher vorbeugen kann (s. u.).

2.4.1 Qualifikation der Forscher

Als weitere spezifische Herausforderungen für die klinische Forschung zu neuartigen Therapiemethoden werden ein Mangel an entsprechend qualifizierten Forschern und die fehlende Vernetzung der Akteure vom Labor bis zur Markteinführung genannt (siehe z. B. die Pharma-Initiative für Deutschland; BMBF 2008).

Neuartige Therapien, insbesondere die biotechnologisch fundierten, werden großteils von kleinen Firmen entwickelt. Diese haben häufig sehr spezialisiertes Wissen zu ihrer Technologie, aber nicht unbedingt ausreichende Kenntnisse im Bereich der klinischen Forschung, meist weniger Erfahrung mit Fragen der Zulassung und mit dem AMG generell, weniger finanzielle Mittel und weniger Zeit zur Verfügung als große Hersteller (aus einem Interview: „Wenn eine Ethikkommission einen Antrag ablehnt, kann dies schon die Pleite für das Unternehmen bedeuten.“). Hier herrscht den Interviewpartnern zufolge dringender Unterstützungsbedarf.

2.4.2 Forschungsstrukturen

Im akademischen Bereich sahen die Interviewpartner keine Hemmnisse, welche für die klinische Forschung zu neuartigen Therapien spezifisch wären. Im Bereich Medizinprodukte und Biotherapien (z. B. monoklonale Antikörper, Stammzellen) sei Deutschland sehr aktiv (Interview). Bemängelt wurde teilweise, dass trotz der großen Verbesserungen der letzten Jahre (ein „Quantensprung in Infrastruktur, Qualität und Wahrnehmung“; Interview) für manche Themen (z. B. die Gentherapie oder die biomedizinische Nanotechnologie) noch die Kristallisations-

punkte mit einer entsprechenden Finanzierung nicht nur projektbezogen, sondern auch für die benötigte Infrastruktur fehlten. Dabei müsse aber auch der ökonomische Output der Forschung bewertet werden.

Dies führt zur Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Unternehmen, die nach Ansicht der Experten noch verbesserungsbedürftig ist. Es wurde eine Unternehmenskultur mit leichten Übergängen zwischen Universität und Unternehmen wie in den USA gewünscht; die Forscher und Entwickler seien hierzulande zu wenig Unternehmer. Die Schulung in medizinischer Forschung und deren kommerzieller Umsetzung sollte schon an den Universitäten beginnen und unternehmerische Qualitäten sollten ähnlich bewertet werden wie die wissenschaftlichen.

2.4.3 Forschungsbedarf

Zentrale Schnittstelle zwischen Forschung und Anwendung ist die Kostenerstattung durch die GKV, wo insbesondere für neuartige Therapieverfahren mehr Studien zu deren Nutzen gefördert werden sollten (Interview). Für medizinische Anwendungen in Krankenhäusern gilt der Verbotsvorbehalt (§ 137c SGB V): Alle Verfahren dürfen angewendet werden, sofern sie nicht explizit von der Verwendung ausgeschlossen wurden – im Gegensatz zum ambulanten Sektor, wo ein Erlaubnisvorbehalt (§ 135 SGB V) gilt, der besagt, dass nur solche Verfahren am Patienten angewandt werden dürfen, die dafür explizit vom G-BA freigegeben wurden.

Negativbeispiel für die „ungeprüfte“ Einführung einer neuen Technologie in die klinische Routine war der „Robodoc“, ein Gerät zur Unterstützung der Operation bei Hüftendoprothesen. Trotz mangelhafter Evidenzlage bezüglich des klinischen Nutzens wurden in Deutschland viele dieser Geräte angeschafft und eingesetzt, was jedoch zu vielen Komplikationen bei den Behandelten, zu einer hohen Zahl von Schadensersatzklagen bei Gerichten, zu einer Warnung des BfArM, das Gerät nur unter eng beschränkten Bedingungen einzusetzen, und schließlich zu einem weitgehenden Verzicht auf den Einsatz führte (Interview). Die Interviewpartner nannten weitere Beispiele für Verfahren, die im Krankenhaus trotz noch ungenügenden Nutzens angewandt würden, was Fragen nach den Kriterien für den Marktzugang insbesondere von medizintechnischen Geräten und nach der Notwendigkeit von klinischen Studien für die Kostenerstattung aufwirft. Für neuartige Methoden könne insbesondere die Einrichtung von Patientenregistern hilfreich sein.

Das Bundessozialgericht hat am 28. Juli 2008 (Az.: B 1 KR 5/08 R) bestätigt, dass das allgemeine Qualitätsgebot (§ 2 Absatz 1 S. 3 SGB V) auch für den stationären Bereich gilt. Die diesbezügliche Bewertung einer Krankenhausleistung sei wegen § 137c SGB V zwar vielfach erst im Nachhinein und aufgrund einer konkreten Beanstandung und nicht – wie im ambulanten Bereich – erst generell durch den G-BA zu prüfen. Dies ändere aber nichts daran, dass auch nur die stationären Leistungen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden dürften, welche die Qualitätsstandards erfüllen.

Der G-BA sieht sich dadurch darin bestätigt, Methoden mit zweifelhaftem Nutzen auszuschließen, wenn dadurch keine Versorgungslücken entstehen (G-BA 2008). Es ist zu vermuten, dass diese Entscheidung den Bedarf nach Studien zum Nutznachweis beim Zugang zur GKV-Versorgung weiter erhöhen wird.

2.5 Ethik

Auch ethische Fragen müssen schon bei klinischen Versuchen mit herkömmlichen Arzneimitteln beantwortet werden, bei Biologika treten aber neue Dimensionen hinzu, z. B. im Hinblick auf die xenogene (tierische) Herkunft von Zellen oder Geweben, den Embryonenschutz bei Stammzellprodukten oder die Zulässigkeit des Klonens von Tieren als Wirkstofflieferanten. Die ethische Begutachtung von Anträgen auf klinische Prüfungen muss diesem erweiterten Fragespektrum gerecht werden. Abgesehen von einigen generellen Anregungen zur Arbeit der Ethikkommissionen sahen die Interviewpartner hier jedoch keinen spezifischen Verbesserungsbedarf.

2.6 Sonstige Herausforderungen

Das Ausmaß der durchgeführten Forschung und die dabei bearbeiteten Fragestellungen werden durch die gesetzlichen bzw. behördlichen Anforderungen bestimmt. Bei der Bewertung von Anträgen auf klinische Prüfung spielen derzeit nur wissenschaftliche und technische Aspekte eine Rolle. Einer der Interviewpartner schlug jedoch vor, dabei auch wirtschaftliche Gesichtspunkte zu berücksichtigen (die ökonomische Bedeutung der neuen Therapiemethode). Ein anderer ökonomischer Aspekt liegt darin, dass die neuartigen Prüfsubstanzen, z. B. monoklonale Antikörper, teils sehr teuer sind, was insbesondere nicht-kommerzielle Sponsoren oder kleine Firmen vor Schwierigkeiten stelle und die Durchführung von Studien erschwere (Interview).

3. Bewertung der existierenden Regulierung

3.1 Regulatorische Einordnung neuartiger Wirkstoffe

Die Neuartigkeit eines Diagnose- oder Behandlungsverfahrens bringt es oft mit sich, dass für das neue Verfahren zunächst bestimmt werden muss, nach welchem Regime es bewertet werden soll, insbesondere ob es den Arzneimitteln oder den Medizinprodukten zuzuordnen ist. Daraus ergibt sich dann, welche der beiden Bundesoberbehörden zuständig ist, welche Anforderungen an klinische Studien gelten und welche der Leitlinien zur Anwendung kommen, die von den Regulierungsbehörden für besondere Stoffgruppen (wie z. B. Impfstoffe), für besondere Indikationsgebiete (z. B. für Multiple Sklerose) oder für bestimmte forschungsmethodische Fragen bereitgestellt werden. Die Frage der regulatorischen Einordnung ist durch die Verordnung (EG) Nummer 1394/2007 mit Verweis auf die GCP-Richtlinie bereits weitgehend geklärt. Bei Unklarheiten insbesondere bei neuartigen Therapieverfahren empfiehlt das PEI den Sponsoren, den direkten Kontakt zur Behörde aufzunehmen, um Besonderheiten

zu identifizieren und Lösungsmöglichkeiten zu finden (Volkers et al. 2005).

Die Interviewpartner sehen die Differenzierungsmöglichkeiten aufgrund der existierenden gesetzlichen Vorgaben im Grundsatz als ausreichend an, selbst beim BfArM muss aber in Einzelfällen zunächst geprüft werden, ob ein neues Produkt etwa unter das Arzneimittelrecht oder als Nahrungsergänzungsmittel unter das Lebensmittelrecht fällt. Das wesentliche Kriterium für ein Arzneimittel, nämlich die besondere Wirksamkeit der wesentlichen Bestandteile, kann in letzter Konsequenz nur durch eine klinische Studie bewertet werden, welche jedoch für Lebensmittel bisher nicht verlangt wird, woraus sich ein gewisser Abwägungsbedarf ergibt. Mischprodukte, also Kombinationen von Medizintechnik mit Arzneimitteln, fallen teilweise unter mehrere Regulierungsregimes gleichzeitig, sie seien jedoch nur im Einzelfall ein Problem; generell seien in Deutschland auch komplizierte Studien möglich (Interview). Optimierungspotenzial wurde noch bei der Abstimmung der beiden deutschen Regulierungsbehörden untereinander hinsichtlich der Antragsunterlagen für verschiedene Produktgruppen gesehen (Interviews).

3.2 Besonderheiten der Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien

Für Arzneimittel, welche nach Verordnung (EG) Nummer 1394/2007 zu den „Arzneimitteln für neuartige Therapien“ zählen, gelten dieselben regulatorischen Grundsätze wie für andere Arten von biotechnologischen Arzneimitteln; die Zulassung muss bei der EMEA im zentralisierten Verfahren beantragt werden. Trotz der grundsätzlichen Gleichbehandlung können die technischen Anforderungen, insbesondere die Art und der Umfang qualitätsbezogener, vorklinischer und klinischer Daten zum Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels, für diese Produkte hochspezifisch sein (Verordnung (EG) Nummer 1394/2007 Erwägungsgrund 13). Mit Verordnung (EG) Nummer 1394/2007 wurde deshalb bei der EMEA ein Ausschuss für neuartige Therapien („Committee for Advanced Therapies“, CAT) eingerichtet, der mit Personen besetzt ist, die besondere Fachkenntnisse für diese Arzneimittel besitzen, und der den Entwurf für ein wissenschaftliches Gutachten über die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des zu beurteilenden Arzneimittels für neuartige Therapien vorlegt. Dieses Gutachten muss dann durch den Ausschuss der Agentur für Humanarzneimittel, welcher für alle Arzneimittel zuständig ist, gebilligt werden, bevor es der EU-Kommission im Rahmen der Marktzulassung zur Entscheidung vorgelegt wird. Zudem bietet der Ausschuss Beratung in regulatorischen und wissenschaftlichen Fragen an.

3.3 Leitlinien zur Minimierung des Risikos für Probanden in klinischen Studien

Die Regulierung wird durch eine große Zahl von Leitlinien der Regulierungsbehörden spezifiziert, welche für

den Antragsteller verbindlich sind. In Reaktion auf die kritische Studie mit dem Wirkstoff TGN1412, welche eine Studie der Phase I war, also die erste Erprobung am Menschen („First-in-Human“-Studie), wurde von der ICH und damit für den Europäischen Raum von der EMEA bzw. dem zuständigen wissenschaftlichen Komitee (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) eine neue Leitlinie verabschiedet, die sich mit der Identifikation und Minderung von Risiken bei Ersterprobungen am Menschen befasst (CHMP 2007). Sie bezieht sich nicht nur auf neuartige Therapieverfahren, sondern auf alle Arzneimittel außer Gen- und Zelltherapeutika und weist auf potenzielle Hochrisikowirkstoffe hin. Besondere Risiken werden gesehen

- aufgrund einer besonderen Wirkungsweise des Wirkstoffs (z. B. Eingriff in komplexe biologische Signalwege),
- aufgrund der Eigenschaften seiner Zielstrukturen („drug targets“, z. B. Zielstrukturen, über die besonders wenig Wissen existiert) oder
- aufgrund einer fraglichen Aussagekraft der Ergebnisse aus den Tierexperimenten.

Es werden eine ganze Reihe von Anweisungen gegeben, die sich auf die Durchführung der Tierexperimente und auf die Frage, inwiefern die Ergebnisse daraus auf den Einsatz am Menschen übertragen werden können, beziehen. Die Hinweise für die klinischen Studien, also den ersten Einsatz am Menschen, beziehen sich auf

- die Studienpopulation,
- die Orte, an denen die Studie durchgeführt werden soll,
- die Höhe der Eingangsdosis (die Studien werden häufig mit niedrigen Eingangsdosen durchgeführt, welche später gesteigert werden),
- Anwendungsweg und -geschwindigkeit,
- Anzahl der Probanden pro Dosisgruppe,
- Abfolge und Intervall der Dosierungen bei einzelnen Probanden,
- Schritte der Dosissteigerungen,
- Übergang von einer Dosisgruppe zur nächsten,
- Regeln für den Abbruch,
- Zuordnung von Verantwortlichkeiten im Hinblick auf diese Entscheidungen.

Die „scientific community“ ist sich relativ einig, dass schwerwiegende Nebenwirkungen für die Probanden wie im Fall TGN1412 nicht sicher ausgeschlossen werden können, dass jedoch die daraufhin verabschiedete Leitlinie eine angemessene und ausreichende Reaktion sei und eine wesentliche Verbesserung der Probandensicherheit mit sich bringe (Interviews).

3.4 Anforderungen an klinische Studien mit neuartigen Verfahren

Nicht völlig einig waren sich die Befragten, ob die regulatorischen Anforderungen für innovative Technologien ausreichen oder ob noch spezifischere Regelungen erforderlich seien. AMG und MPG seien eine solide Basis, und eine Überregulierung müsse vermieden werden, da zu hohe Anforderungen dazu führen könnten, dass die Entwicklung neuer Verfahren schon in frühen Stadien aufgrund hoher (erwarteter) Hürden abgebrochen werde. An dieser Stelle kommen neben der Einschätzung der Möglichkeit, Nutzen und Risiken neuer Verfahren mit wissenschaftlichen Methoden bewerten zu können, auch persönliche Wertentscheidungen der Sponsoren und der Forscher zum Tragen, welche gerade bei neuartigen Therapieverfahren, über die gerade wegen ihrer kurzen Historie nur unvollständiges Wissen vorliegt, besondere Bedeutung gewinnen. Die generell zu beobachtende Tendenz, die Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeitsnachweis insbesondere für medizintechnische Geräte zu erhöhen, wurde begrüßt, da im Zweifelsfall die Probanden- bzw. Patientensicherheit im Vordergrund stehen müsse und dementsprechend eher die hohen Anforderungen des AMG (statt des MPG) angelegt werden sollten. Die alleinige CE-Zertifizierung wie bei Medizinprodukten reiche für innovative Verfahren nicht aus.

Insbesondere kleine Firmen bräuchten jedoch gezielte Unterstützung bei der Bewältigung dieser Anforderungen, da sie gegenüber großen Konzernen mit hohen Kosten für klinische Studien und hohem administrativem Aufwand (z. B. für die Dokumentation von Arzneimittelnebenwirkungen während klinischer Studien) sonst benachteiligt seien.

V. Internationale Lösungsansätze

Im Folgenden wird die klinische Forschung in den für Deutschland wichtigsten europäischen Vergleichsländern Vereinigtes Königreich, Frankreich und Schweden, in den

USA sowie im aufstrebenden Forschungsstandort China dargestellt. Neben einer deskriptiven Darstellung der jeweiligen Situation werden auch – soweit identifizierbar – Maßnahmen der Länder beschrieben, die dort unternommen werden, um die jeweiligen Standortbedingungen für die klinische Forschung zu optimieren.

1. Rahmenbedingungen der klinischen Forschung im internationalen Vergleich

1.1 Finanzierung klinischer Forschung

Als Rahmenbedingung für die klinische Forschung und als Indikator für die Bedeutung der Forschung insgesamt gibt Tabelle 9 die Ausgaben für Forschung und Entwicklung in den Vergleichsländern als Anteil am Bruttoinlandsprodukt (BIP) wieder. Die Zahlen schließen Ausgaben der öffentlichen Hand, der privaten Wirtschaft, der Hochschulen und privater Organisationen ohne Erwerbszweck ein. Da China weder Mitglied der EU noch der OECD ist, liegen für dieses Land häufig keine vergleichbaren Daten vor.

In Schweden zeigt sich über alle Jahre des Beobachtungszeitraums ein sehr hohes Niveau der allgemeinen Ausgaben für Forschung und Entwicklung, welches sich in den letzten Jahren jedoch etwas reduziert hat. Deutschland liegt deutlich über dem EU-Durchschnitt und etwas unter den USA, und deutlich über Frankreich, das wiederum noch vor dem Vereinigten Königreich rangiert.

Auf der Arzneimittelforschung lag in Deutschland weniger Gewicht: Die Ausgaben der Arzneimittelindustrie alleine, also ohne öffentliche Forschungsförderung, für die Forschung und Entwicklung in ihrem Sektor stellen sich wie folgt dar: Im Jahr 2003 (neueste verfügbare Daten) wurden laut OECD Health Data von den Industrien in Deutschland 0,1 Prozent des BIP für Arzneimittelforschung ausgegeben; der Wert ist gleich hoch wie in den USA. In Frankreich lag der Wert bei 0,2 Prozent des BIP, in UK bei 0,3 und in Schweden bei 0,6 Prozent des BIP.

Tabelle 9

Ausgaben für Forschung und Entwicklung in Prozent des BIP

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
SE	–	4,17 ⁱ	–	3,85 ⁱ	3,62 ⁱ	3,8 ^b	3,74	3,64 ^p
DE	2,45	2,46	2,49	2,52	2,49	2,48	2,54	2,53 ^e
FR	2,15 ^b	2,2	2,23	2,17	2,15 ^b	2,1	2,1 ^p	2,08 ^p
EU-27	1,85 ^s	1,86 ^s	1,87 ^s	1,86 ^s	1,82 ^s	1,82 ^s	1,84 ^s	1,83 ^s
UK	1,81	1,79	1,79	1,75	1,69	1,73	1,76	–
USA	2,73 ⁱ	2,74 ⁱ	2,64 ⁱ	2,67 ^{i,p}	2,58 ⁱ	2,61 ^{i,p}	2,61 ^{i,p}	–

–: Angabe nicht verfügbar

s: Schätzung EuroStat; p: vorläufiger Wert; b: Reihenunterbrechung; e: geschätzter Wert;

i: USA: Kapitalaufwendungen sind kaum oder gar nicht enthalten.

Quelle: eigene Zusammenstellung nach Zahlen von EuroStat

Neben den Forschungsausgaben ist auch die Produktion von Arzneimitteln im jeweiligen Land ein Faktor, der möglicherweise eine Bedeutung für die klinische Forschung besitzt. Abbildung 5 gibt die Produktionsleistung der jeweiligen pharmazeutischen Industrie in Mrd. US-Dollar an, die nach Kaufkraft der einzelnen Länder auf eine einheitliche Skala umgerechnet wurden (Kaufkraftparitäten, KKP).

Die Zahlen weisen auf eine Herstellungskapazität der USA hin, welche mit 126 Mrd. US-Dollar KKP nahezu 50 Prozent über dem Wert aller vier anderen Länder zusammen liegt. Frankreich führte 2001 (neueste verfügbare Daten) unter den vier europäischen Ländern die Reihe an, gefolgt von Deutschland, UK und Schweden.

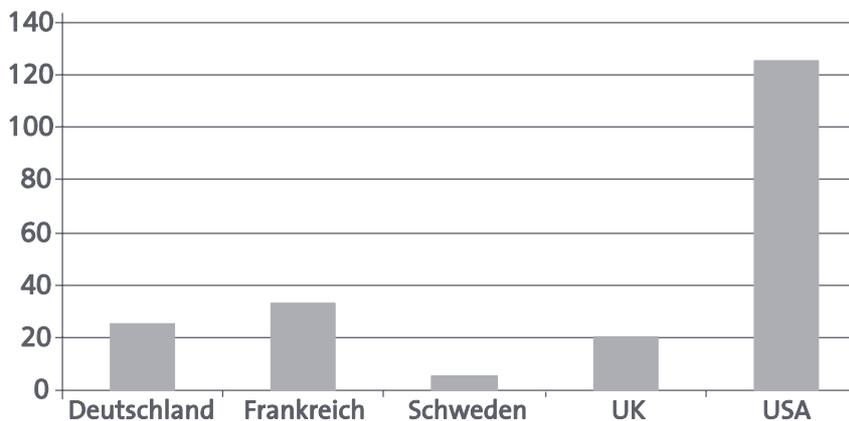
Auch die Exportbilanz gibt einen Hinweis darauf, wie relevant die einheimische Produktion für eine Volkswirt-

schaft ist. Die USA sind weltweit der größte Hersteller von Arzneimitteln, von der Produktion dort ist jedoch ein großer Teil für den Konsum im eigenen Land bestimmt. 2006 hatten die USA deshalb eine Handelsbilanz mit einem Importüberschuss im Wert von 17,1 Mrd. US-Dollar (ca. 23 Mrd. Euro), während die Schweiz und Irland weltweit die größten Nettoexporteure von Arzneimitteln waren. Aber auch Frankreich, das Vereinigte Königreich, Schweden und Deutschland exportierten deutlich mehr Arzneimittel, als sie einfuhrten (OECD 2008).

Die Bedeutung der Arzneimittelindustrie für die Gesundheit der Bevölkerung kann unter anderem an den Ausgaben für Arzneimittel abgelesen werden. Die Gesundheitsausgaben insgesamt machten in Deutschland im Jahr 2006 einen Anteil von 10,6 Prozent am BIP aus. Abbildung 6 zeigt die Entwicklung der Gesundheitsausgaben in den näher betrachteten Ländern.

Abbildung 5

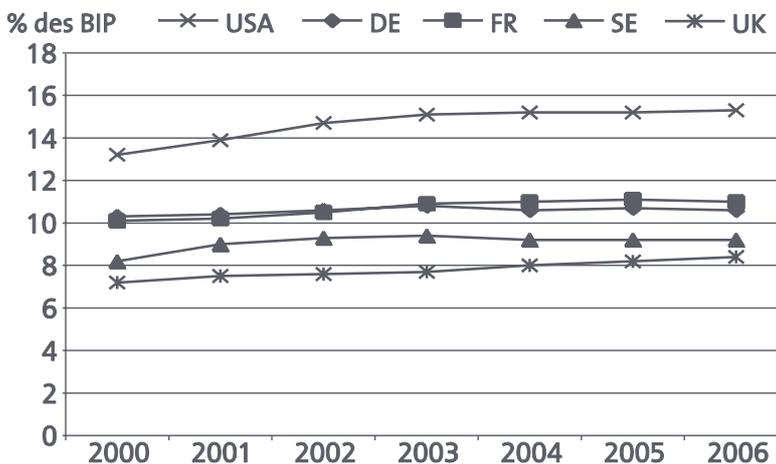
Produktion der Arzneimittelindustrie 2001 in Mrd. US-Dollar KKP



Quelle: eigene Darstellung auf Basis von OECD Health Data 2008

Abbildung 6

Gesundheitsausgaben 2000 bis 2006 in Prozent des BIP



Schweden: 2001 Bruch in der Zeitreihe; UK: 2003 Bruch in der Zeitreihe, 2004 bis 2006 Unterschiede in der Methodologie
 Quelle: eigene Darstellung auf Basis von OECD Health Data 2008

In den Vergleichsländern haben sich die Gesundheitsausgaben in den vergangenen Jahren unterschiedlich entwickelt: Während sich das Wachstum als Anteil des Bruttoinlandsprodukts in Deutschland, Schweden und Frankreich ab 2003 auf einem relativ stabilen Niveau einpendelte, hatten die USA und das Vereinigte Königreich auch nach 2003 noch ein stetiges Wachstum zu verzeichnen.

Die Arzneimittelausgaben machten in Deutschland 2006 einen Anteil von 1,6 Prozent des BIP aus. Sie lagen in Frankreich mit 1,8 Prozent und in den USA mit 1,9 Prozent über dem Wert von Deutschland, in Schweden mit 1,2 Prozent deutlich darunter. Für das Vereinigte Königreich liegen keine Vergleichszahlen vor (Abb. 7).

1.2 Finanzierung der Gesundheitsversorgung

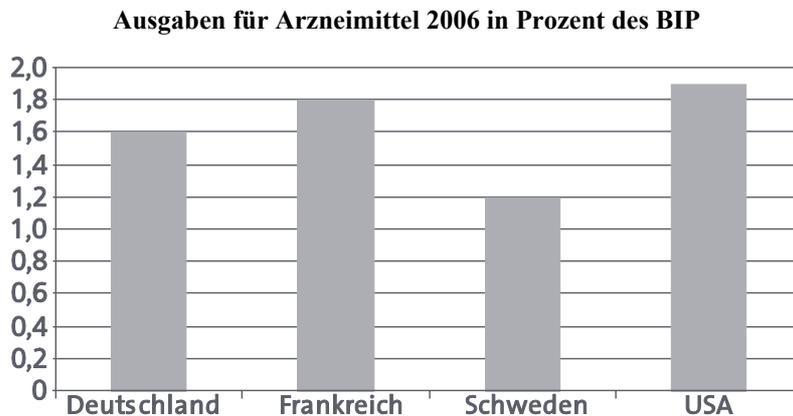
Im Vergleich der europäischen Gesundheitssysteme ist ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal die unterschiedliche Finanzierung der Versorgung. Eine erste Ein-

teilung kann nach steuerfinanzierten („Beveridge“-Modell) und sozialversicherungspflichtigen Modellen vorgenommen werden. Sozialversicherungsmodelle funktionieren meist über eine gesetzliche Krankenkasse („Bismarck“-Modell), Mischformen sind möglich (Tab. 10).

Das gewählte Finanzierungssystem beeinflusst auch die Bereitstellung des ambulanten Leistungsangebotes. So zeigt sich, dass in Deutschland, Frankreich und den Benelux-Ländern die sogenannte extramurale (ambulante) Versorgung hauptsächlich durch niedergelassene Ärzte sichergestellt wird, die selbstständig tätig sind und aus Sozialversicherungsbeiträgen bezahlt werden. In Großbritannien, Irland, Schweden, Finnland, Dänemark, Griechenland, Italien, Spanien und Portugal mit steuerfinanzierter Krankenversorgung wird die ambulante Versorgung dagegen durch staatliche Gesundheitsdienste angeboten.

Die Volksrepublik China und die USA weisen keine in dieser Weise einheitlich organisierte Gesundheitsversorgung auf.

Abbildung 7



Quelle: eigene Darstellung auf Basis von OECD Health Data 2008

Tabelle 10

Finanzierung der Krankenversorgung

fast ausschließlich über Sozialversicherungsbeiträge	überwiegend über Sozialversicherungsbeiträge	annähernd zu gleichen Teilen aus Steuermitteln und Sozialbeiträgen	überwiegend aus Steuermitteln
Frankreich Niederlande	Deutschland Belgien Luxemburg	Griechenland Italien Spanien	Großbritannien Irland Dänemark Schweden Finnland Portugal

Quelle: Busse 2006

1.3 Fazit zu den Rahmenbedingungen

Im Folgenden werden die diskutierten Rahmenbedingungen mit der Leistungsfähigkeit der klinischen Forschung verglichen, um so mögliche Wirkungszusammenhänge zu identifizieren. Tabelle 11 gibt die Anzahl der klinischen Studien aller vier Phasen für die Vergleichsländer wieder, die am 12. Februar 2008 in der WHO-Datenbank gemel-

det waren, Abbildung 8 die entsprechenden Prozentanteile an den weltweit gemeldeten Trials.

Als Maß der Leistungsfähigkeit der klinischen Entwicklung im Land kann neben der Studienzahl auch die Zahl neuer Wirkstoffe, die sich in klinischer Entwicklung befinden, betrachtet werden. Abbildung 9 gibt die entsprechenden Zahlen wieder.

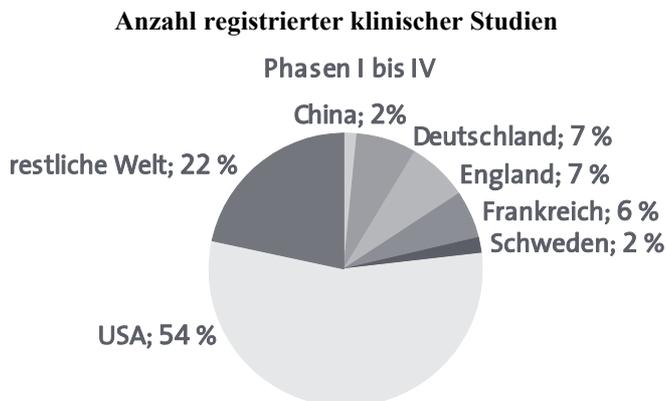
Tabelle 11

Anzahl gemeldeter klinischer Studien 2008

Land	Anzahl
Deutschland	1 474
Frankreich	1 191
Schweden	383
Vereinigtes Königreich	1 574
USA	11 951
China	326
restliche Welt	4 684
gesamt	21 583

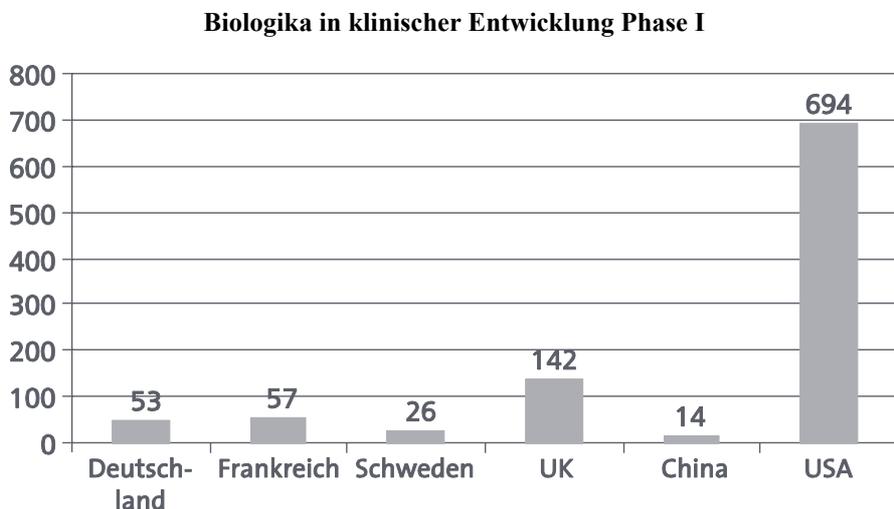
Quelle: WHO International Clinical Trials Registry Platform, Stand 12. Februar 2008

Abbildung 8



Quelle: eigene Darstellung auf Basis der WHO International Clinical Trials Registry Platform, Stand 12. Februar 2008

Abbildung 9



Quelle: eigene Darstellung auf Basis der Datenbank Phmaprojects, Stand Januar 2008

Die folgende Tabelle fasst die berichteten Ergebnisse zu den Rahmenbedingungen im Ländervergleich zusammen und setzt sie mit den gewählten quantitativen Maßen zur Leistungsfähigkeit der klinischen Forschung in Beziehung (Tab. 12).

Grafisch dargestellt ergibt sich die folgende Abbildung (Abb. 10), welche den Vergleich der Werte über die Länder hinweg wiedergibt und mögliche Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Standortfaktoren auf der einen Seite und der Aktivität bei klinischen Studien auf der

Tabelle 12

Übersicht zum quantitativen Ländervergleich

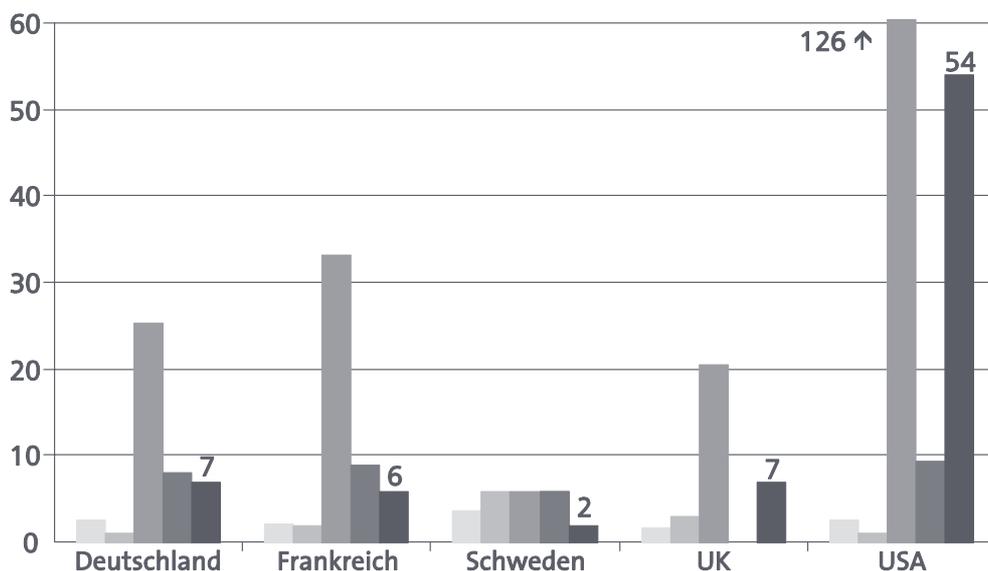
	Ausgaben für FuE in % des BIP 2006	industrielle Pharma-FuE in % des BIP 2003	Produktion in Mrd. US-Dollar KKP 2001	Ausgaben f. Arzneimittel in % des BIP 2006	Anteil weltweiter klin. Stud. Phasen I bis IV 2008	Anzahl Biologika in Phase I 2008
DE	2,54	0,1	25,447	1,6	7 %	53
FR	2,10	0,2	33,227	1,8	6 %	57
SE	3,74	0,6	5,885	1,2	2 %	26
UK	1,76	0,3	20,478	–	7 %	142
USA	2,61	0,1	126,032	1,9	54 %	694

Quelle: eigene Darstellung, Erläuterungen im Text und bei den Detaildarstellungen weiter oben

Abbildung 10

Übersicht zum quantitativen Ländervergleich

- Ausgaben für FuE in % des BIP 2006
- industrielle Pharma-FuE in % des BIP 2003 * 10
- Produktion in Mrd. US-Dollar KKP 2001
- Ausgaben für Arzneimittel in % des BIP 2006 * 5
- Anteil weltweiter klinischer Studien Phasen I bis IV in % 2008



Quelle: eigene Darstellung auf der Basis von OECD Health Data 2008 und www.clinicaltrials.gov, Erläuterungen im Text

anderen Seite illustriert. Der Anteil der weltweiten klinischen Studien ist in der Grafik als dunkelgrauer Balken dargestellt. Die Werte der FuE-Ausgaben der Industrie für die Arzneimittelentwicklung wurden mit 10 und die Ausgaben für Arzneimittel mit 5 multipliziert, um sie in eine darstellbare Größendimension zu transformieren.

Eindeutige Zusammenhänge zwischen den Variablen lassen sich sowohl wegen der kleinen Zahl der betrachteten Länder als auch aufgrund der Heterogenität der Skalen nicht erkennen. Tendenziell hängt der Anteil klinischer Studien am engsten mit dem Produktionsvolumen an Arzneimitteln im Land zusammen. Schweden ist ein Ausnahmefall; in diesem Land sind die Ausgaben für FuE insgesamt sowie die Forschungsaufwendungen der Arzneimittelindustrie besonders hoch, was sich jedoch nicht in einer hohen Zahl von klinischen Studien niederschlägt. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Zahl klinischer Studien und den Arzneimittelausgaben (fehlender Wert für das Vereinigte Königreich) lässt sich nicht ablesen.

2. Bedingungen und Lösungsansätze in den einzelnen Ländern

2.1 Vereinigtes Königreich

Gesundheitsversorgungssystem

Im Vereinigten Königreich (UK) wird die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung seit 1948 durch den National Health Service (NHS) gewährleistet. Der NHS ist ein zum weitaus größten Teil steuerfinanziertes und staatlich verwaltetes Gesundheitssystem. Er bietet der gesamten Wohnbevölkerung Großbritanniens, unabhängig von ihrer Staatszugehörigkeit und ihrem Einkommen, einen weitreichenden Versicherungsschutz gegen gesundheitliche Risiken (Böcken et al. 2000).

Besonderheiten der klinischen Forschung im Land

Das Vereinigte Königreich hat hinsichtlich der Kapazität und der Dichte klinischer Studien eine deutlich schlechtere Ausgangslage als Deutschland und zudem seit 2002 einen mittleren jährlichen Rückgang der Zahl klinischer Studien um knapp 10 Prozent zu verzeichnen (Thiers et al. 2008; vgl. Kap. II.3).

Die öffentliche Forschungsförderung im Gesundheitsbereich in UK basiert im Wesentlichen auf zwei Säulen (Adams 2008; OSC 2008; Walley/Thakker 2008; Cooksey 2006):

- Das „Medical Research Council“ (MRC) fokussiert überwiegend auf die Grundlagenwissenschaften und fördert u. a. den Aufbau von Partnerschaften mit der Industrie.
- Das „National Institute for Health Research“ (NIHR) ist stärker für die klinische und die anwendungsbezogene Forschung zuständig und fördert u. a. den Aufbau von Forschungsnetzwerken.

Die Abstimmung erfolgt über das „Office for Strategic Coordination of Health Research“ (OSCHR) in Koopera-

tion mit der „UK Clinical Research Collaboration“ (Adams 2008).

Eine der Forderungen des sogenannten „Cooksey Reviews“ war eine verbesserte Kooperation zwischen MRC und NIHR; sie soll durch ein neu aufgelegtes Förderprogramm gestärkt werden (Cooksey 2006; NIHR 2008). Das „Efficacy and Mechanism Evaluation (EME) Programme“ ist angesiedelt zwischen einem weiteren neuen Förderprogramm des MRC zur Stärkung früher Entwicklungen (neue Therapien und Diagnostika) und dem bereits etablierten „Health Technology Assessment Programme“ des NIHR (NIHR 2008; Walley/Thakker 2008). Auf diese Weise sollen Innovationen in der Forschung rasch zu Interventionen führen, um so einen Nutzen bei Patienten zu erreichen (Walley/Thakker 2008). Die bessere Finanzierung von klinischen Studien wird durch eine breit angelegte politische Strategie flankiert, welche die Position des NIHR innerhalb des NHS stärken soll. Um dem Rückgang der klinischen Forschung in Großbritannien entgegenzuwirken, soll das NIHR weiterhin Infrastruktur- und Personalmaßnahmen unterstützen und gezielt einzelne Projekte fördern (Walley/Thakker 2008). Besondere Berücksichtigung erhält die translationale Forschung, mit deren Hilfe die Kluft zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung überwunden werden soll.

Insgesamt stieg die Forschungsförderung im Gesundheitsbereich deutlich an: Die Fördersumme von 400 Mio. britische Pfund (ca. 440 Mio. Euro) in den Jahren 2003/2004 wurde auf 1 Mrd. britische Pfund (ca. 1 100 Mio. Euro) im Jahr 2006 angehoben und soll bis zum Jahr 2010 auf 1,7 Mrd. britische Pfund (ca. 1,9 Mrd. Euro) steigen (Adams 2008; Walley/Thakker 2008). 450 Mio. britische Pfund (ca. 500 Mio. Euro) werden dabei verteilt über fünf Jahre für die translationale Forschung bereitgestellt (Travis 2007).

In Großbritannien und den USA wird eine Vielzahl auch personenbezogener Nachwuchsförderprogramme für klinische Forscher angeboten (WR 2004), da die wichtigste Engstelle beim Humankapital für klinische Forschung gesehen wird. Zudem wird in Großbritannien auf eine bislang einzigartige Basis elektronischer Patientenakten gesetzt, die für klinische Forschung genutzt werden können soll (Adams 2008).

Die befragten Experten berichten über grundsätzlich gute Bedingungen der klinischen Forschung im Vereinigten Königreich. Die klinische Forschung sei dort gut angesehen und habe dort eine lange Tradition, weshalb die britische Forschung der deutschen in methodischen Fragen teilweise um zehn Jahre voraus sei. Das MRC finanziert notwendige Studien, sofern sie im öffentlichen Interesse liegen, worüber ein hochkarätig besetztes Expertengremium zentral entscheidet (Interview); bezahlt wird dann auch der Wirkstoff, während er in Deutschland oft querfinanziert werden muss. Es wurde insbesondere eine gute Förderung der Krebsforschung hervorgehoben.

Auch hinsichtlich der Infrastruktur und Bündelung klinischer Studien in besonders ausgestatteten Zentren sei man

in Großbritannien weiter als in Deutschland. Die große Zahl gesonderter Prüfzentren ist eine Besonderheit des Vereinigten Königreichs, dort existieren auch mehr kommerzielle „Contract Research Organisations“ (CRO) als in Deutschland, die auf neue Technologien spezialisiert sind. Solche Prüfzentren bieten – wo vorhanden – auch in Deutschland (z. B. an der Charité) und anderen Ländern eine gute Studienqualität (Interviews). Die Zentren in UK bieten in der Regel neben der stationären selbst auch ambulante Versorgung an und bilden Netzwerke mit den niedergelassenen Ärzten in ihrer Region (z. B. Veranstaltungen zur Vorstellung von Studien, die am Zentrum geplant sind), was die Rekrutierung von Studienpatienten erleichtert. Die breitere Streuung der auch ambulanten Patienten verbessert auch die Validität der Patientenkollektive, während in Deutschland, wo klinische Forschung häufig in hoch spezialisierten Abteilungen durchgeführt wird, oft nur sehr ausgewählte Patienten in Studien aufgenommen werden könnten.

Als weiterer Vorteil für klinische Studien in UK wird von den Experten die gute Integration von Prozeduren für klinische Studien in die Praxissoftware der ambulanten Versorgung im National Health Service genannt, in die sich praxis- bzw. zentrenübergreifende Forschungsfragen leichter implementieren lassen als in deutsche Systeme. Die Ansätze etwa der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für ein besseres Qualitätsmanagement und eine einheitliche Integration von Prozeduren für die klinische Forschung in die deutsche Praxissoftware seien bisher noch nicht ausreichend erfolgreich gewesen.

2.2 Schweden

Gesundheitsversorgungssystem

Das staatliche schwedische Gesundheitssystem ist grundsätzlich steuerfinanziert und liegt in der Verantwortung der Provinzen. Die Finanzierung erfolgt über eine Einkommenssteuer von durchschnittlich etwa 11 Prozent (je nach Provinz), die von den Provinziallandtagen erhoben wird und die damit jeder arbeitende Einwohner mitträgt. Darüber hinaus gibt es eine Zuzahlung der Patienten bei jedem Arztbesuch oder Medikamentenkauf.

Besonderheiten der klinischen Forschung im Land

In der Analyse von Thiers et al. (2008) zeigt sich für Schweden eine relativ hohe Anzahl klinischer Studien pro Kopf der Bevölkerung, allerdings bei stark fallender Tendenz über die vergangenen Jahre. Dies wird vom Schwedischen Wissenschaftsrat mit einer Erosion der öffentlichen Forschungsförderung bei gleichzeitiger Kostensteigerung begründet. Für die klinische Forschung im Besonderen werden aber auch die mangelnde Zeit der in der Versorgung Tätigen für Forschung und eine geringere Wertschätzung der Forschung gegenüber einer medizinischen Karriere als Hemmnisse angeführt (Swedish Research Council 2007).

Derzeit kann die klinische Forschung in Schweden über mehr als 450 Mio. Euro jährlich verfügen. Die beiden größten Finanzierungsquellen sind Zuwendungen, die die

Zentralregierung den Kliniken für klinische Forschung zuweist (ca. 150 Mio. Euro jährlich), und die Forschungsmittel der Regionen selbst (ca. 130 Mio. Euro jährlich). Zusätzlich werden Mittel der Universitäten, von anderen Förderern in Schweden, von Stiftungen und von der EU für klinische Forschung verwandt (Stendahl 2008).

Die Projekte, die der Schwedische Forschungsrat (Swedish Research Council) unterstützt, sind größtenteils forscherrinitiiert bzw. nichtkommerziell. Unterstützt wird insbesondere Forschung, die den schwedischen Arbeitsgruppen den Anschluss an den internationalen Standard ermöglicht. Zuwendungen werden nach dem „Peer-Review“-Prinzip vergeben, das neben der Qualitätsbewertung auch für die Priorisierung der Forschungsfragen unter Einbezug aller, auch „fachfremder“ Akteursgruppen angewandt wird (Interviews; Clavisi et al. 2008). Die Förderzwecke umfassen ein breites Bündel von sich ergänzenden Maßnahmen:

- Projekte,
- Stellenvergaben,
- Forschungsaufenthalte für junge Forscher,
- wissenschaftliche Geräte und Infrastruktur,
- Reisen und Konferenzen,
- Publikationen,
- Forschungsplanung.

Besondere, langfristige Förderinstrumente richten sich seit 2005 an Forschungseinrichtungen, die damit ein Forschungsumfeld mit einem besonderen Bezug zur Grundlagenforschung schaffen können, sodass sich Schwerpunktzentren bilden können.

Die klinische Forschung in Schweden wurde 2008 im Auftrag der Regierung einer Evaluation unterzogen (Stendahl 2008). Anlass waren auch in Schweden Klagen der Interessengruppen darüber, dass die klinische Forschung dort an Boden verloren habe. Die Forscher klagten über Mangel an Zeit, administrativen Aufwand und mangelnde Anerkennung klinischer Forschung, die Industrie über einen Mangel an forschenden Ärzten und abnehmender Bereitschaft, in klinischen Studien zu kooperieren, und die Gesundheitsversorgung berichtete über Schwierigkeiten, Forschungsergebnisse umzusetzen. Die Universitäten litten insbesondere darunter, dass die Zuständigkeit für die Finanzierung zwischen Staat und Regionen verteilt sei.

Die Voraussetzungen der klinischen Forschung werden in Schweden prinzipiell als günstig betrachtet:

- ein gutes Bildungssystem, ein hoher Anteil an forschungserfahrenen Mitarbeitern im Gesundheitsversorgungssystem;
- ein Register für Daten zur öffentlichen Gesundheit und für Daten bestimmter Patientengruppen sowie Biobanken, die für Forschungszwecke genutzt werden können;

- Patienten, die bereitwillig an Forschungsprojekten teilnehmen;
- ein gutes Gesundheitsversorgungssystem;
- eine lange Tradition in klinischer Forschung, die zur starken Position der schwedischen Industrie beigetragen hat;
- ein international guter Stand im Bereich der Infektionsforschung.

Diese guten Voraussetzungen sollten nach Ansicht der Autoren des Evaluationsberichts genutzt werden, um Schweden in die „Weltklasse“ (so der Titel des Berichts) der klinischen Forschung zu bringen (Stendahl 2008).

Klinische Forschung wird als Voraussetzung dafür betrachtet, gesundheitsbezogenen Herausforderungen wie der alternden Bevölkerung, weitverbreiteten Krankheiten, gesundheitlicher Ungleichheit und Krankheiten in der sich entwickelnden Welt erfolgreich zu begegnen. Schlüsselfaktor dafür sei es, die besten Forscher zu identifizieren und ihnen gute Bedingungen für ihre Arbeit zu geben. Als erforderlich dafür betrachtet der Bericht die Priorisierung von Aktivitäten, Kooperation der Beteiligten, Verbesserungen in der Qualität der Forschung, bei der Rekrutierung von Forscherinnen und Forschern und bei der Finanzierung (Stendahl 2008).

Nach Auskunft der befragten Experten besitzt Schweden (wie auch die Niederlande und Dänemark) eine sehr gute Regulierung der klinischen Forschung und Musterbeispiele für qualitativ hochwertige klinische Studien. Eine weitere Besonderheit sind die mehr als 70 krankheitsspezifischen Register für Patientendaten, welche die Forschung auch an Patienten mit seltenen Krankheiten, die Sammlung von Patientendaten über lange Zeiträume und die Identifizierung von Nebenwirkungen aus Routinedaten ermöglichen. Auch die offene Diskussion über die Priorisierung von Gesundheitsleistungen wie auch von Forschungsthemen in Schweden wurde positiv hervorgehoben (Interviews).

2.3 Frankreich

Gesundheitsversorgungssystem

Jede Person mit Wohnsitz in Frankreich erhält unabhängig von Alter, Einkommen, Geschlecht und Gesundheitszustand Versicherungsschutz (Solidaritätsprinzip). Fast alle Arbeitnehmer – insgesamt ca. 80 Prozent der französischen Bevölkerung – sind automatisch über die nationale Krankenversicherung „Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)“ versichert. Für einzelne Berufsgruppen gibt es eigene Kassen. Die hohe Selbstbeteiligung von etwa einem Drittel der Behandlungskosten sichern viele Franzosen über private Zusatzversicherungen ab, die sogenannten „mutuelles“.

Besonderheiten der klinischen Forschung im Land

Frankreich liegt hinsichtlich der Kapazität und der Dichte klinischer Studien etwa gleichauf mit Deutschland, hat aber eine in den letzten Jahren fallende Anzahl klinischer Studien zu verzeichnen (Thiers et al. 2008). Nach Aus-

kunft der befragten Experten ist das Ansehen klinischer Forschung gemeinsam mit der Industrie in Frankreich besser als in Deutschland, die generellen Bedingungen in Frankreich seien gut, auch durch teils stärker zentralisierte Entscheidungsstrukturen. Als positives Modell für die Kooperation von Klinikern zur Identifizierung von Studienbedarf wurde das Modell SACRE (Surgical Association for Research in Endoscopic Surgery) berichtet, in dem sich Studieninteressierte trafen, um Studienideen zu priorisieren und gemeinsam durchzuführen. Leider sei diese Struktur mangels Finanzierung wieder aufgegeben worden. Ebenfalls als Vorteil wurde die Einführung eines Studienregisters per Gesetz angesehen. Zudem werde versucht, alle Arten von Forschung (nicht nur zu Arzneimitteln und Medizinprodukten) besser zu strukturieren, weshalb in Frankreich die koordinierte, translationale Forschung weiter fortgeschritten sei als in Deutschland (Interviews).

2.4 USA

Gesundheitsversorgungssystem

Neben China sind die USA das einzige Land in dieser Betrachtung, das kein universelles soziales Sicherungssystem für die Gesundheitsversorgung besitzt; weder existiert eine steuerfinanzierte Gesundheitsversorgung für alle Bürger, noch gibt es eine allgemeine soziale Krankenversicherung (Böcken et al. 2000). Im Wesentlichen lassen sich drei Sicherungssysteme unterscheiden:

- private Krankenversicherungen (meist als Gruppenversicherung über den Arbeitgeber),
- Medicare (für die ab 65-Jährigen und deren Unterhaltsberechtigte),
- Medicaid (Gesundheitsversorgung für Bedürftige).

Etwa 40 bis 45 Millionen Amerikaner (ca. 16 Prozent der Bevölkerung) sind nicht gegen Krankheit versichert (Böcken et al. 2000).

Besonderheiten der klinischen Forschung im Land

Mit einer Dichte von 120 rekrutierenden klinischen Studien pro 1 Million Einwohner (zum Vergleich: Deutschland: 51 Studien) und einer sehr hohen Kapazität für Studien liegen die USA weit vor den übrigen Ländern. Nahezu die Hälfte der weltweit aktiven Studienzentren liegt in den USA, in der jüngeren Vergangenheit wurde aber ein Rückgang in der Zahl klinischer Studien verzeichnet (Thiers et al. 2008).

Die National Institutes of Health (NIH) legten im Auftrag der Regierung 2008 eine Roadmap vor, um die klinische Forschung an neue Gegebenheiten anzupassen und weiter zu stärken (NIH 2008). Dabei wird davon ausgegangen, dass die große Geschwindigkeit, mit der in der Grundlagenforschung neue Erkenntnisse entstehen, eine Ausweitung der klinischen Forschung erforderlich macht, die gleichzeitig auch effizienter werden muss und ihrerseits die Grundlagenforschung unterstützen muss. Die klinische Forschung auszuweiten, effizienter und gleichzeitig

so zu gestalten, dass sie wertvolle Informationen zur Steuerung der Grundlagenforschung liefert, sei der schwierigste, aber auch wichtigste Prozess der gesamten Roadmap für die medizinische Forschung.

Es wird ein Programm zur Beschleunigung und Stärkung des klinischen Forschungsprozesses vorgeschlagen, das auch eine Anpassung der Infrastruktur umfasst und das den Translationsprozess von Entdeckungen der Grundlagenforschung in die Gesundheitsversorgung optimiert. Instrumente dabei sind:

- klinische Forschungsnetzwerke mit einem Register für existierende Studien und elektronischer Unterstützung zur Beschleunigung der Patientenaufnahme, Vermeidung doppelter Datenerhebungen, Kombination von Forschungsfragen;
- Entwicklung von Erhebungsinstrumenten für klinische Endpunkte, die auf Patientenbefragungen beruhen, etwa für Schmerz, Körperfunktionen, psychische Belastung, welche als Ergebnisse z. B. von Krebsbehandlungen an Bedeutung gewinnen;
- Aus- und Weiterbildungsprogramme in klinischer Forschung für frühe Phasen der Karriere (vor und nach der Promotion) und ein als Public Private Partnership finanziertes, zwölfmonatiges Intensivprogramm;
- eine umfassende Analyse der Regulierung klinischer Forschung und ihrer praktischen Umsetzung gemeinsam mit weiteren Behörden;
- die Gründung eines Netzwerks für translationale Forschung, das 2012 aus ca. 60 Zentren bestehen soll, welche wiederum Grundlagen-, translationale und klinische Forscher, Versorgungspraktiker, Netzwerke, Berufsverbände und die Industrie vereinigen sollen, um neue professionelle Kooperationen, Programme und Forschungsprojekte auf den Weg zu bringen;
- dies wird ergänzt durch ein rein öffentlich finanziertes Budget für besonders innovative Projekte, die wegen ihres hohen Scheiterrisikos für private Investoren nicht attraktiv sind.

Diese 60 Zentren für translationale Forschung sollen bis 2012 mit 550 Mio. US-Dollar pro Jahr gefördert werden. Sie sollen unter anderem auch gemeindenahe Dienstleister umfassen, um ausreichende Zahlen von Patienten für klinische Studien gewinnen zu können. Dazu müssten die Art, wie Daten für klinische Studien gesammelt werden, und die Studienprotokolle sich ändern; dies müsse durch moderne Informationstechnologie, durch neue Kooperationsmodelle zwischen Forschungseinrichtungen und Patientenvertretungen und durch eine Stärkung der zur Verfügung stehenden klinischen Forscher unterstützt werden (NIH 2008).

Positive Beispiele für die Aus- und Weiterbildung klinischer Forscher finden sich nach Ansicht des VFA (2004) bereits jetzt in den USA mit Praktikummöglichkeiten für Medizinstudenten in der klinischen Forschung, Wettbewerben für klinische Forschergruppen und Abstellungen für Ärzte zur patientenorientierten Forschung. Zudem

werden u. a. Patientenvertreter in evidenzbasierter Gesundheitsversorgung geschult, was die Einbeziehung von Patienten in die klinische Forschung erleichtern soll (Mayer et al. 2008).

Das Institute of Medicine (IOM), eine selbstlos tätige Vereinigung von Experten, sieht eine ungenügende Nutzung von Forschungsergebnissen für die Versorgungspraxis. Das IOM befand, dass ausreichende, objektive Information über neue oder im Entstehen begriffene Technologien den Kostenträgern, Versorgern und Patienten nur selten zur Verfügung steht, was unnötigerweise zu mehrfachen Bewertungszyklen neuer Methoden führe. Zudem sei die Entwicklung klinischer Leitlinien für die Anwendung neuer Verfahren in den USA sehr unsystematisch, was zu Unsicherheiten darüber führe, ob die klinischen Praktiker die bestmögliche Versorgung leisteten. Das IOM empfiehlt deshalb, eine einzige Stelle zu schaffen, die systematische Übersichtsarbeiten zur klinischen Wirksamkeit und klinische Leitlinien erstellt. Ein Beratungsgremium solle dafür die Prioritäten setzen, welche sowohl die klinischen Ergebnisse als auch ökonomische Faktoren (Behandlungskosten, gesellschaftliche Krankheitskosten u. a.) berücksichtigen sollten. Damit schlossen die USA zu Vorreiterländern wie dem Vereinigten Königreich, Schweden, Kanada und Australien auf, die derartige Einrichtungen für unparteiische Beratung und evidenzbasierte Information über Wirksamkeit und Effizienz von Therapiemaßnahmen besitzen (News in Brief – Clinical effectiveness programme proposed for the US 2008).

Probanden verbinden mit der Teilnahme an klinischen Studien oft das Interesse, dass die von ihnen „gespendeten“ Daten später der Allgemeinheit zugute kommen (Interview). Unabhängig von Firmen und Behörden existieren im Internet bereits Datenbanken, in denen Patienten selbst ihre Erfahrungen mit der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen von Verfahren eingeben und anderen zugänglich machen. Trotz methodischer Fragen wird dies von der Regulierungsbehörde in den USA als wertvolle Ergänzung der eigenen Überwachungstätigkeiten betrachtet, da dabei die Schwelle zur Meldung von Nebenwirkungen niedriger sei als auf den offiziellen Wegen (Bjorn 2008). Nicht nur zur Datenerhebung, sondern auch zur Erfassung des Bedarfs an klinischen Studien könnte die Nutzerperspektive auf diesem oder anderen Wegen mehr als bisher einbezogen werden.

2.5 China

China wird in Bezug auf die klinische Forschung, so wie auf die Forschung insgesamt, als aufstrebendes Land mit einem enormen Potenzial betrachtet. Es wird erwartet, dass China bis 2020 zum größten Arzneimittelmarkt der Welt geworden ist (Fitzpatrick 2006), etwas weniger optimistische Schätzungen gehen davon aus, dass China 2010 der fünfgrößte Gesundheitsmarkt, 2020 der zweitgrößte und erst 2050 der weltgrößte Markt sein wird (PwC 2006).

Gesundheitsversorgungssystem

Das Gesundheitsversorgungssystem hat sich nach den marktorientierten Reformen des Wirtschaftssystems gewandelt. Die vorher für 90 Prozent der ländlichen Bevölkerung vorhandene gemeindenahe Versicherung auf Gegenseitigkeit brach zusammen und mit ihr viele lokale Versorgungszentren. Die Kosten für die Versorgung stiegen und die Ungleichheit im Zugang zur Versorgung nahm zu. Die Lebenserwartung bei Geburt lag im Jahr 2004 für Männer bei 70,4 Jahren und für Frauen bei 73,7 Jahren (Deutschland: Männer: 76,5 Jahre, Frauen: 82,0 Jahre).

Momentan ist das chinesische Gesundheitsversorgungssystem in einem erneuten Reformprozess begriffen. Die Versorgung ist hochgradig fragmentiert, eine große Zahl von Ministerien, regionalen und örtlichen Behörden ist gemeinsam dafür verantwortlich. Auf der zentralen Ebene ist das Gesundheitsministerium direkt beim Staatsrat angesiedelt. Seine Aufgaben sind die Ausarbeitung von Gesetzen und Verordnungen sowie die Überwachung der Umsetzung. Die staatliche Behörde für Lebensmittel und Arzneimittel (State Food and Drug Administration, SFDA) dient zur Zulassung und der Überwachung von Pharmazeutika sowie der Genehmigung von klinischen Studien. Sie untersteht nicht dem Gesundheitsministerium, sondern direkt dem Staatsrat (Liu/Yi 2004). Bei der Zulassung wird zwischen drei Klassen von Arzneimitteln unterschieden: chemische, biologische und traditionell-chinesische (Gross/Hirose 2007).

Besonderheiten der klinischen Forschung im Land

China nimmt in der vergleichenden Analyse von Thiers et al. (2008) mit 533 Studienzentren lediglich einen der hinteren Ränge ein. Die klinischen Studien dort machten nur 0,7 Prozent der weltweit registrierten Studien aus. Im August 2007 waren in der Studiendatenbank „www.clinicaltrials.gov“ für China lediglich 274 laufende Trials verzeichnet. Von diesem niedrigen Niveau aus war ab 2002 aber ein mittleres jährliches Wachstum von 47 Prozent pro Jahr zu verzeichnen.

In China sind ca. 100 Auftragsforschungsunternehmen (CRO) tätig, die sowohl für lokale als auch für internationale Pharmaunternehmen klinische Studien durchführen. Sie sind entweder selbstständig aktiv oder bestehen aus Joint Ventures von ausländischen Unternehmen mit chinesischen CRO (Miller 2008).

Als günstig für die klinische Forschung in China werden die folgenden Standortfaktoren angesehen:

- beginnende Harmonisierung hinsichtlich der Zulassung von Arzneimitteln und Anforderungen an klinische Studien, Übernahme der GCP-Richtlinien von ICH und WHO (Kong 2007; Kong 2008),
- große Zahl klinischer Forscher (Fitzpatrick 2006),
- sehr großer Pool von potenziellen Studienteilnehmern (Fitzpatrick 2006),

- im Vergleich zu anderen Ländern geringe Kosten für die klinische Forschung (Fitzpatrick 2006).

Günstige Rahmenbedingungen sind darüber hinaus

- ein großer Absatzmarkt, für den klinische Daten bereitgestellt werden sollen, sodass klinische Studien auch als Instrument dienen können, um den Marktzugang für im Land geprüfte Arzneimittel zu unterstützen (Engel 2006),
- eine gute Forschungsbasis durch die öffentliche Förderung von über 3 000 Biotechunternehmen seit 1998, im Ausland ausgebildete Forscher etc. (Engel 2006), weitere öffentliche Förderung zur Stärkung der guten klinischen und guten Laborpraxis (Cyranoski 2008).

Zugang zu Probanden

Der potenzielle Patientenpool in China umfasst eine Bevölkerung von ca. 1,3 Milliarden Menschen, von denen ca. 500 Millionen zumindest teilweise durch Versicherungen einen Zugang zur Krankenbehandlung besitzen und somit für klinische Studien der Phasen II und III besonders leicht erreichbar sind (Engel 2007). Von den 1,3 Milliarden Menschen in China wurden viele medizinisch nicht vorbehandelt und sind daher für klinische Studien besonders gut geeignet (Engel 2007). Die potenziellen Patienten sind stark in Städten konzentriert, was den Rekrutierungsprozess vereinfacht (Kong 2007).

Allerdings erschwert ein unterschiedliches Krankheitspektrum im Vergleich zu westlichen Nationen das Auffinden von Studienteilnehmern für die Prüfung von Arzneimitteln, die für „westliche“ Krankheiten vorgesehen sind (Engel 2007).

Standortfaktor Kosten

Die Kosten für klinische Prüfungen sind immens. In Deutschland muss für die Behandlung und Betreuung eines Patienten in Phase III mit etwa 10 000 Euro gerechnet werden (Interview). In China sind die Kosten wesentlich geringer: Sie liegen in der vorklinischen Phase ca. 30 Prozent unter denen in der westlichen Welt, in Phase I um bis zu 25 Prozent niedriger und in Phase II/III bis 30 Prozent niedriger, obwohl auch dort inzwischen eine gute Versorgung möglich ist (Engel 2006). Die Kostenfaktoren werden in Tabelle 13 verglichen.

Hemmnisse

Als wichtiges Hemmnis für das „Outsourcing“ klinischer Studien nach China wird die Sprachbarriere betrachtet (Kong 2007). Zudem sind Studienergebnisse aus China und anderen Ländern nicht direkt auf andere Populationen übertragbar, da dort oft andere hygienische, aber auch genetische und epidemiologische Bedingungen herrschen (Interviews).

Auf methodologischer und regulatorischer Seite wird ein unzureichendes Verständnis der guten klinischen Praxis in China beklagt. Die medizinischen Zentren und die zuständigen Prüfer besitzen teilweise keine ausreichenden Kenntnisse (Kong 2007), die Qualität der Ausbildung in

Tabelle 13

Kosten für medizinische Leistungen in den USA und China in US-Dollar

	USA	China
1 Tag im Krankenhaus	750 bis 1 000	40 bis 100
1 Tag Intensivstation	1 500 bis 2 000	80 bis 150
CT-Scan	300 bis 550	100 bis 150
PET-Scan	2 750 bis 4 500	900 bis 1 200
CT-unterstützte Biopsie	325 bis 450	100 bis 200
leitender Onkologe, jährliches Gehalt	> 225 000	40 000 + evtl. Zulagen

Quelle: Engel 2006

China ist sehr heterogen (Interview). Entsprechend sei auch die Qualität der Berichte über klinische Studien aus China in der wissenschaftlichen Literatur mangelhaft (Interview), was die Nutzbarkeit der Studien einschränkt.

Im Jahr 2007 dauerten die Genehmigungsverfahren für klinische Studien im Mittel ca. 195 Tage (Kong 2007). In Deutschland ist die Frist für die Behörde 30 Tage nach Einreichung der Unterlagen, sofern sie keine Einwände geltend macht; zuvor haben die Ethikkommissionen 60 Tage Zeit. Die Dauer bis zur Genehmigung von klinischen Studien soll in Zukunft jedoch auch in China auf unter sechs Monate reduziert werden, um ein westliches Niveau zu erreichen (Kong 2007). 2007 trat eine Verordnung in Kraft, welche die Bearbeitungszeit für die fachliche Prüfung von Anträgen auf klinische Studien von 120 auf 90 Tage verkürzen soll (Kong 2008). Hohe staatliche Barrieren bestehen für ausländische Firmen auch für den Eintritt in den chinesischen Markt und für die Beteiligung und den Aufbau von Unternehmen in China (Kong 2007).

Im Kontrast zu den positiven Einschätzungen zur Ausstattung der Prüfzentren, welche teilweise von den dort tätigen CRO stammen, welche ein Interesse an einer günstigen Darstellung der Situation haben könnten, bezeichnet Kong (2007) die vorhandene Logistik und technische Ausstattung als größtenteils mangelhaft. Die Kosten für eine entsprechende Ausrüstung müssten vom Sponsor getragen werden.

2.6 Erfahrungen aus weiteren Ländern

Indien

Die klinische Forschung in Indien war 2008 nur wenig stärker entwickelt als in China (Thiers et al. 2008). Für Indien werden im Grundsatz die gleichen Vorteile beschrieben wie für China: große Patientenzahlen, die generell nicht vorbehandelt sind, geringe Kosten (40 bis 60 Prozent der Kosten im Westen), zudem aber auch eine gute Infrastruktur (Krankenhäuser, Informationstechnologie), eine große Zahl medizinischer Spezialisten, eine

Krankheitsverteilung, die der „westlichen“ bereits sehr ähnlich ist, und gute Verständigungsmöglichkeiten ohne Sprachbarriere (IndiPharm 2008).

Für Indien, aber auch für andere weniger entwickelte Länder sind gerade die wenig vorbehandelten Probanden, welche aus forschungsmethodischer Sicht günstig sind, aus ethischen Gründen problematisch. In Ländern mit schlechter Gesundheitsversorgung und mit geringem Einkommensniveau ist der Druck groß, an klinischen Studien teilzunehmen, um Zugang zur Behandlung zu bekommen oder auch nur um die finanzielle Vergütung zu erlangen. Bei niedrigem Bildungsniveau muss teilweise bezweifelt werden, dass die Probanden jederzeit die Bedingungen und Risiken der Teilnahme verstanden haben. Eine ganze Reihe von Studien mit forschungsethischen Problemen wurde in der Vergangenheit in Indien bekannt (Nundy/Gulhati 2005).

Indien hatte zum Schutz seiner Bevölkerung deshalb bis 2005 eine Regelung in Kraft, dass selbst dann, wenn im Ausland bereits Phase-III-Studien abgeschlossen worden waren, in Indien zunächst nur eine Phase-II-Studie genehmigt wurde. Diese restriktive Regelung wurde jedoch 2005 abgeschafft, um Forschung gleichzeitig mit dem Ausland zu ermöglichen (z. B. als multizentrische Studien; Nundy/Gulhati 2005).

Auch hinsichtlich der ethischen Fragen soll nun ein Register für klinische Studien in Indien für mehr Transparenz sorgen und die Verheimlichung ungünstiger Studienergebnisse verhindern helfen (WHO 2008a).

Weitere Einschränkungen bestehen für Indien darin, dass die Sponsoren von Studien in Indien nicht die exklusiven Nutzungsrechte an den Ergebnissen besitzen, sodass diese auch von anderen Herstellern (z. B. Herstellern von Generika) für eigene Zulassungsanträge genutzt werden können. Zudem ist die Zulassungsbehörde mit zu wenigen Arbeitskräften ausgestattet, den Klinikärzten mangelt es an Kenntnissen der guten klinischen Praxis und die Infrastruktur ist ungenügend (Nundy/Gulhati 2005).

Europäische Gemeinschaft

Das aus Mitteln der EU geförderte „European Clinical Research Infrastructures Network“ (ECRIN) macht gemeinsam mit weiteren Forschungsvereinigungen Vorschläge, um die europäische Regulierung der klinischen Forschung zwischen den Mitgliedsländern weiter zu harmonisieren (ECRIN et al. 2008). Dem Positionspapier des Netzwerks entsprechend bietet die Richtlinie 2001/20/EG noch zu viel Interpretationsspielraum; die entstehenden Unterschiede in der Praxis der Mitgliedsländer erschweren länderübergreifende klinische Studien. Einer der Vorschläge ist deshalb, die Richtlinie weitgehend durch eine EU-Verordnung zu ersetzen, die direkt zu nationalem Recht würde. Klinische Studien zu Produkten, die keine Arzneimittel sind (medizinische Geräte, diagnostische Produkte, Pflanzenarzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel), seien besonders heterogen reguliert und deshalb schwer mit Studienzentren aus mehreren Ländern durchzuführen. Dies bezieht sich z. B. auf die Abgrenzung von interventionellen zu Beobachtungsstudien: Teilweise müssten Beobachtungsstudien, welche nach der Marktzulassung zur Analyse von Nebenwirkungen durchgeführt werden, als klinische Studien mit entsprechend hohem Aufwand geführt werden. Dieses Hemmnis wurde in einem Interview auch für Deutschland moniert. Klinische Studien mit niedrigerem Risikopotenzial (etwa zu Diagnoseverfahren, Therapieoptimierungsstudien mit zugelassenen Produkten, Studien zum „off-label use“ von zugelassenen Arzneimitteln) sollten vereinfachten Anforderungen unterliegen, anstatt nur zwischen kommerziellen und nichtkommerziellen Studien und zwischen den Studienphasen I bis IV zu unterscheiden. Die Höhe der Anforderungen sollte noch stärker als bisher am Risiko, das für Teilnehmer und öffentliche Gesundheit mit der jeweiligen Studie verbunden ist, ausgerichtet werden (ECRIN et al. 2008).

Weiterer Bedarf für Vereinheitlichungen wird bei verschiedenen Definitionen gesehen: Was genau ist eine Prüfsubstanz, eine meldepflichtige substanzielle Veränderung des Prüfplans, eine forschereiniierte und eine kommerzielle bzw. nichtkommerzielle Studie?

Auch die Zuständigkeiten verschiedener nationaler Behörden bei der Genehmigung klinischer Studien könne besser geklärt werden, um Mehraufwand für die Antragsteller und mehrfache Begutachtungen desselben Vorgangs durch die Behörden zu vermeiden. Die Gruppe spricht sich zudem für eine bessere Schulung des Studienpersonals, aber auch der Verantwortlichen bei Behörden und Ethikkommissionen, gemeinsam mit weiteren Maßnahmen zur Qualitätssicherung, aus. Einige Mitgliedsländer erlaubten, dass die Sponsorentätigkeit auf mehrere Institutionen verteilt wird, was es auch kleineren Firmen erlaube, sich an klinischen Studien zu beteiligen, ohne gleich alleine die Gesamtverantwortung übernehmen zu müssen.

Einige der Kritikpunkte können nach Ansicht der Autoren auch ohne Gesetzesänderungen behoben werden, indem lediglich Leitlinien etwa zur Koordination der Ethikkommissionen und der Aufsichtsbehörden und zur Meldung

unerwarteter Effekte verändert werden, indem ausreichende Informationsangebote der nationalen Behörden auch in englischer Sprache gemacht, die Beratung der Antragsteller, die Ausbildung des Studienpersonals und die Bewertungskompetenzen der Aufsichtsbehörden und der Ethikkommissionen verbessert würden. Wunschvorstellung der ECRIN-Forscher wäre eine zentrale Bewertung multinationaler Studien durch nur eine Aufsichtsbehörde mit besonderen Fachkenntnissen und die Förderung von Vertrauen, Transparenz und optimaler Nutzung klinischer Daten durch öffentliche Registrierung von Studien, Berichterstattung über Studien und gemeinsame Nutzung der Daten aus Studien (ECRIN et al. 2008).

Weitere Länder

Einige weitere Erfahrungen aus dem Ausland wurden von den befragten Experten oder in der Literatur berichtet: Neben den allgemeinen Bemühungen um eine evidenzbasierte Medizin wird die Nutzung von Studienergebnissen in Kanada dadurch unterstützt, dass Praktiker in der Gesundheitsversorgung einen kostenlosen Zugang zu Studienergebnissen erhalten. Für eine optimale Nutzung reicht der freie Zugang zu Studienergebnissen (etwa in der Cochrane Library) jedoch nicht aus; Praktiker und Patienten benötigen und erhalten z. B. in Kanada ein zusätzliches Training zur Übersetzung von Studienergebnissen in Behandlungsleitlinien, sodass sie den Forschungsergebnissen ein größeres Verständnis entgegenbringen (Forbes et al. 2008). Auch in Australien wurden Foren für „evidence-based public health“ eingerichtet, welche den Nutzen von systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien für Politiker und Praktiker stärken (Armstrong et al. 2008). In Deutschland gibt es solche Schulungen auch; zudem finden sich im Internet Portale des von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Bundesärztekammer (BÄK) getragenen Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welche eigens aufbereitete Informationen anbieten. Zum Nutzen der gezielten Informationsvermittlung im Hinblick auf Arzt-Patient-Kommunikation und Partizipation der Patienten in der klinischen Entscheidungsfindung liegen auch positive Erfahrungen aus Australien vor (Dilkes et al. 2008).

3. Fazit zum internationalen Vergleich

Aus dem Ländervergleich lassen sich einige Maßnahmen identifizieren, welche generell als hilfreich erkannt wurden oder dort, wo sie schon umgesetzt wurden, günstige Effekte erzielten.

Zum einen ist dies die gezielte Förderung von Studien zu Themen, die in Priorisierungsprozessen als besonders wichtig erkannt wurden. Als besonders nützlich hat sich im angelsächsischen Raum die Einrichtung und öffentliche Förderung von Kompetenzzentren für bestimmte Indikationsgebiete erwiesen, die trotz ihres „Leuchtturmcharakters“ über eine starke regionale Einbettung und Vernetzung mit der ambulanten Versorgung zur optimalen

Rekrutierung und Versorgung von Studienpatienten (auch nach Ende der Studie) verfügen.

Als international bedeutsames Thema hat sich die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses angesichts eines bereits jetzt oder in der Zukunft drohenden Mangels an klinischen Forschern herausgestellt. Hierfür liegen viele Beispiele vor, die in Deutschland bereits teilweise aufgegriffen wurden.

Große Anstrengungen werden unternommen, um die biomedizinische Forschung von der Grundlagenforschung bis zur Anwendungs- bzw. Versorgungsforschung im Sinn eines umfassenden Translationsprozesses zu koordinieren und zu verstetigen, um so die in großer Zahl entstehenden und in der Versorgung auch dringend benötigten Ideen möglichst schnell in nutzbare Anwendungen zu transformieren und gleichzeitig die Grundlagenforschung besser mit Informationen und Kenntnissen zur Anwendungspraxis in Beziehung zu setzen.

Neben einer koordinierten Erzeugung neuen Wissens in klinischen Studien sind auch Maßnahmen zur Verbesserung seiner Anwendung in der Versorgungspraxis erforderlich, um einen bestmöglichen Nutzen aus den eingesetzten Forschungsmitteln zu erzielen. Dies ist international als Möglichkeit erkannt, die Forschung und Versorgung effizienter zu gestalten.

Eine gute Möglichkeit, Daten aus der Versorgungspraxis für klinische Forschung zu nutzen, sind Register von Patientendaten, mit denen insbesondere in Schweden gute Erfahrungen gemacht wurden. Auch im Vereinigten Königreich werden hieran große Erwartungen geknüpft.

Im internationalen Kontext und insbesondere auf europäischer Ebene ist für die erforderliche länderübergreifende Zusammenarbeit eine weitere Harmonisierung der Durchführungsbedingungen erforderlich. Die Weiterentwicklung der Regulierung kann dazu genutzt werden, dort, wo es möglich ist, Erleichterungen für prioritäre Studien mit niedrigerem Risikopotenzial einzuführen.

Im Vergleich der Standortbedingungen stellt sich die Frage nach der Verlagerung klinischer Studien in Länder, die günstigere Rahmenbedingungen bieten können. Damit Ergebnisse aus klinischen Studien für die Marktzulassung des Gerätes oder Präparats als aussagekräftig anerkannt werden können, muss die in den Studien untersuchte Stichprobe mit der Zielbevölkerung in wesentlichen Kriterien vergleichbar sein; dazu gehört bei der US-amerikanischen Behörde FDA (Food and Drug Administration) auch die Verteilung der Teilnehmer aus verschiedenen ethnischen Gruppen (Engel 2006). Nach einer Leitlinie der FDA müssen für die Zulassung eines neuen Wirkstoffs Subgruppenanalysen durchgeführt werden, die eventuelle Unterschiede in Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffs zwischen den Geschlechtern, zwischen Alters- oder ethnischen Gruppen aufzeigen (FDA 2005). Auch in Deutschland müssen die Ergebnisse zur Unbedenklichkeit hinsichtlich demografischer Merkmale (genannt werden „Alter, Geschlecht etc.“; BfArM/PEI 2006) bewertet werden. Diese Analysen, ob demografische Aspekte eine Rolle für Wirksamkeit und Sicherheit spie-

len, ist schon bei Studien bedeutsam, die nur in einem einzigen Land durchgeführt werden, insbesondere wenn dieses große Bevölkerungsgruppen mit verschiedenen ethnischen Hintergründen umfasst. Bei Studien, die im Ausland und insbesondere auf einem anderen Kontinent durchgeführt wurden, muss diese Prüfung umso gründlicher ausfallen. Weitere formale Beschränkungen hinsichtlich der Nutzung von Daten, die im Ausland gewonnen wurden, bestehen jedoch nicht.

Die als wesentlich bezeichneten Vorteile von China, Indien und teilweise von Ländern in Osteuropa sind die geringeren Kosten und die Verfügbarkeit einer großen Zahl von potenziellen Probanden. Neben beschränkten Anpassungen der Infrastruktur, der Rahmenbedingungen und der Durchführungsmodalitäten (Kap. VI) können diese Faktoren in Deutschland kaum beeinflusst werden. Insgesamt muss sich jedoch erst noch erweisen, ob in der Summe die Vorteile dieser Länder die beschriebenen Nachteile, die sich insbesondere auf qualitative Aspekte der Studien beziehen, aufwiegen können. Gerade die Erfahrungen aus der TeGenero-Tragödie und die daraus abgeleiteten Konsequenzen dürften zu einer noch höheren Wertschätzung der Studienqualität und Beachtung der Probandensicherheit geführt haben.

Darüber hinaus dienen klinische Studien auch dazu, im Zielmarkt Meinungsführer der Versorgung, z. B. in den Universitätsklinika, frühzeitig mit einem neuen Verfahren vertraut zu machen, damit sie dessen Einführung in Deutschland unterstützen (Interviews). Auch aus diesem Grund sind aus der Perspektive der Hersteller klinische Studien in Deutschland als wichtigem Markt für pharmazeutische und medizintechnische Produkte zumindest in gewissem Umfang sinnvoll.

VI. Schlussfolgerungen und Handlungsoptionen

Im abschließenden Kapitel werden die wichtigsten Ergebnisse des Berichts zusammengefasst und Handlungsoptionen aufgezeigt, mit denen die klinische Forschung in Deutschland weiter gestärkt werden könnte.

Die klinische Forschung erfüllt sehr verschiedene Funktionen für die beteiligten Akteure, insbesondere die Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit der Produkte, welche auf den Markt kommen, und bietet damit den Herstellern die Möglichkeit, mit ihren Produkten Umsatz zu erzielen. Insbesondere soll sie aber einen konkreten Nutzen für die Krankenversorgung haben, nicht zuletzt jedoch auch für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn. Die Perspektiven dieser Akteursgruppen müssen bei der Bewertung der Standortfaktoren berücksichtigt werden.

1. Situation der klinischen Forschung am Standort Deutschland

Die klinische Forschung in Deutschland ist in den letzten Jahren durch eine große Zahl gezielter Maßnahmen vor allem der Bundesregierung in großem Umfang gefördert worden. Dies hat zu wesentlichen Verbesserungen der

Rahmenbedingungen, der Infrastruktur, der Qualität und im Umfang der Studienaktivitäten geführt, sodass Deutschland jetzt im internationalen Vergleich auf einem der weltweit besten Niveaus agieren kann. Mit den Maßnahmen, die zur Stärkung des Standorts umgesetzt wurden und werden, wird auf Herausforderungen reagiert, die für die anderen Standorte ebenfalls als Problem identifiziert und großteils sehr ähnlich angegangen wurden. Vorrangig sind dabei die Fragen hinsichtlich

- der Erhöhung der Zahl von Verfahren, die in die klinische Prüfung kommen,
- Verstetigung des Forschungs- und Entwicklungsprozesses,
- Qualität der Studien und Probandensicherheit,
- Sicherstellung einer ausreichenden Zahl gut ausgebildeter Forscher sowie
- der optimalen Nutzung der Ergebnisse aus der klinischen Forschung in der Versorgungspraxis.

Diese Handlungsnotwendigkeiten treffen nicht nur auf die Länder der industrialisierten Welt zu, in denen die klinische Forschung eine lange Tradition hat und die ihre Standards bereits weitgehend harmonisiert haben, sondern auch auf die aufstrebenden Nationen, die in den vergangenen Jahren zu ernstzunehmenden Wettbewerbern um die Durchführung klinischer Studien geworden sind.

Die klinische Forschung in Deutschland hat von der Einführung der GCP-Richtlinie 2001/20/EG wesentlich profitiert, weil Deutschland in der Lage war und ist, die hohen Anforderungen zu erfüllen, während andere Länder mit schlechteren Ausgangspositionen eher an Boden verloren haben. Die Umsetzung in nationales Recht wird generell als günstiger als im europäischen Ausland betrachtet. Es wird allerdings nicht nur in Deutschland, sondern international diskutiert, inwiefern die hohen Anforderungen Studien verhindern, die weniger stark reguliert sein müssten, da sie ein geringeres Risiko für Probanden oder für die öffentliche Gesundheit aufweisen. Dies bezieht sich insbesondere auf Anwendungsbeobachtungen oder Therapieoptimierungsstudien mit zugelassenen Arzneimitteln, die oft ohne kommerzielles Interesse für die Hersteller und deshalb von öffentlicher Förderung abhängig sind. Hier wird weiterer Klärungs- und Optimierungsbedarf gesehen. Zur Vertiefung dieses Themas befindet sich eine weitere TAB-Studie in Vorbereitung.

Zudem wird hinsichtlich der deutschen Behörden kritisiert, dass die Erlaubnis für einzelne Studienzentren und für die Herstellung der Substanzen über die Bundesländer an eine große Zahl von Gebietskörperschaften verteilt ist. Diese stellen entsprechend heterogene Anforderungen, was den Aufwand für die Sponsoren erhöht. Darüber hinaus kann das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) wegen einer zu geringen Personalausstattung klinische Studien oft nur mit Verzögerung bewerten und die Ethikkommissionen in multizentrischen Studien bewerten teilweise noch Punkte im Studienplan, die aus Effizienzgründen nur der federführenden Ethikkommission vorbehalten

sein sollen. Der Arbeitskreis der medizinischen Ethikkommissionen arbeitet an einer Vereinheitlichung der arbeitsteiligen Praxis so, wie sie im AMG vorgesehen ist, im Moment schränken aber vermeidbare Verzögerungen im Ablauf die Attraktivität des Standorts noch ein.

Die aufstrebenden Wettbewerber wie China, Indien und einige osteuropäische Länder verfügen über bestimmte Standortvorteile, insbesondere durch geringere Kosten und die Verfügbarkeit einer großen Zahl von potenziellen Probanden. Eine Verlagerung klinischer Forschung in Schwellenländer (v. a. nach Osteuropa, China, Indien, aber auch nach Afrika) findet zwar statt, allerdings nur in begrenztem Umfang. Ein wesentlicher Teil der klinischen Forschung wird aus vielen Gründen auch künftig in Deutschland bleiben: Es müssen Daten erhoben werden, die für die deutsche Bevölkerung repräsentativ sind, um einen Zugang zum deutschen Markt zu erhalten. Die Qualität der Studien in Deutschland ist hoch, die Daten sind zuverlässig, während Daten aus Schwellenländern teils nicht vertraut wird. Die hohen deutschen Standards machen die Durchführung für den Sponsor gut planbar. Zudem sind sie hilfreich, um das Produkt frühzeitig im Zielmarkt bekannt zu machen.

Manche der genannten Vorteile der Wettbewerber um klinische Studien, wie die demografische Schichtung und die große Zahl unbehandelter Patienten, können in Deutschland kaum beeinflusst werden. Es ist jedoch möglich, Anpassungen der Infrastruktur, der Rahmenbedingungen und der Durchführungsmodalitäten vorzunehmen, welche es ermöglichen, die in Deutschland existierenden Vorteile zu erhalten und auszubauen, bestehende Schwächen auszugleichen und die Bedingungen zu optimieren. Sie werden im Folgenden erörtert.

2. Infrastruktur

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hatte 2006 befürchtet, dass das Auslaufen der Förderung von Investitionen an Universitätsklinika nach dem Hochschulbauförderungsgesetz (HBFVG-Verfahren) zu schweren Behinderungen der klinischen Forschung führen könnte (AWMF 2006). Aufgrund der beobachteten quantitativen Entwicklung der klinischen Forschung wie auch der geführten Experteninterviews, in denen keine schwerwiegenden Mängel benannt wurden, kann diese Sorge hinsichtlich der klinischen Forschung unter quantitativen Gesichtspunkten als nahezu gegenstandslos betrachtet werden, auch wenn weitere Anstrengungen erforderlich sein werden, um bei wachsender Konkurrenz um passende Studienteilnehmer und qualifiziertes Studienpersonal den guten Stand zu halten. Zumindest im Hinblick auf die Bundesrepublik insgesamt scheinen die Förderprogramme des Bundes und der DFG (z. B. im Rahmen der anteiligen Finanzierung von Großgeräten für die Forschung; DFG 2008) eine Schlechterstellung der Universitätsklinika aufgrund der Umstellung in der Finanzierung verhindert zu haben.

2.1 Institutionen

Aus Gründen des Aufwands für den Sponsor ist eine große Zahl von Zentren erforderlich, die für klinische Studien zur Verfügung stehen, um möglichst mehrere deutsche Zentren in jede Studie einschließen zu können. Kommerzielle „Contract Research Organisations“ (CRO) wie öffentlich geförderte Zentren sind dabei auf gute Kooperationsmöglichkeiten mit den Krankenhäusern und niedergelassenen Arztpraxen sowie auf eine ausreichende Zahl gut ausgebildeter Forscher und sonstigen Studienpersonals angewiesen.

Hatte die Task Force „Pharma“ noch festgestellt, dass die zwölf geförderten Koordinierungszentren für klinische Studien vorwiegend auf die Belange der nichtkommerziellen, multizentrischen Studien ausgerichtet seien und nicht allen aktuellen Anforderungen gleichermaßen gerecht werden können, hat sich die Situation in der Zwischenzeit gewandelt. Die KKS haben sich teilweise in professionelle CRO umgewandelt, die von keinem Universitätsklinikum mehr abhängen und kommerzielle Leistungen auf hohem Niveau anbieten können. Andere KKS sind noch eng mit ihrer jeweiligen medizinischen Fakultät bzw. Universitätsklinik verbunden und erfüllen dort wichtige Aufgaben vor allem im Bereich der nichtkommerziellen Studien. Sie sollten im Rahmen eines Gesamtkonzepts zur Stabilisierung und Förderung von Studien, an denen ein großes öffentliches Interesse besteht, für die es aber kaum Anreize von kommerziellen Sponsoren gibt, weiter öffentlich gefördert werden.

Ob die von der Task Force „Pharma“ geforderten attraktiven Bedingungen für Ärzte, in Kooperation mit den KKS in der klinischen Forschung zu arbeiten, inzwischen gegeben sind, kann nicht abschließend beurteilt werden. Gegenüber den großen, kommerziellen CRO fehlen den KKS oft die finanziellen Möglichkeiten, hochqualifizierte klinische Forscher anzuwerben. Zudem ist ihre Anbindung an die Arbeit der Fakultäten und die Vernetzung insbesondere zwischen den Kliniken, die für multizentrische Studien gebraucht werden, oft immer noch mangelhaft.

Im angelsächsischen Raum hat sich die Einrichtung von Studienzentren mit besonderen Schwerpunkten als günstig erwiesen. Dieser Weg wurde in Deutschland mit der Förderung der Interdisziplinären Zentren für Klinische Forschung und der Kompetenznetze ebenfalls beschritten und soll fortgesetzt werden; die dabei aufgewendeten Summen sind im internationalen Vergleich allerdings nicht sehr hoch. Zudem sollen die Koordinierungszentren für klinische Studien, Einzelprojekte und die Stärkung des wissenschaftlichen Nachwuchses weiter unterstützt werden (Schavan 2008).

Die Zentren im Vereinigten Königreich haben sich für die Patientenrekrutierung eng mit den umgebenden, auch ambulanten Versorgungsstrukturen verknüpft. Neben einer inhaltlichen Spezialisierung könnte die stärkere Einbindung der deutschen Zentren in die Versorgungslandschaft ihre Bedingungen für die Durchführung von Studien weiter verbessern.

In einigen der Vergleichsländer existieren Instanzen, die klinische Studien unter Gesichtspunkten der öffentlichen Gesundheit planen und für die Umsetzung sorgen. Dies fehlt in Deutschland. Die Planung kommerzieller Studien folgt weitgehend marktwirtschaftlichen Kriterien und kann und muss nicht von öffentlicher Seite geregelt werden, auch wenn sie wegen der geschaffenen Arbeitsplätze und der frühen Zugangsmöglichkeit zu neuartigen Therapieverfahren für Patienten in Deutschland wichtig sind. Die kommerzielle klinische Forschung hinterlässt aber Lücken, die mit öffentlicher Unterstützung geschlossen werden müssen. Der Begutachtungsprozess, der bei der Projektförderung aus dem gemeinsamen Programm von BMBF und DFG unter vorwiegend wissenschaftlich-methodischen Kriterien stattfindet, reicht als Planungsinstrument nicht aus. Es ist zu überlegen, die öffentliche Förderung der klinischen Forschung, und zwar der institutionellen gemeinsam mit der Projekt- und der Nachwuchsförderung, im Rahmen eines Begutachtungs- und Planungsgremiums noch stärker am Bedarf aus Sicht der öffentlichen Gesundheit auszurichten. Dabei könnte auch die Koordination mit anderen Programmen in der Gesundheitsforschung, z. B. den Gesundheitsregionen der Zukunft, ressortübergreifend verbessert werden.

2.2 Register

Die Registrierung von klinischen Studien, also die Aufnahme von Merkmalen wie Ort, Laufzeit, Indikationsgebiet in elektronische und öffentlich verfügbare Datenbanken, ist aus vielen Gründen unbestritten. Sie dient zur Information anderer Forscher darüber, welche Fragestellungen bearbeitet werden, sie kann helfen zu verhindern, dass unliebsame Ergebnisse verschwiegen werden, und sie kann Patienten dabei unterstützen, eine Studie zu finden, an der sie evtl. teilnehmen könnten. Ein Studienregister, das auch als Primärregister für die entsprechende WHO-Plattform zur Studienregistrierung dient, wird in Deutschland derzeit mit BMBF-Förderung entwickelt. Wichtige Fragen sind allerdings noch ungeklärt, z. B. die Notwendigkeit, die Einträge ins Deutsche zu übersetzen, die Frage, ob eine gesetzliche Pflicht zur Registrierung erforderlich ist oder ob die Selbstverpflichtung der Wissenschaftler und der Druck von Publikationsorganen ausreicht, die Ergebnisse zum Teil nur noch von registrierten Studien veröffentlichen. Diese Fragen hängen auch mit der weiteren Finanzierung des Registers als öffentliche Aufgabe oder in der Verantwortung der kommerziellen und nichtkommerziellen Sponsoren zusammen und sollten möglichst bald geklärt werden.

Einige Staaten planen über die oben genannte Registrierung der deskriptiven Studienmerkmale hinaus die Einführung von Datenbanken, in denen auch die Ergebnisse klinischer Studien veröffentlicht werden müssen (Zarin/Tse 2008). Dies kann zur Erhöhung der Transparenz und zur Aufdeckung nicht veröffentlichter ungünstiger Wirkungen von neuen Technologien beitragen, es bestehen aber Interessenkonflikte mit dem Schutz geistigen Eigentums aufseiten der Hersteller und den Interessen der Forscher, ihre Ergebnisse zunächst in wissenschaftlichen Zeitschriften zu publizieren. Diese Interessenabwägung

sollte im fachöffentlichen und politischen Diskurs durch geeignete Veranstaltungen thematisiert und geklärt werden.

Schweden ist ein herausragendes Beispiel für die Nutzung von Registern, in denen Patientendaten aus der Routineversorgung gesammelt und für Studienzwecke (seltene Krankheiten, Langzeiteffekte und seltene oder späte Nebenwirkungen, gesundheitsökonomische Analysen) genutzt werden. Auch in Deutschland sind einige derartige Register in Betrieb, das vielversprechende Potenzial ist jedoch noch bei Weitem nicht ausgeschöpft. Es sollte geprüft werden, inwiefern die positiven internationalen Erfahrungen auf die deutschen Bedingungen übertragen werden können.

Im Gesundheitssystem im Vereinigten Königreich können, weil es unter direkterem staatlichem Einfluss steht als das deutsche, leichter einheitliche Lösungen umgesetzt werden. Die bessere Einbindung von klinischen Studienzentren in die regionale Versorgung wurde bereits erwähnt. Sie wird dadurch unterstützt, dass in der dort verfügbaren „Praxissoftware“ Funktionen enthalten sind, die eine Teilnahme an klinischen Studien erleichtern. Im Rahmen des Rollouts der elektronischen Gesundheitskarte mit der dafür erforderlichen Soft- und Hardware könnten auch in Deutschland Funktionen für klinische Studien und z. B. die Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen angegliedert werden. Diese Daten könnten dann wiederum in anonymisierter Form in nationalen Registern gespeichert werden. Somit könnten auch nach der Zulassung eines Arzneimittels wertvolle Hinweise auf die Verträglichkeit und den Nutzen unter Alltagsbedingungen gewonnen werden. Die bereits existierende Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF) bietet dafür hervorragende Ansatzpunkte.

3. Förderung klinischer Studien

Die öffentliche Förderung der Infrastruktur in Deutschland (KKS, Exzellenzzentren, Kompetenznetze etc.) ist als sehr gut zu bezeichnen (s. o.), auch wenn die Aufwendungen insbesondere in den USA dafür wesentlich höher sind. Für die Bearbeitung von Forschungsfragen, an denen kein kommerzielles Interesse besteht, etwa weil es sich um bereits zugelassene Verfahren handelt oder wenn herstellerunabhängige Evidenz erforderlich ist, wird weiterhin auf Projektebene finanzielle Unterstützung erforderlich sein. Deren Umfang ist derzeit nicht allgemeingültig zu bestimmen, weil ein Planungsgremium unter Einbezug der Interessen der öffentlichen Gesundheit in Deutschland fehlt. Teilweise wird die existierende Projektförderung jedoch als zu gering bemängelt, und zwar selbst in Feldern wie der Onkologie, in denen Deutschland international eine gute Position zugeschrieben wird, insbesondere aber im Bereich der anderen großen Volkskrankheiten.

De facto besteht bei klinischen Studien eine Mischfinanzierung durch Kassen, BMG-/BMBF-Mittel und Industrie, deren Zusammenwirken noch optimiert werden muss (Hess/Stegmaier 2008). Detailfragen der Finanzierung

betreffen z. B. die Zuständigkeit für die Übernahme der Kosten für das Prüfpräparat (durch den Sponsor oder zulasten der Krankenversicherung), wofür verlässliche Regeln entwickelt und die Abstimmungsprozesse zwischen den beteiligten Einrichtungen (Bundesbehörden, G-BA) verbessert werden sollten. Bei der Entscheidung über öffentliche Förderung klinischer Studien entscheidet die DFG über die Förderwürdigkeit unter Aspekten der Forschungsqualität, über die Finanzierung z. B. des zu prüfenden Medikaments zulasten der Krankenkassen entscheiden z. B. die „Bänke“ der Interessenvertreter im G-BA (Interview), was zu Abstimmungsnotwendigkeiten führt. Ein Expertengremium an der Schnittstelle zwischen Forschung (einschließlich Förderpolitik) und Versorgung (einschließlich Gesundheitspolitik) könnte hier Abhilfe schaffen. Allerdings sollte genügend Freiraum verbleiben, um mit Studien auf unvorhergesehene Situationen oder neuartige wissenschaftlich-technologische Entwicklungen reagieren zu können.

Zur Unterstützung klinischer Forschung im öffentlichen Interesse kann auch ein Gebührenerlass für nichtkommerzielle klinische Studien dienen. Bislang ist jedoch die Einstufung einer Studie als kommerziell oder nichtkommerziell schwierig. Hier sollten klare Kriterien entwickelt werden, die den Bundesoberbehörden bei der Entscheidung, welche Gebühren fällig werden, helfen. Ein vorgeschlagenes Kriterium ist ein Gebührenerlass für den Fall, dass die geplante Studie im öffentlichen Interesse liegt, aber auch dafür müssten die Kriterien präzisiert werden.

Als Anreiz für universitäre Forscher, klinische Studien auch in Kooperation mit der Industrie durchzuführen, könnte ein verbessertes Ansehen der klinischen Forschung (z. B. im Rahmen von Berufungsverfahren, durch die stärkere Berücksichtigung bei der leistungsorientierten Mittelvergabe oder durch Anreize bei der Vergütung von Forschern) dienen. In den USA z. B. müssen sich Professoren teils stärker durch selbst eingeworbene Mittel finanzieren, was ihre Bereitschaft, mit der Industrie im Rahmen der klinischen Forschung zu kooperieren, erhöht.

4. Aus- und Weiterbildung

Die Notwendigkeit, gut ausgebildete klinische Forscher und sonstiges Studienpersonal in ausreichender Zahl auch unter den Bedingungen des demografischen Wandels zur Verfügung zu haben, wird international als drängendes Problem gesehen. Auch in Deutschland werden Förderprogramme für den wissenschaftlichen Nachwuchs aufgelegt. Noch wird aber beklagt, dass die klinische Forschung zu wenig zum Renommee eines Forschers beiträgt. Es werden neue Karrierestrukturen gefordert, um klinische und translationale Forschung für junge Wissenschaftler attraktiv zu machen. Dazu zählen die o. g. finanziellen Anreize, attraktive Forschungsbedingungen, aber auch eine höhere Anerkennung klinischer Studien, die gegenüber der Grundlagenforschung üblicherweise einen niedrigeren „impact factor“ erreichen und in den gängigen Bewertungsschemata deshalb einen geringeren Stellenwert besitzen, bei Berufungsverfahren und der leistungsorientierten Mittelvergabe an die Universitätsklinik.

Inhaltlich müssen die Programme besonderen Wert auf den interdisziplinären Austausch legen, da im Sinn eines umfassenden Translationsprozesses (s. u.) bei klinischen Forschern Kenntnisse sowohl aus der Grundlagenforschung in ihrem Spezialgebiet als auch aus der Zulassungs-, Kostenerstattungs- und Versorgungspraxis notwendig sind. Für eine optimale Kooperation der Forscher aus öffentlichen Einrichtungen mit industriellen Sponsoren sind zudem Erfahrungen aus der Tätigkeit in den Unternehmen hilfreich. Die Mobilität von Personal zwischen Klinik und (industrieller) Forschung und Entwicklung ist in Deutschland noch zu schwach und die Kooperationsbereitschaft von Universitäten und Klinika mit Industrieunternehmen ist teilweise noch zu gering. In diesem Bereich sollte die Durchlässigkeit in beide Richtungen durch Austauschprogramme und befristete Freistellungen für die Arbeit im jeweils anderen Bereich verbessert werden.

Klinische Studien werden insbesondere für Arzneimittel verlangt, entsprechend gut sind die Kenntnisse der klinischen Forscher in diesem Bereich. Für neuartige Therapieverfahren sind teilweise Spezialkenntnisse erforderlich, welche in speziellen Kompetenzzentren gebündelt werden sollten. Klinische Studien für Medizinprodukte sind seltener, entsprechend rar sind die dafür notwendigen Spezialkenntnisse. Nach Ansicht des GFR fehlt eine fundierte Erhebung zur Kompetenz bzw. zu den Ressourcen für klinische Studien mit Medizinprodukten in Deutschland, obwohl der Bedarf nach klinischen Studien an Medizinprodukten steigen wird. Es ist davon auszugehen, dass die Erfahrung in Bezug auf klinische Studien mit Medizinprodukten in der Wissenschaft und bei den kleinen und mittleren Unternehmen relativ niedrig ist. Zudem gibt es ungelöste methodische Fragen bei der Durchführung von klinischen Studien in der Medizintechnik (GFR 2008a). Derartige Spezialkenntnisse können nicht in der Breite, sondern nur in bestimmten Kompetenzzentren für einzelne Gebiete der klinischen Forschung vorgehalten werden, wie sie in anderen Feldern ja auch teilweise schon vorhanden sind und auch im Bereich der Medizintechnik geschaffen werden sollten. Zudem ist die Vermittlung spezifischer Kompetenzen für die klinische Prüfung von medizintechnischen Geräten im Rahmen der entsprechenden Studiengänge für Medizintechnik und in der Weiterbildung für klinische Forscher erforderlich.

5. Einbettung der klinischen Forschung in das Gesundheitssystem

Die klinische Forschung dient dem Hauptzweck, neue Verfahren für eine verbesserte Versorgung bereitzustellen. Dazu muss sie möglichst nahtlos mit dem Versorgungssystem verbunden sein.

Das deutsche Gesundheitssystem orientiert sich – im Gegensatz etwa zu dem steuerfinanzierten System im Vereinigten Königreich – am Sozialversicherungsmodell. Kern des Gesundheitssystems ist die gesetzliche Krankenversicherung (GKV), welche im SGB V geregelt wird und in welcher rund 90 Prozent der Bevölkerung versichert sind (Böcken et al. 2000). Das GKV-System ist nach dem Selbstverwaltungsprinzip organisiert; Krankenkassen, Ärzte und Krankenhäuser werden durch Körperschaften

des öffentlichen Rechts vertreten und verhandeln untereinander die wesentlichen Aspekte der Gesundheitsversorgung (Busse/Riesberg 2005).

Die Gesamtverantwortung für die Gesundheitsversorgung ist auf Bund und Länder verteilt (Böcken et al. 2000). Bund und Länder haben die Sicherstellung der Versorgung an (niedergelassene) Vertragsärzte, Krankenhäuser und Krankenversicherungen delegiert, über die sie die Aufsicht führen. Vertragsärzte, Krankenhäuser und Krankenversicherungen entscheiden im G-BA darüber, welche Leistungen von der GKV erstattet werden müssen. Der G-BA wird dabei vom IQWiG unterstützt, welches klinische Studien und andere wissenschaftliche Studien hinsichtlich des Nutzens und der Wirtschaftlichkeit (Kosten-Nutzen-Verhältnis) der untersuchten Diagnose- und Therapieverfahren auswertet.

5.1 Nutzen für die Gesundheitsversorgung

Ob neue Therapieverfahren an Patientinnen und Patienten angewandt werden dürfen, hängt zunächst davon ab, ob sie eine Marktzulassung erhalten haben. Dabei wird deren Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit im Sinn einer Abwägung von Nutzen (d. h. Wirksamkeit) und Risiken der Anwendung geprüft (Hart 2005, vgl. Kap. II). Ergebnisse aus der klinischen Forschung dienen insbesondere der Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit. Sofern neue Produkte die Marktzulassung erhalten haben, dürfen sie vertrieben und angewandt werden. Ob sie allerdings zulasten der GKV verschrieben werden können, hängt von einem weiteren Prüfungsschritt ab, welcher ebenfalls teilweise auf den Ergebnissen klinischer Studien beruht.

Klinische Studien sind deshalb primär durch den „Nachschub“ neuer Verfahren aus der Grundlagenforschung und der präklinischen Entwicklung getrieben. Sofern sie zum Marktzugang (als Zulassungsvoraussetzung oder zur Unterstützung der Kostenerstattung und der Marktdurchdringung eines Produkts) dient, besteht ein kommerzielles Interesse des Herstellers, die klinische Forschung zu finanzieren. Daneben werden weitere Fragen im öffentlichen Interesse bearbeitet. Gerade die Anwendungsbeobachtungen (meist zur Identifizierung von Nebenwirkungen) und Therapieoptimierungsstudien dienen dazu, die praktische Versorgung zu verbessern, ohne Produkte neu einzuführen. In Deutschland existiert noch kein systematisches Verfahren, um diesen aus der Versorgungspraxis stammenden Forschungsbedarf zu identifizieren und in öffentlich geförderte Studien umzusetzen. Die direkte Verbindung von Forschung und Versorgung besteht an den Universitätsklinika, wo Forschungsbedarf aus der Praxis auch erkannt werden kann, um dann ggf. Förderanträge zu stellen. Ein Gremium, welches die Aktivitäten der Universitätsklinika, die unter Länderhoheit erfolgen, mit den bundesweiten Aktivitäten und dem Bedarf aus Sicht der öffentlichen Gesundheit abstimmt, könnte die systematische Erfassung des Versorgungsbedarfs und die Abstimmung über Klinik- und Ländergrenzen hinweg unterstützen.

Aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland und den anderen Industrienationen wird der Bedarf

nach innovativen Arzneimitteln und Medizinprodukten weiter steigen; hierzu kann die klinische Forschung einen wichtigen Beitrag leisten. Nach den vorliegenden Erkenntnissen könnte insbesondere eine Förderung der kompletten Innovationskette, von der Grundlagenforschung über die translationale und klinische Forschung bis zur Versorgungsforschung einen Wettbewerbsvorteil für Deutschland darstellen und gleichzeitig einen Beitrag für ein leistungsfähiges Gesundheitswesen leisten. Für drei deutsche Regionen wird dieser vielversprechende Ansatz bereits in der BioPharma-Initiative des BMBF gefördert (Kap. VI.5.3).

Klinische Studien sind erforderlich, um den Nutzen neuer Verfahren zu beurteilen. Ein wesentlicher Punkt im öffentlichen Diskurs sind dabei die Bewertungskriterien, die unter sozialen, wirtschaftlichen wie auch forschungsmethodischen Aspekten diskutiert werden. Im ambulanten Bereich entscheidet der G-BA über die Anwendbarkeit neuer Verfahren in der GKV-Versorgung und damit faktisch über den Marktzugang neuer Verfahren. Für Arzneimittel liegt aus den Zulassungsstudien dafür eine gute empirische Basis vor, wozu dann allerdings noch Daten zur Kostenwirksamkeit kommen müssen, die bei der Kostenerstattung zulasten der GKV ein wichtiges Kriterium darstellen (Wirtschaftlichkeitsgebot). Im stationären Bereich können alle Verfahren angewandt werden, die eine Marktzulassung haben und nicht explizit von der Versorgung ausgeschlossen sind. Gerade bei Medizinprodukten mit der noch relativ einfachen Genehmigung des Inverkehrbringens wird die empirische Basis für ihre Sicherheit, Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit oft infrage gestellt; in vielen Fällen werden auch kostspielige Produkte eingesetzt, deren Nutzen offen bezweifelt wird. Es kann erwartet werden, dass die Anforderungen an die Konformitätsprüfungen erhöht werden (GFR 2008a) und sich damit die Grundlagen für die Bewertung von Medizinprodukten verbessern.

Die Diskussion um die Bewertung neuer Verfahren im ambulanten und im stationären Bereich wird auch in Deutschland teils mit harten Bandagen geführt – siehe etwa die heftigen Diskussionen um das Positionspapier des IQWiG zu den Methoden, mit denen es neue Verfahren im Auftrag des G-BA bewertet, oder die auch vor dem Bundessozialgericht verhandelte Frage, nach welchen Kriterien Leistungen bewertet werden müssen, die im Krankenhaus erbracht werden und deshalb nicht der Prüfung und Erlaubnis durch den G-BA bedürfen.

Die Probandensicherheit bei klinischen Studien ist in jüngerer Zeit stark ins öffentliche Interesse geraten. Für Patienten, welche auf einen neuen Wirkstoff warten, weil sie bislang nicht ausreichend versorgt werden können, besteht ein Dilemma zwischen größtmöglicher Sicherheit und damit maximaler Testung des Wirkstoffs auf der einen Seite und einem möglichst schnellen Zugang zu der neuen Behandlungsmethode auf der anderen Seite. Da sich die Unbedenklichkeit eines Arzneimittels aus der Abwägung von Nutzen und Risiko ergibt, welche für das Inverkehrbringen ausschlaggebend ist, und für die Kostenerstattung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis belegt werden muss, können auch hohe Anforderungen für den Nutzen-

Nachweis mit einem schnellen Zugang zur Behandlung kollidieren. Das Dilemma des gleichzeitigen Wunsches nach maximaler Sicherheit und frühem Zugang wird sich nicht völlig auflösen lassen, es wäre aber ein breiterer Diskurs über die Abwägung dieser Parameter in Bezug auf neuartige Therapieverfahren wünschenswert. Patientenvertreter plädieren dabei für einen besonders schnellen Zugang für besonders Bedürftige im Rahmen klinischer Studien bei korrekter Aufklärung und ausreichender Versicherung.

Nach der TeGenero-Krise haben die Aufsichtsbehörden differenziertere Schemata zur Risikoabschätzung für bestimmte Stoffklassen und für die Durchführung von klinischen Prüfungen mit ihnen entwickelt. Auf der anderen Seite gelten die hohen allgemeinen Anforderungen auch für Studien, die evtl. nur ein geringes Risiko bergen. Mit den Aufsichtsbehörden wäre zu diskutieren, ob die vorliegenden Leitlinien für das Risikomanagement erweitert und dann auch genutzt werden können, um umgekehrt Erleichterungen für weniger riskante Studien zu ermöglichen.

Nicht nur aus Gründen der Rekrutierung von Probanden und ihrer Sicherheit wird die klinische Forschung vermehrt aus der Nutzerperspektive diskutiert. Patientinnen und Patienten besitzen über ihre Selbsthilfeorganisationen, Informationen aus dem Internet etc. inzwischen häufig ein sehr gutes Wissen über ihre Krankheiten und die Behandlungsmöglichkeiten, auch wenn diese noch in Entwicklung sind. Andererseits werden sie auch von der Gesundheitspolitik zur Übernahme von mehr Eigenverantwortung angehalten und fordern auch selbst eine größere Patientensouveränität ein. Dies sollte auch beim Zugang zu Informationen über klinische Studien gewährleistet werden. Ein auch für Laien verständliches Register für klinische Studien mit qualitätsgesicherter Information kann die Transparenz fördern, zudem müssen die Informationsangebote der Hersteller und der kommerziellen und nichtkommerziellen klinischen Zentren angemessenen Qualitätskriterien unterstellt werden, so wie dies bereits für Informationen zu Therapieverfahren gängige Praxis ist.

Probanden verbinden mit der Teilnahme an klinischen Studien oft das Interesse, dass die von ihnen „gespendeten“ Daten später der Allgemeinheit zugute kommen. Auch diesem Wunsch würde ein öffentlich zugängliches Register mit Studienergebnissen entsprechen. Datenbanken, die nicht von Firmen oder Regulierungsbehörden betrieben werden, sondern in denen Patienten selbst ihre Erfahrungen mit der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen von Verfahren eingeben und anderen zugänglich machen, könnten die Information der Betroffenen zu klinischen Studien und zu neuen Therapiemethoden verbessern und die Berücksichtigung der Patienten- oder Nutzerperspektive in der klinischen Forschung stärken.

Forschungsmethodisch wird auch in Deutschland diskutiert, welche Ergebniskriterien zur Bewertung neuer Verfahren herangezogen werden sollen. Diese Kriterien müssten dann entsprechend in klinischen Studien als „Endpunkte“ erfasst werden. Wenn als Nutzen nur gewertet wird, dass ein neues Verfahren die Sterblichkeit (Mor-

talität) oder bestimmte vom Arzt eingeschätzte oder gemessene Symptome (Morbidity) reduziert, geht dies oft an den Bedürfnissen der Patienten vorbei, die sich teilweise eher ein besseres Zurechtkommen in ihrem Alltag oder andere Faktoren der Lebensqualität als ein verlängertes Leben oder einen reduzierten Blutdruck wünschen. Insbesondere bei chronischen Krankheiten, die selten tödlich enden, wo aber auch eine Reduktion „objektiv messbarer“ Symptome selten ist, reichen die traditionellen Maßstäbe nicht aus. Deshalb wird diskutiert, inwiefern Maße für derartige Therapieergebnisse, die sogenannten „patient-reported outcomes“ (PRO) (eine gute deutsche Übersetzung existiert nicht), stärker als Ergebnismaße in klinischen Studien verwendet werden sollten. Im Rahmen der Neuorientierung der klinischen Forschung in den USA wird ein eigener Schwerpunkt auf der Entwicklung von PRO gesetzt. Auch in Deutschland sollte diese Diskussion unterstützt und gezielt auf ihre Bedeutung für die Anforderungen an klinische Studien überprüft werden.

Ähnliches gilt für die Nutzung von Beobachtungsstudien (gegenüber experimentellen Studien, also solchen mit einem Vergleich verschiedener Gruppen) insbesondere zur Bewertung der Sicherheit nach der Zulassung (Zarin/Tse 2008). Ihr Stellenwert wird in Deutschland höchstens als unterstützend betrachtet, während in anderen Ländern die nach diesem Versuchsplan arbeitenden Registerstudien eine größere und akzeptierte Bedeutung besitzen.

5.2 Nutzung der Ergebnisse klinischer Forschung

Um für die Versorgungspraxis optimal nutzbar zu sein, müssen klinische Studien dem Bedarf an Evidenz in der Versorgung entsprechen. Ein systematisches Verfahren zur Bestimmung der Forschungsthemen ist in Deutschland nicht vorhanden, während z. B. in Schweden und in Australien eine Priorisierung von Forschungsfragen unter Einbezug aller, auch „fachfremder“ Akteursgruppen stattfindet.

Des Weiteren müssen die Ergebnisse für die Praktiker verfügbar sein. Dafür ist es u. a. erforderlich, dass das Interesse an einer Veröffentlichung von Studienergebnissen gegenüber dem Geheimhaltungsinteresse der Sponsoren abgewogen wird (Zarin/Tse 2008). Dies bezieht sich vor allem auf Datenbanken mit Ergebnissen von klinischen Studien, in denen auch negative Ergebnisse berichtet werden müssten, um eine ins Positive verzerrte Auswahl der Ergebnisse, die veröffentlicht werden, zu verhindern. Eine entsprechende Diskussion findet in Deutschland im Arzneimittelbereich nur in Fachkreisen statt; mit dem Verbraucherinformationsgesetz ist Deutschland in dieser Hinsicht vergleichsweise zurückhaltend. Auch der freie Zugang zu Studienergebnissen oder etwa den systematischen Übersichtsarbeiten in der Cochrane Library, wie er Praktikern in anderen Ländern gewährleistet wird, ist in Deutschland nicht gegeben. Die Verfügbarkeit von Studienergebnissen für die Anwender in Klinik und Praxis wie auch für die Betroffenen sollte verbessert werden.

Zuletzt müssen die Ergebnisse aus klinischen Studien auch genutzt werden. Dies geschieht in der Regel über

den Zwischenschritt, dass Studien von bestimmten Einrichtungen aufgearbeitet, zusammengefasst und in klinische Leitlinien übersetzt werden, welche dann von den ärztlichen Fachgesellschaften zum Standard erhoben, verbreitet und schließlich hoffentlich von den Versorgern angewandt werden. Im Gegensatz zu Ländern mit staatlichen Gesundheitssystemen, in denen diese Prozesse stringenter durchgeführt werden können, oder etwa zu Schweden, wo solche Leitlinien auf breitere Akzeptanz stoßen, ist die Nutzung von Studienergebnissen für die praktische Versorgung in Deutschland aus verschiedenen Gründen suboptimal. Dazu zählen Englisch als die vorwiegende Publikationssprache und damit verbundene Hemmnisse in der Rezeption, fehlende Zeit der Praktiker für das Studium der neuesten Erkenntnisse, die Sorge vieler Ärzte vor einer „Kochbuchmedizin“ durch evidenzbasierte Leitlinien und die Vielzahl der Einrichtungen in Deutschland, welche Technikbewertung betreiben und Informationen darüber an ihre Zielgruppen weitergeben (u. a. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Ständige Impfkommision beim Robert-Koch-Institut, DIMDI, IQWiG, GKV-Spitzenverband). An dieser Stelle wäre ein systematischeres Innovationsmanagement nützlich, um widersprüchliche Bewertungen und Doppelarbeit zu vermeiden.

5.3 Translationale Forschung als Bindeglied zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung

Die translationale Forschung als Integration über die verschiedenen Phasen der Entwicklung und Evaluation medizinischer Verfahren gewinnt zunehmend an Bedeutung (Schrappe/Scriba 2006). Dies spiegelt sich auch in den international dafür vorgesehenen Fördervolumina wider. Deutschland fördert u. a. mit der Pharma-Initiative ebenfalls translationale Forschung, allerdings vor allem in ihren frühen Phasen. Auf der anderen Seite steht etwas getrennt davon die Versorgungsforschung, die ab 2009 mit einer neuen Förderphase bedacht wird. Verschiedene Maßnahmen könnten den Nutzen der klinischen Forschung als Teil einer Entwicklungskette, die von der Grundlagenforschung über die translationale bis zur Versorgungsforschung reicht, noch weiter erhöhen. Dazu zählen erstens die wirklich übergreifende Betrachtung eines neuen Verfahrens vom erkannten Bedarf in der Versorgungspraxis über dessen Formulierung in ein Forschungsprogramm in der Grundlagenforschung bis zur Entwicklung über die verschiedenen Phasen hinweg bei ständiger Berücksichtigung der Versorgungsnotwendigkeiten, und zweitens die integrierte Förderung von gesellschaftlich besonders relevanten Innovationen durch Forschungsbudgets sowie durch günstige Rahmenbedingungen bei den Behörden und beim Marktzugang. Die Bedingungen dafür können nur in ressortübergreifenden Partnerschaften unter Einbeziehung aller relevanten Interessengruppen (Patienten, Versorgungspraktiker, öffentliche und private FuE, Kostenträger etc.) geschaffen werden.

VII. Literatur

ABFTA (Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung) (2008): Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) zu dem Antrag der Abgeordneten Michael Kretschmer, Ilse Aigner, Katherina Reiche (Potsdam), weiterer Abgeordneter und der Fraktion der CDU/CSU sowie der Abgeordneten René Röspel, Jörg Tauss, Nicolette Kressl, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der SPD – Drucksache 16/6775 – Nichtkommerzielle klinische Studien in Deutschland voranbringen, Deutscher Bundestag, Drucksache 16/8061, Berlin

Adams, J. U. (2008): Building the bridge from bench to bedside. In: *Nat Rev Drug Discov* 7(6), S. 463–464

AGO Studiengruppe, NOGGO, GBG (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe, Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, German Breast Group) (2008): Positionspapier „Klinische Prüfung“. www.ago-ovar.de/global/dbbin/190208_122110_positionspapier_ago_studiengruppe_02.2008.pdf, abgerufen am 24.10.2008

Arbeitskreis „Versorgungsforschung“ (2004): Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. www.bundes.aerztekammer.de/page.asp?his=6.3289.3293, abgerufen am 15.7.2008

Armstrong, R., Waters, E., Doyle, J., Priest, N., Willenberg, L. (2008): Beyond synthesis: developing a research program on knowledge translation and exchange. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 102, S. 72–73

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) (2006): Stellungnahme des Präsidiums zur zukünftigen Investitionssituation der deutschen Hochschulkliniken nach Auslaufen der Gemeinschaftsaufgabe des HBFG-Verfahrens. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/res/stn-hbfg.htm, abgerufen am 3.7.2008

AWMF (2008): Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Anhörung zu den Anträgen der Oppositionsfractionen zur „Finanzierung der Krankenhäuser“ (18.6.2008). Deutscher Bundestag, Ausschuss für Gesundheit, Ausschussdrucksache 16(14)0391(5)

Bartens, W. (2005): Das schwache Rückgrat. In: *Süddeutsche Zeitung* 30(04), S. 1–3

BCG (Boston Consulting Group) (2006): Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und -entwicklung. München

Benninger-Döring, G., Boos, J. (2006): Nichtkommerzielle klinische Prüfung – wer wird Sponsor? Sponsorverantwortung bei wissenschaftsinitiierten klinischen Prüfungen nach dem deutschen Arzneimittelgesetz. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 49(7), S. 675–680

BfArM, PEI (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Institut) (2006): 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen. Gemeinsame Bekanntmachung des BfArM und des PEI vom 10. August 2006. Bonn, Langen

BfArM, PEI (2007): Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen – Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit. Bonn

bioSicherheit (2008): Pharmapflanzen: Der Stand der Dinge. www.biosicherheit.de/de/fokus/pharmapflanzen/548.doku.html, abgerufen am 8.12.2008

biotechnologie.de (2008): Tegenero-Fall aufgerollt: Forscher klären Wirkmechanismus des Antikörpers auf. www.biotechnologie.de/BIO/Navigation/DE/Service/suche, did=72226.html?listBild=74568&searchText=tegenero, abgerufen am 9.10.2008

Bjorn, G. (2008): Patient-based site tracks drug responses (News). In: *Nature Medicine* 14(10), S. 995

BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) (2004): Nanotechnologie erobert Märkte – Deutsche Zukunftsoffensive für Nanotechnologie. Bonn

BMBF (2007): BioPharma: Für die Medizin der Zukunft. Bonn

BMBF (2008): Die Pharma-Initiative für Deutschland. www.bmbf.de/de/10540.php, abgerufen am 29.9.2008

BMBF, DFG, WR (Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wissenschaftsrat) (2004): Dokumentation zum Workshop „Hochschulmedizin der Zukunft: Ziele und Visionen für die klinische Spitzenforschung“, gemeinsamer Workshop von BMBF, DFG und Wissenschaftsrat am 10./11.5.2004 in Berlin. www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Hochschulmedizin_der_Zukunft.pdf, abgerufen am 13.11.2007

Böcken, J., Butzlaff, M., Esche, A. (2000): Reformen im Gesundheitswesen. Gütersloh

Bührer, S., Bührlen, B. (2008): Landkarte Hochschulmedizin. Stuttgart

Bührlen, B., Reiss, T., Beckmann, C., Gassner, U. M., Gleiter, C. H. (2006): Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance. Stuttgart

Bundesregierung (2007): Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen. Berlin

Busse, R. (2006): Europäische Gesundheitssysteme – Grundfragen und Vergleich. In: *Die Volkswirtschaft Das Magazin für Wirtschaftspolitik* 12(2006), S. 10–13

Busse, R., Riesberg, A. (2005): Gesundheitssysteme im Wandel: Deutschland. Kopenhagen

- Campbell, E. G., Weissman, J. S., Moy, E., Blumenthal, D. (2001): Status of clinical research in academic health centers: views from the research leadership. In: *Jama* 286(7), S. 800–806
- Charles River Associates (2004): Innovation in the pharmaceutical sector. Brüssel
- CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) (2007): Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07. London
- Clavisi, O., Gruen, R., Bragge, P., Tavender, E. (2008): A systematic method of identifying and prioritising research questions. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 102, S. 16
- Cooksey, D. (2006): A review of UK health research funding. www.hm-treasury.gov.uk/independent_reviews/cooksey_review/cookseyreview_index.cfm, abgerufen am 19.8.2008
- Cooper, M. (2008): Experimental Labour – Offshoring Clinical Trials to China. In: *East Asian Science, Technology and Society: An International Journal* 2(1), S. 73–92
- Cyranoski, D. (2008): Made in China? In: *Nature* 455, S. 1168–1170
- de Jong, W., Roszek, B., Geertsma, R.E. (2005): Nanotechnology in medical applications: possible risks for human health, RIVM rapport 265001002. Bilthoven
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1999): Klinische Forschung. Denkschrift. Weinheim
- DFG (2008): Großgeräte im Rahmen des Förderprogramms der DFG „Forschungsgroßgeräte“ nach Artikel 91b GG. www.dfg.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche_infrastruktur/wgi/grossgeraete/index.html, abgerufen am 30.10.2008
- Dilkes, H., Hill, S., Ryan, R. (2008): Evidence for improving communication and participation: evaluation of Evidence Bulletin knowledge transfer. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 102, S. 40
- Eckhardt, K., Cremer-Schaeffer, P., König, J., Paeschke, N. (2005): Erfassung und Anzeige von Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 48(2), S. 173–180
- ECRIN, EORTC, ESF-EMRC, CPI, INSERM, VISEAR, ESICM (2008): Written submission on the operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and perspectives for the future. www.ecrin.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=42&Itemid=68, abgerufen am 30.6.2008
- Engel, M. (2006): Clinical Trial Landscape in China: How Japanese and Western Companies Can Benefit from the Market. Presentation at Excel Meeting. www.excel-china.com, abgerufen am 30.6.2007
- Engel, M. (2007): Drug Development in China: Opportunities and Challenges – A Clinical Trial Perspective. Presentation at the China Life Sciences Partnering Forum – Beijing. www.burrillandco.com/content/content_files/MarkEngel12006.ppt, abgerufen am 30.6.2007
- Europäische Kommission (2007): Strategy to better protect public health by strengthening and rationalising EU pharmacovigilance. Brüssel: EU GD Industrie und Unternehmen
- European Commission (2003): Towards a European Research Area: Science, Technology and Innovations Key Figures 2003–2004
- FDA (US Food and Drug Administration) (2005): Guidance for Industry: Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. www.fda.gov/cder/guidance/5656f1n1.htm, abgerufen am 13.9.2007
- Feuerlein, M. (2007): BiDiL: „Ethnische Medizin“? In: *Gen-ethischer Informationsdienst* 179 (Dez. 2006/Jan. 2007), S. 6–8
- Fitzpatrick, S. (2006): Global Dynamics of Clinical Research – The Drift Towards India and China. In: *Drug Development* 2006, S. 62–64
- Forbes, D., Neilson, C., Bangma, J., Forbes, J., Fuller, D. (2008): First province in Canada to provide access to The Cochrane Library: lessons learned. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 102, S. 33
- Gaisser, S., Nusser, M. (2006): Stärken-Schwächen-Analyse des Pharma-Innovationsstandortes Deutschland. In: *Die pharmazeutische Industrie* 68(5), S. 531–537
- Gaisser, S., Nusser, M., Reiß, T. (2005): Stärkung des Pharma-Innovationsstandortes Deutschland. Abschlussbericht im Rahmen des Forschungsvorhabens „Stärkung des Pharma-Innovationsstandortes Deutschland“ der Hans-Böckler-Stiftung. Karlsruhe
- G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2008): Bundessozialgericht spricht sich für gleiche Kriterien bei der Bewertung von ambulanten und stationären Behandlungsmethoden aus – Keine generelle Erlaubnis für beliebige Methoden im Krankenhaus zu Lasten der GKV. www.g-ba.de/informationen/aktuell/pressemitteilungen/264/, abgerufen am 1.12.2008
- Geisler, I., Hofmann, P., Nickel, L. (2005): Angleichung der regulatorischen Anforderungen für die klinische Prüfung von Arzneimitteln am Menschen in der EU. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 48(2), S. 141–146
- GFR (Gesundheitsforschungsrat des BMBF) (2007): Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung. Bonn
- GFR (2008a): Klinische Studien in der Medizintechnik – Sachstandsbericht für den GFR. www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Sachstandsbericht_Medizintechnik.doc, abgerufen am 12.1.2009

- GFR (2008b): Workshop des Gesundheitsforschungsrates vom Dezember 2006 „Auswirkungen der 12. und 14. AMG-Novellierung auf nichtkommerzielle klinische Studien“. Bonn
- Gilbert, N. (2006): How the EU can fund your company. www.nature.com/bioent/2006/061101/full/bioent914.html, abgerufen am 18.6.2007
- Götte, D., Weihrauch, T. R. (2004): Klinische Forschung mit Arzneimitteln in Deutschland: Auswirkungen der 12. Arzneimittelgesetznovelle. In: *Internist (Berl.)* 45, Suppl. 1, S. S48–S54
- Graham, I. D., Logan, J., Harrison, M. B., Straus, S. E., Tetroe, J., Caswell, W., Robinson, N. (2006): Lost in knowledge translation: time for a map? In: *J. Contin. Educ. Health Prof.* 26(1), S. 13–24
- Gross, A., Hirose, M. (2007): Product Registration & Other Regulatory Issues in China. www.pacificbridgemedical.com/publications/html/ChinaPharm2007.htm, abgerufen am 13.1.2008
- Hart, D. (2005): Die Nutzen/Risiko-Abwägung im Arzneimittelrecht. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 48(2), S. 204–214
- Hess, R., Stegmaier, P. (2008): Interview: Wir entscheiden nicht nach der höchsten, sondern höchst verfügbaren Evidenzklasse. In: *Monitor Versorgungsforschung* 1(4), S. 6–9
- IndiPharm (2008): India: The Opportunity. www.indiapharm.com/indiatheopportunity.cfm, abgerufen am 15.1.2008
- Kennedy, T., Regehr, G., Rosenfield, J., Roberts, S. W., Lingard, L. (2004): Exploring the gap between knowledge and behavior: a qualitative study of clinician action following an educational intervention. In: *Acad. Med.* 79(5), S. 386–393
- Kölch, M., Lippert, H.-D., Fegert, J. M. (2006): Die Auswirkungen der 12. und der 14. Novelle zum AMG auf die Forschung mit Arzneimitteln für Kinder. In: *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 34(2), S. 117–126
- Kong, L. (2007): Bericht aus China: Standortfaktoren für die klinische Forschung in China. In: *Pharmazeutische Industrie* 69(9), S. 1066–1068
- Kong, L. (2008): Bericht aus China: Multinationale klinische Studien in China. In: *Pharmazeutische Industrie* 70(9), S. 1105–1107
- Lang, E. S., Wyer, P. C., Haynes, R. B. (2007): Knowledge translation: closing the evidence-to-practice gap. In: *Ann. Emerg. Med.* 49(3), S. 355–363
- Lee, S. J., Earle, C. C., Weeks, J. C. (2000): Outcomes research in oncology: history, conceptual framework, and trends in the literature. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 92(3), S. 195–204
- Liu, X., Yi, Y. (2004): The Health Sector in China. Policy and Institutional Review. The World Bank rural health study. Washington
- Lohr, K. N., Steinwachs, D. M. (2002): Health services research: an evolving definition of the field. In: *Health Serv. Res.* 37(1), S. 7–9
- Longstaff, C., Whitton, C. M., Stebbings, R., Gray, E. (2009): How do we assure the quality of biological medicines? In: *Drug Discov Today* 14(1–2), S. 50–55
- Mayer, M., Dickersin, K., Costantino, C., Hamilton, M., Warren, B., Werapitya, D. (2008): Assessment of „Understanding evidence-based health care“: a foundation for action, an online course for consumer advocates. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 102, S. 31
- Miller, J. (2008): Offshore Opportunity on the Rise. <http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/Outsourcing/Offshore-Opportunity-on-the-Rise/ArticleStandard/Article/detail/499132?searchString=offshore>, abgerufen am 12.4.2008
- Müller, R. S., Langer, K. (2009): Nanopartikel bringen Arzneistoffe sicher ans Ziel. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=28898, abgerufen am 19.2.2009
- Nettesheim, M. (2008): Europarechtlicher Rahmen des Arzneimittelzulassungsrechts. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 51(7), S. 705–712
- News in Brief – Clinical effectiveness programme proposed for the US (2008). In: *Nat Rev Drug Discov* 7(3), S. 192–193
- NIH (National Institutes of Health) (2008): NIH Roadmap for Medical Research – Re-engineering the Clinical Research Enterprise. www.nihroadmap.nih.gov/clinicalresearch/index.asp, abgerufen am 24.11.2008
- NIHR (National Institute for Health Research) (2008): Efficacy and Mechanism Evaluation (EME) programme. www.eme.ac.uk/, abgerufen am 19.8.2008
- Nundy, S., Gulhati, C. M. (2005): A New Colonialism? – Conducting Clinical Trials in India. In: *New England Journal of Medicine* 352(16), S. 1633–1636
- Nusser, M., Tischendorf, A. (2008): Innovative Pharmaindustrie als Chance für den Wirtschaftsstandort Deutschland – Abschlussbericht. Karlsruhe/Berlin
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2008): Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market. ISBN 978–92–64–04414–2
- Ofori-Adjei, D., Antes, G., Tharyan, P., Slade, E., Tamber, P. S. (2006): Have online international medical journals made local journals obsolete? In: *PLoS. Med.* 3(8), S. e359
- OSC (Office of Strategic Coordination) (2008): Re-engineering the Clinical Research Enterprise. www.nihroadmap.nih.gov/clinicalresearch/index.asp, abgerufen am 15.12.2008

- PEI (Paul-Ehrlich-Institut) (2009): Bearbeitungsstatistiken für Anträge auf klinische Prüfung am Paul-Ehrlich-Institut. www.pei.de/cln_108/nn_163030/DE/infos/pu/02-klinische-pruefung/klin-pruef-statistik/klin-pruef-statistik-inhalt.html#doc158036bodyText2, abgerufen am 5.2.2009
- Pfaff, H., Schrappe, M., Lauterbach, K. W., Engelmann, U., Halber, M. (2003): Gesundheitsversorgung und Disease Management. Bern
- PwC (PricewaterhouseCoopers) (2006): Investing in China's pharmaceutical industry. www.pwc.de/fileserver/RepositoryItem/China%20Pharma.pdf?itemId=155617, abgerufen am 23.11.2007
- Rohde, D. (2005): Urogenital cancer studies in view of new legislation. In: *Urologe A* 44(3), S. 294–296
- Rossion, I. (2005): Consequences of the 12th AMG amendment on the conduct of non-commercial clinical trials. In: *Urologe A* 44(12), S. 1444–1448
- Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2001): Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Gutachten 2001 – Kurzfassung. www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht00/kurz-f-de00.pdf, abgerufen am 12.7.2008
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2005): Gutachten 2005: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Bundestagsdrucksache 15/5670. Bonn
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2007): Gutachten 2007: Kooperation und Verantwortung – Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. Bundestagsdrucksache 16/6339. Bonn
- Sauerland, D., Otte, A. (2007): Professionalisierung der klinischen Forschung in Deutschland durch neuen Masterstudiengang. In: *Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung* 11(7–8), S. 71–72
- Schavan, A. (2008): Rede der Bundesministerin für Bildung und Forschung, Dr. Annette Schavan, MdB, anlässlich der Eröffnung des Kongresses der Dt. Gesellschaft für Innere Medizin am 30. März 2008 in Wiesbaden. In: *Medizinische Klinik* 103, S. 810–812
- Schmacke, N. (2007): Fortschritte der Medizin und demographischer Wandel – Plädoyer für einen Perspektivwechsel. In: *IMPLICONplus* 8
- Schneider, C. K., Kalinke, U. (2007): Nach dem TGN1412-Zwischenfall. Prinzipien der Bewertung von First-in-Man-Studien mit monoklonalen Antikörpern durch das Paul-Ehrlich-Institut. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 50, S. 1213–1220
- Schrappe, M., Lessing, C., Albers, B., Conen, D., Gerlach, F., Grandt, D., Hart, D., Jonitz, G., Lauterberg, J., Loskill, H., Rothmund, M. (2007): Agenda Patientensicherheit 2007. www.aktionsbuendnis-patientensicherheit.de/apsside/Agenda_2007_mit_Titelblatt.pdf
- Schrappe, M., Scriba, P.C. (2006): Versorgungsforschung: Innovationstransfer in der Klinischen Forschung. In: *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 100, S. 571–580
- Schwarz, J. A. (2005): Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Aulendorf
- Schwerdtfeger, W. K. (2005): Verordnung über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung). In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 48(2), S. 147–154
- Siewert, J. R., Niethammer, D. (2002): Klinische Forschung in Deutschland. Zu den Problemen der patientenorientierten Forschung und der Durchführung von klinischen Studien in den Deutschen Universitätskliniken. In: *Dtsch. Med. Wschr.* 127, S. 2469–2474
- Steffen, C. (2008): Clinical trials authorisation: the German situation. Presentation, Paris, 09.04.2008
- Stendahl, O. (2008): Världsklass! Åtgärdsplan för den kliniska forskningen. www.regeringen.se/download/3881eb4a.pdf?major=1&minor=97905&cn=attachmentPublDuplicator_0_attachment, abgerufen am 13.4.2008
- Swedish Research Council (2007): The medical research situation in Sweden – A summary. www.vr.se/download/18.6a9398491107cea06a580001442/Summary_Medical+research+situation.pdf, abgerufen am 13.6.2008
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2007): Forschungs- und wissensintensive Branchen: Optionen zur Stärkung ihrer internationalen Wettbewerbsfähigkeit (Autoren: Nusser, M., Wydra, S., Hartig, J., Gaisser, S.). Innovationsreport, TAB-Arbeitsbericht 116, Berlin
- Task Force „Pharma“ (2005): 2. Bericht und Aktionsplan der Task Force „Pharma“ – Verbesserung der Standortbedingungen und der Innovationsmöglichkeiten der pharmazeutischen Industrie in Deutschland. Berlin
- Thiers, F. A., Sinsky, A. J., Berndt, E. R. (2008): Trends in the globalization of clinical trials. In: *Nat. Rev. Drug Discov.* 7, S. 13–14
- Travis, K. (2007): Special Feature: Translational Research Careers. www.sciencecareers.sciencemag.org, abgerufen am 12.8.2008
- VDI/VDE Innovation + Technik GmbH, Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE, Institut Gesundheitsökonomie und Medizinmanagement der Hochschule Neubrandenburg (2008): Identifizierung von Innovationshürden in der Medizintechnik. Berlin
- VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.) (2003): Patienten fordern Qualität in der Arzneimittelversorgung. www.vfa.de/print/de/patienten/artikelpa/roundtable10.html, abgerufen am 11.8.2008
- VFA (2004): Klinische Forschung in Deutschland – Eine Standortbestimmung. Berlin

- VFA (2008): Forschende Pharmafirmen ein Motor der klinischen Krebsforschung (Pressemitteilung). Berlin
- Volkers, P., Poley-Ochmann, S., Nübling, M. (2005): Regulatorische Aspekte klinischer Prüfungen unter besonderer Berücksichtigung biologischer Arzneimittel. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 48(4), S. 408–414
- Vollmar, H. C., Ostermann, T., Hinz, A., Rieger, M. A., Butzlaff, M. E. (2008): Primary care physicians, internet and educational media. Preferences, usages and appraisal in a 6-year comparison. In: Med. Klin. 103(6), S. 425–432
- Wagner, V., Hüsing, B., Gaisser, S., Bock, A.-K. (2008): Nanomedicine: Drivers for development and possible impacts. Luxemburg
- Walley, T., Thakker, R. V. (2008): Developments for funding clinical research in the UK. In: Lancet 372(9638), S. 518–519
- Wegscheider, K. (2005): Klinische Prüfungen. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 48(5), S. 515–523
- WHO (World Health Organization) (2008a): Clinical trials in India: ethical concerns. In: Bulletin of the World Health Organization 86(8), S. 581–582
- WHO (2008b): International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) – Glossary. www.who.int/ictcp/glossary/en/index.html#TrialPhase, abgerufen am 10.9.2008
- WR (Wissenschaftsrat) (2004): Empfehlungen zu forschungs- und lehrförderlichen Strukturen in der Universitätsmedizin. Köln
- WR (2007a): Allgemeine Empfehlungen zur Universitätsmedizin. Köln
- WR (2007b): Empfehlungen zu Public Private Partnerships (PPP) in der universitätsmedizinischen Forschung. Köln
- Zarin, D. A., Tse, T. (2008): Moving Toward Transparency of Clinical Trials. In: Science 319, S. 1340–1342
- Zerhouni, E. A. (2005a): Translational and clinical science – time for a new vision. In: N. Engl. J. Med. 353(15), S. 1621–1623
- Zerhouni, E. A. (2005b): US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. In: Jama 294(11), S. 1352–1358

VIII. Anhang**1. Tabellenverzeichnis**

	Seite
Tabelle 1	Phasen klinischer Studien 9
Tabelle 2	Vergleich der Meldungen in den Registern der WHO und der USA 15
Tabelle 3	Fristen für die Prüfung von Anträgen auf klinische Prüfung 18
Tabelle 4	Risikoklassen von Medizinprodukten und Anforderungen an klinische Daten 19
Tabelle 5	Anträge auf klinische Prüfung 2004 bis 2008 bei PEI und BfArM 25
Tabelle 6	Anzahl aktiver klinischer Studien in Deutschland und Vergleichsländern 26
Tabelle 7	Trends in der Durchführung von pharmazeutischen klinischen Erprobungen 27
Tabelle 8	Anträge auf klinische Prüfung von Biologika zwischen 2004 und 2008 beim Paul-Ehrlich-Institut 35
Tabelle 9	Ausgaben für Forschung und Entwicklung in Prozent des BIP 41
Tabelle 10	Finanzierung der Krankenversorgung 43
Tabelle 11	Anzahl gemeldeter klinischer Studien 2008 44
Tabelle 12	Übersicht zum quantitativen Ländervergleich 45
Tabelle 13	Kosten für medizinische Leistungen in den USA und China in US-Dollar 51

2. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1	Einordnung der klinischen Forschung in die medizinische Forschung 10
Abbildung 2	Gesundheitssystemspezifische Rahmenbedingungen aus Sicht von Forschungseinrichtungen und Unternehmen (Mittelwerte) 22
Abbildung 3	Kosten für klinische Studien pro Patient im internationalen Vergleich 23
Abbildung 4	Anzahl aktiver klinischer Studien in Europa pro 1 Mio. Einwohner 2007 27
Abbildung 5	Produktion der Arzneimittelindustrie 2001 in Mrd. US-Dollar KKP 42
Abbildung 6	Gesundheitsausgaben 2000 bis 2006 in Prozent des BIP ... 42
Abbildung 7	Ausgaben für Arzneimittel 2006 in Prozent des BIP 43
Abbildung 8	Anzahl registrierter klinischer Studien 44
Abbildung 9	Biologika in klinischer Entwicklung Phase I 44
Abbildung 10	Übersicht zum quantitativen Ländervergleich 45

3. Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
AR	adverse reaction
AWB	Anwendungsbeobachtungen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAT	Committee for Advanced Therapies
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIP	Competitiveness and Innovation Programme
CIRS	Critical Incident Reporting System
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CRO	Contract (Clinical) Research Organisation
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECRIN	European Clinical Research Infrastructures Network
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
EG	Europäische Gemeinschaft
EME	Efficacy and Mechanism Evaluation
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FDA	Food and Drug Administration
FRCGP	Fellow of the Royal College of General Practitioners
FuE	Forschung und Entwicklung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	good clinical practice
GFR	Gesundheitsforschungsrat des BMBF
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP	good laboratory practice
GMP	good manufacturing practice (bei der Herstellung von Medizinprodukten)
GVO	gentechnisch veränderter Organismus
HBFG	Hochschulbauförderungsgesetz
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

IFB	Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren
IFOM	Institut für Forschung in der Operativen Medizin
IIT	investigator initiated trials
IMI	Innovative Medicines Initiative
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IZKF	Interdisziplinäre Zentren für Klinische Forschung
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KFG	Klinische Forschergruppen
KKP	Kaufkraftparitäten
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LOM	Leistungsorientierte Mittelvergabe
MDC	Max-Delbrück-Centrum
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MPG	Medizinproduktegesetz
MPH	Master of Public Health
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomografie
NHS	National Health Service
NIH	National Institute of Health
NIHR	National Institute for Health Research
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OSCHR	Office for Strategic Coordination of Health Research
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SAR	serious adverse reaction
SFDA	State Food and Drug Administration
SGB	Sozialgesetzbuch
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
TAB	Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag
TMF	Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e. V.
UCCH	Universitäres Cancer Center Hamburg
UK	United Kingdom
VFA	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
WHO	World Health Organization
WR	Wissenschaftsrat

4. Befragte Sachverständige (Interviews, Workshop)

- Dr. Gerd Antes, Leiter des Deutschen Cochrane-Zentrums, Freiburg
- Karl Daiss, Assistant Director, Coordinating Center, International Clinical Field Operations, Abbott GmbH & Co. KG
- Dr. Stefan Etgeton, Fachbereichsleiter Gesundheit/Ernährung, Bundesverband Verbraucherzentralen
- Prof. Dr. Christoph Gleiter, Univ. Tübingen, Abt. Klinische Pharmakologie, Geschäftsführer CenTrial GmbH (Auftragsforschungsunternehmen der Universitätsklinika Tübingen und Ulm, früheres KKS)
- Dr. Hanna Hasselblatt, Deutsches Register Klinischer Studien, Freiburg
- Gabriele Hausdorf, Referatsleiterin Gesundheitsforschung beim BMBF
- Sabine Jansen, Geschäftsführerin Deutsche Alzheimer Gesellschaft
- Dr. Andreas Jordan, CEO MagForce Nanotechnologies AG
- Prof. Dr. Susanne Keitel, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Beauftragte für Aus- und Weiterbildung der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs
- Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Leiter der Abteilung für Allgemeinmedizin, Universität Göttingen
- Prof. Dr. Frank Krummenauer, Direktor des Instituts für Biometrie und Epidemiologie an der Universität Witten/Herdecke
- Prof. Dr. Edmund Neugebauer, Leiter des Instituts für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Campus Köln der Universität Witten/Herdecke
- Prof. Dr. Christian Ohmann, Wissenschaftlicher Leiter des KKS an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- PD Dr. Thomas Ostermann, Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Lehrstuhl für Medizintheorie und Komplementärmedizin der Universität Witten/Herdecke
- Dr. med. Dipl. oec. Marcus Redaelli, Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin der Universität Witten/Herdecke
- Prof. Dr. Matthias Schrappe, Generalbevollmächtigter des Aufsichtsrates der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, stellv. Sprecher des Sachverständigenrates zur Beurteilung der Entwicklung im Gesundheitswesen
- Dr. Ansgar Schulte, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
- Prof. Dr. Susanne Schwalen, Prodekanin für Organisationsentwicklung und Epidemiologie der Universität Witten/Herdecke
- Prof. Dr. Hans-Konrad Selbmann, Mitglied des Präsidiums der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), ehem. Geschäftsführender Direktor des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen, ehem. Sprecher der Fachgruppe Qualitätssicherung der KKS-AG und Mitglied des Vorstands der KKS-AG
- Prof. Dr. Christian Steffen, Fachgebietsleiter Klinische Prüfungen/Inspektionen, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
- Prof. Dr. Petra Thürmann, Institutsdirektorin des Philipp-Klee-Instituts für Klinische Pharmakologie am Helios-Klinikum Wuppertal, Lehrstuhlinhaberin für Klinische Pharmakologie an der Universität Witten/Herdecke, Geschäftsführerin HELIOS Research Center