

WETTBEWERBS- UND REGULIERUNGSFRAGEN IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG

Die klinische Forschung ist bei der Entwicklung neuer Arzneimittel und anderer Therapiemethoden das wichtigste Instrument zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit. Die dafür erforderlichen immensen Forschungsleistungen machen sie zu einem wichtigen Zeit- und Kostenfaktor für die Entwickler und gleichermaßen zu einem bedeutsamen Faktor für den Forschungsstandort Deutschland. Die Regulierung in diesem Feld ist sehr detailliert und weitgehend international normiert, trotzdem existieren länderspezifische Unterschiede, welche sich auf die Standortwahl für klinische Prüfungen auswirken können. Der gesetzliche Rahmen muss den Erwartungen der verschiedenen Akteure im Hinblick auf wirksame und sichere Therapien, möglichst schnellen Zugang der Patientinnen und Patienten zu neuen Behandlungsverfahren, eine bedarfsgerechte Versorgung, aber auch bezüglich günstiger Rahmenbedingungen für Forschung und Entwicklung entsprechen. Aus den neuartigen, biotechnologischen Therapieverfahren ergeben sich zusätzliche Fragestellungen, z.B. im Hinblick auf die Sicherheit der Teilnehmerinnen und Teilnehmer an klinischen Prüfungen.

Der Innovationsreport »Biomedizinische Innovationen und Klinische Forschung – Wettbewerbs- und Regulierungsfragen« geht der Frage nach, ob und inwieweit sich die deutsche Wettbewerbsposition im Bereich der klinischen Forschung in den vergangenen Jahren verändert hat, welche besonderen Herausforderungen für die beteiligten Akteure sich aus den neuartigen Therapieformen ergeben, und inwiefern die gesetzlichen Rahmenbedingungen der veränderten Situation gerecht werden oder wo sie evtl. angepasst werden könnten. Der vorliegende Beitrag referiert einige Ergebnisse zur Situation der klinischen Forschung in Deutschland, diskutiert, welche Verfahren als neuartig betrachtet werden sollten, und skizziert die wichtigsten Fragen, welche sich aus den neuen Verfahren ergeben.

KLINISCHE FORSCHUNG IN DEUTSCHLAND

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 Zu-

sammenschluss der betroffenen Aufsichtsbehörden mit den Arzneimittelentwicklern, erarbeitet und dann gesetzlich kodifiziert – in Deutschland im Arzneimittelgesetz (AMG). Kernstück sind dabei die Bestimmungen zur »Guten klinischen Praxis« (good clinical practice, GCP). Andere Rahmenbedingungen, etwa die Details der ethischen Begutachtung von Anträgen auf klinische Prüfungen, die Kofinanzierung klinischer Forschung durch Industrie und öffentliche Hand oder die Verfügbarkeit gutausgebildeten Personals und ausreichender Studienteilnehmer, sind aber von Land zu Land unterschiedlich. Hieraus können Hemmnisse für die klinische Forschung resultieren, welche von einer Verlagerung klinischer Erprobungen ins Ausland über einen verspäteten Zugang einheimischer Patienten zu neuen Behandlungsmethoden bis hin zur Abwanderung auch von Produktionskapazitäten führen können. Wahrgenommene Nachteile am Standort Deutschland haben dazu geführt, dass verschiedene Autoren der klinischen Forschung in Deutschland gar eine »Strukturkrise« zugeschrieben haben.

Die Politik hat die klinische Forschung in Deutschland in der Vergangenheit mit vielen Maßnahmen gefördert und

tut dies immer noch. Die Umsetzung der Richtlinie über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung an Menschen (GCP-Richtlinie; 2001/20/EC) im Rahmen der 12. Novelle des AMG im Jahr 2004 zielte auf eine weitere Vereinheitlichung der internationalen Standards, etwa hinsichtlich der bei den Ethikkommissionen und den Zulassungsbehörden einzureichenden Anträge auf klinische Prüfungen und der nicht-kommerziellen, d.h. der im Wesentlichen an Universitätskliniken durchgeführten klinischen Studien.

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« des Bundesministeriums für Gesundheit und der »Interministerielle Arbeitskreis für regulatorische Fragen der Biomedizin und der Bioethik«. Der Gesundheitsforschungsrat (GFR) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) hat 2007 seine Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung vorgestellt, welche ebenfalls Empfehlungen zur klinischen Forschung enthält.

In der Folge dieser Arbeitsgruppen wurden verschiedene Initiativen ergriffen. Gesetzgeberisch geregelt ist inzwischen, 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.

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: 1998–2011)
- > Interdisziplinäre Zentren für Klinische Forschung (IZKF; 1996–2011)
- > Integration insbesondere der KKS und der IZKF innerhalb der High-Tech-Strategie (2007–2011)
- > Krankheitsspezifische Kompetenznetze (ab 1999)
- > Programm »Wissenschaftsinitiierte klinische Studien/Systematische Reviews« (gemeinsam mit der DFG, 2005–2012)
- > Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (1. Ausschreibung im Jahr 2006, 2. Ausschreibung 2008)
- > Deutsches Register Klinischer Studien (2007–2011)
- > Aufbau der medizinischen Forschung in den Neuen Bundesländern (1991–2008)

Auch auf EU-Ebene wird klinische Forschung gefördert, insbesondere dort, wo die kommerzielle klinische Forschung als unzulänglich erachtet wird, etwa bei Arzneimitteln für Kinder.

Seit 2001 zeigt sich im globalen Vergleich ein Anstieg des Anteils »europäischer« Wirkstoffe, die sich in präklinischer Entwicklung befinden, wobei Deutschland hier im Vergleich zu den wichtigsten Konkurrenzländern eine gute Position einnimmt. Auch bei Wirkstoffen in klinischen Studien der Phasen I und II nahm der Anteil Europas wieder zu. Hier weist Deutschland gegenüber den Wettbewerbern jedoch geringere Prozentwerte auf, wobei die gute »Pipeline« an Wirkstoffen in präklinischer Entwicklung in einigen Jahren auch eine Verbesserung bei den Produkten in klinischer Erprobung erwarten lässt.

Die Durchführung klinischer Studien zu biopharmazeutischen Wirkstoffen stellt sich 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 lediglich 5,7 %. Die Auswertung basiert allerdings auf einer internationalen Datenbank clinicaltrials.gov, die in den USA betrieben wird. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass die USA mit einem weltweiten Anteil von 48,7 % hier überrepräsentiert sind. Die Zahl der Einrichtungen wuchs im Mittel der Jahre 2002 bis 2007 jährlich um knapp 12 %, 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 laufenden Studien pro 1 Mio. Einwohner unter den europäischen Ländern nur den achten Platz ein (mit deutlichem Abstand nach den USA, Belgien, Kanada, Dänemark, den Niederlanden, Schweden und der Tschechischen Re-

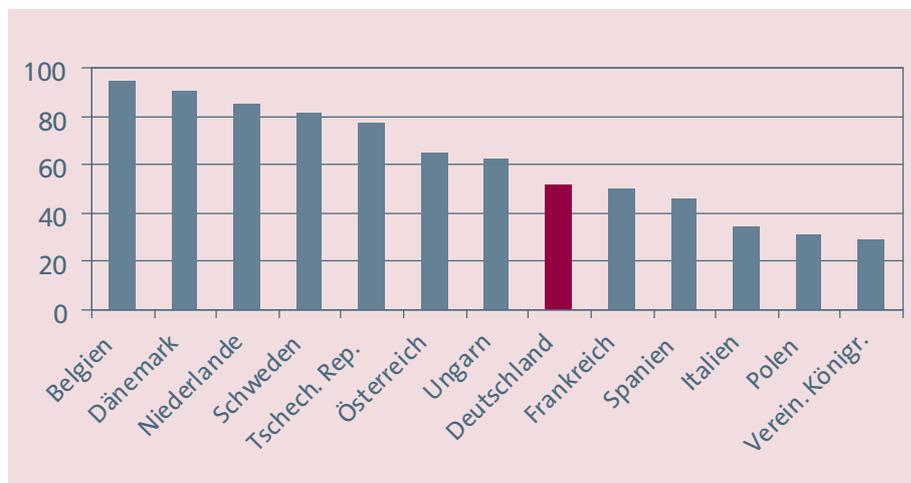
publik, etwa gleichauf mit Frankreich, aber deutlich vor dem Vereinigten Königreich; siehe Abbildung).

HERAUSFORDERUNGEN AUFGRUND NEUARTIGER BEHANDLUNGSVERFAHREN

Eine Definition dafür, welche Behandlungsmethoden als neuartig zu betrachten sind, existiert im deutschen und internationalen Arzneimittelrecht nicht. Als Basis für die weitergehenden Analysen werden hier deshalb die einschlägigen Vorschriften einander gegenübergestellt.

Neuartige biomedizinische Behandlungsverfahren werden gemäß Richtlinie 2003/63/EG, welche einige Änderungen im Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel vornahm, über ihre Herstellungsprozesse, nämlich den Gentransfer bei der Herstellung von Biomolekülen oder die Veränderung von Zellen als Wirkstoffe oder Wirkstoffbestandteile, definiert.

ANZAHL AKTIVER KLINISCHER STUDIEN PRO 1 MIO. EINWOHNER (2007)



Quelle: Thiers, F.A., Sinskey, A.J., Berndt, E.R. (2008): Trends in the Globalization of clinical Trials. In: Nat. Rev. Drug Discov. 7, S. 13–14

Das deutsche AMG beinhaltet keine Definition dessen, was als neuartig betrachtet werden soll, § 13.4 und § 42 benennen jedoch diejenigen Methoden, die eine gesonderte Erlaubnis von der Bundesoberbehörde zur klinischen Prüfung oder zur Herstellung benötigen:

- > Gewebezubereitungen,
- > Gentransfer-Arzneimittel,
- > somatische oder xenogene Zelltherapeutika,
- > Wirkstoffe und andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden,
- > Verfahren, die unter die Nummer 1 des Anhangs der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 fallen, d.h. Arzneimittel, die mithilfe rekombinierter DNS, durch Expression von Genen in Prokaryonten und Eukaryonten oder Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern hergestellt wurden.

Die ersten drei Punkte decken sich nahezu vollständig mit den drei Typen von neuartigen Therapien aus Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien. Der vierte Punkt der Liste umfasst auch Blutprodukte wie etwa Sera oder Impfstoffe, die nicht alle als neuartig betrachtet werden müssen, ansonsten beinhalten die beiden letzten Punkte alle Produkte, die in der Herstellung oder im Endprodukt gentechnisch modifizierte Organismen enthalten.

Als »emerging technologies« betrachtet die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) folgende Therapieansätze: Pharmakogenetik/Pharmakogenomik, neue Produktionsmethoden (z.B. die Expression von Wirkstoffen in genetisch modifizierten Pflanzen), analytische Methoden zur Kontrolle des Herstellungspro-

zesses, Nanotechnologie und diverse weitere Gebiete (therapeutische Vakzine, Biopharming und Proteomik). Diese 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.

Als neuartige Therapieverfahren mit besonderer Bedeutung für die klinische Forschung können somit die fünf o.g. Verfahrensgruppen festgehalten werden, die laut AMG einer gesonderten Erlaubnis bedürfen, und zusätzlich nanoskalige Wirkstoffe oder Medikamententransporter.

Betrachtet man die für diese Verfahren typischen Problembereiche, kann zwischen Fragen unterschieden werden, welche sich bei den neuartigen Verfahren gegenüber chemisch-synthetischen Arzneimitteln (den sogenannten »small molecules«) lediglich verstärkt stellen, und solchen, die einen neuartigen Charakter haben, weil sie auf chemisch-synthetische Arzneimittel nicht zutreffen.

Nur verstärkt stellt sich die Frage nach der Funktion bzw. Wirksamkeit (z.B.

Wirkungsverlust aufgrund von körpereigenen Abwehrmechanismen), nach der Qualität (z.B. zelluläre Verunreinigungen in Zellprodukten) und nach der Sicherheit für den Behandelten (z.B. allergische oder sonstige Immunreaktionen, Vorhersagbarkeit des Verhaltens viraler Vektoren oder nanoskaliger Moleküle). Diese Aspekte sind weitgehend technologiespezifisch und beruhen insbesondere auf einer höheren Komplexität biologischer Wirkstoffe und deren Interaktion mit dem Organismus des Studienteilnehmers oder Patienten (siehe Kasten).

Auch ethische Fragen müssen schon bei klinischen Versuchen mit herkömmlichen Arzneimitteln beantwortet werden, bei Biologika treten aber ganz 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 Wirkstoff-Lieferanten. Die ethische Begutachtung von Anträgen auf klinische Prüfungen muss diesem erweiterten Fragespektrum gerecht werden.

Grundsätzlich neue Fragestellungen ergeben sich zudem im Hinblick auf

INDIVIDUELL UND PASSGENAU: »ERSATZTEILE« DURCH TISSUE ENGINEERING

Tissue Engineering nutzt lebende menschliche Zellen und Gewebe unter Zuhilfenahme von häufig bioabbaubaren Gerüstsubstanzen und Biomolekülen, wie z. B. Wachstumsfaktoren, um bestimmte Körperteile wiederherzustellen. Die ersten Produkte sind bereits auf dem Markt, so z.B. Hautprodukte zur Versorgung chronischer Wunden und Knorpelersatz für abgenutzte Gelenke. Geforscht wird jedoch auch an vielen weiteren Gewebearten wie z.B. Blutgefäßen und dreidimensionalen Strukturen als Ersatz ganzer Organe. Die neuen Gewebe können teilweise aus Zellen gezüchtet werden, welche vom Patienten selbst stammen, wodurch die bei Fremdpenden üblichen Abstoßungsreaktionen vermieden werden. Diese Methode erlaubt einerseits die genaue Anpassung des Materials an den individuellen Patienten, eine »Serienfertigung« ist aber ausgeschlossen. Die Technik setzt detaillierte Kenntnisse zu Wachstumsprozessen von Zellen und dem Signalaustausch zwischen benachbarten Zellen und Geweben voraus.

die regulatorische Einordnung mancher Therapieansätze (z.B. als Arzneimittel oder als Medizinprodukt) und die damit verbundenen Anforderungen an klinische Prüfungen, wobei diese Frage durch die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 mit Verweis auf die GCP-Richtlinie inzwischen für die derzeit bekannten Verfahren allerdings weitgehend geklärt ist.

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. Als neuer Aspekt hinsichtlich der ökologischen Sicherheit müssen auch die Risiken 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.

Als weitere, übergreifende 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.

AUSBLICK

Die hier skizzierten Zwischenergebnisse werden mithilfe von Experteninterviews ergänzt, in denen insbesondere die praktische Bedeutung diskutiert werden soll. Durch länderbezogene Vertiefungsstudien sollen Lösungsansätze identifiziert werden, deren Übertragbarkeit auf die deutsche Situation geprüft wird. In einem Workshop mit Vertretern und Vertreterinnen aus Forschung und Entwicklung, Versorgung, Patientenorganisationen sowie der Politik werden die vorläufigen Ergebnisse der Studie sowie daraus ableitbare Empfehlungen für die Weiterentwicklung der regulatorischen

Rahmenbedingungen und für konkrete Maßnahmen zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit des deutschen Innovationssystems im Bereich der klinischen Forschung, diskutiert.

KONTAKT

Dr. Bernhard Bührlen
0721/6809-182
bernhard.buehrlen@isi.fraunhofer.de

HINWEIS ZUR VERÖFFENTLICHUNG

Der Innovationsreport »Biomedizinische Innovationen und Klinische Forschung – Wettbewerbs- und Regulierungsfragen« wird im Sommer 2008 abgeschlossen und nach Abnahme durch den Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung veröffentlicht.