

Strategie für den Aufbau von Forschungsnetzwerken für klinische Studien in Deutschland

Dieses Dokument wurde von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Infrastrukturen in den Lebenswissenschaften“ des Forums Gesundheitsforschung erarbeitet, unterstützt durch die Geschäftsstelle des Forums. Nach abschließender Beratung und Beschluss hat das Forum Gesundheitsforschung dieses Dokument dem Bundesministerium für Bildung und Forschung am 09.08.2018 als Empfehlung übergeben.

Inhalt

I.	Präambel.....	3
II.	Einführung.....	4
III.	Aktuelle Herausforderungen bei der Durchführung früher klinischer Studien an Patientinnen und Patienten.....	5
IV.	Bestehende Strukturen für frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten in Deutschland.....	5
V.	Empfehlungen zum Aufbau von Forschungsnetzwerken für klinische Studien	7

I. Präambel

Klinische Studien sind die essentielle Voraussetzung und das zentrale Instrument für den Transfer von Forschungsergebnissen in die Patientenversorgung. Sie sind für die Einführung von innovativen Therapien in die Gesundheitsversorgung unerlässlich. Deutschland hat in den vergangenen 20 Jahren hierfür wichtige Infrastrukturen aufgebaut. Insbesondere im Bereich der frühen klinischen Studien an Patientinnen und Patienten ist Deutschland hingegen noch nicht gut aufgestellt. Die Folge: Es werden noch zu wenige Erkenntnisse aus der präklinischen Forschung in die klinische Forschung überführt. Letztendlich werden damit innovative Therapieansätze in Deutschland nicht ausreichend weiterverfolgt, obwohl sie ein hohes Potential zur Verbesserung der Patientenversorgung besitzen. Die personalisierte Medizin und die hohen Anforderungen bei der Zusammenführung immer umfangreicherer Daten stellen zudem weitere, ganz neue Herausforderungen an die Durchführung früher klinischer Studien. Damit Deutschland weiterhin international wettbewerbsfähig bleibt und an den Entwicklungen partizipiert, gilt es jetzt, eine Reihe von strukturellen Verbesserungen vorzunehmen.

In Deutschland sind bisher nur an wenigen Wissenschaftsstandorten spezielle Forschungseinheiten für frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten, sog. „early clinical trial units“ (ECTUs), vorhanden. Mangelnde räumliche und personelle Ressourcen für frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten in der Universitätsmedizin sind die zentralen Herausforderungen. Die etablierten Studienstandorte sind darüber hinaus noch nicht ausreichend vernetzt, sodass zu selten eine gemeinsame Nutzung von Kapazitäten erfolgt und auch der gewinnbringende Austausch über Disziplinen und Institutionen hinweg unterbleibt. Auch die Gewinnung von Patientinnen und Patienten für klinische Studien wird dadurch erschwert, eine Herausforderung, die durch die personalisierte Medizin noch drängender wird. Zudem fehlt es oft an einer kritischen Masse der einzelnen Standorte, so dass sie nicht ausreichend sichtbar sind für nationale und internationale Partner aus akademischer Forschung und Industrie.

Zur Stärkung der Strukturen für frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten wird ein umfassendes Konzept vorgeschlagen, das verschiedene Bausteine beinhaltet, um die oben beschriebenen Defizite spezifisch zu adressieren. Zentrale Empfehlung dieses Konzepts besteht in der Förderung von nationalen indikationsorientierten klinischen Forschungsnetzwerken in Verbindung mit dem Aus- und Aufbau lokaler Studieneinheiten für frühe klinische Studien. Die Einheiten für frühe klinische Studien müssen eng an die klinische Versorgung und an eine herausragende Grundlagen- und präklinische Forschung angebunden sein. Dies setzt ein Zusammenwirken aller Akteure der universitären bzw. außeruniversitären Forschung voraus. Nur so kann ein umfassender translationaler Forschungsansatz realisiert werden und die klinischen Forschungsnetzwerke können ihrer Aufgabe gerecht werden, attraktive Partner für nationale und internationale frühe klinische Studien zu werden. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung wird hier als Wegbereiter angesehen, um mit geeigneter und ausreichender Forschungsförderung Anreize zur Vornahme der notwendigen strukturellen Veränderungen zu setzen.

II. Einführung

Das Forum Gesundheitsforschung hat mit seinen Empfehlungen bereits wichtige Schritte bei der Überführung von Ergebnissen der präklinischen Forschung in die klinische Forschung in den Blick genommen¹. Frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten sind ein essentielles Bindeglied in der Translation und stehen daher nunmehr im Mittelpunkt der folgenden Analyse und Empfehlungen des Forums.

Deutschland ist im internationalen Vergleich hinsichtlich der Anzahl kommerzieller, industriefinanzierter klinischer Studien grundsätzlich gut aufgestellt, sowohl im Bereich der klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, als auch im Bereich der Medizinprodukte. Laut einer Auswertung des Verbands forschender Pharmaunternehmen (vfa)² wurden 2016 in Deutschland insgesamt 532 klinische Studien mit Arzneimitteln (Phasen I bis IV) veranlasst, mit einem Unternehmen als Sponsor. Deutschland liegt damit bei klinischen Arzneimittelprüfungen beständig hinter den Vereinigten Staaten von Amerika (USA). Im Vergleich zu den USA sind dabei insbesondere die frühen Studienphasen I und II unterrepräsentiert. So sind nur 21 % der Studien in Deutschland Phase I-Studien und nur 33 % Phase II-Studien. In den USA belief sich der Anteil hingegen auf 30 % (Phase I) bzw. 39 % (Phase II)³.

Neben diesen industriefinanzierten klinischen Studien spielen auch nicht-kommerzielle, wissenschaftlich orientierte, innovative klinische Studien eine wichtige Rolle. Diese legen ihren Fokus auf Erkrankungen, neue Produkte und Verfahren, die von der Industrie nicht berücksichtigt werden, weil sie zu wenig lukrativ oder zu risikobehaftet sind. Bei den nicht-kommerziellen klinischen Studien werden häufig Diagnostik- und Behandlungsmethoden untersucht, die für die Weiterentwicklung von medizinischen Versorgungsstandards und -leitlinien besonders relevant sind. Nicht-kommerzielle klinische Studien stellen somit einen wichtigen Erfolgsfaktor für den medizinischen Fortschritt und die Patientenversorgung in Deutschland dar. Sie werden im Wesentlichen von Universitäten bzw. Universitätskliniken, und außeruniversitären Gesundheitsforschungseinrichtungen durchgeführt.

Das US-amerikanische Studienregister clinicaltrials.gov⁴ listet knapp 400 Studien mit akademischen Sponsor, die 2016 in Deutschland begonnen wurden. Europaweit liegt Deutschland damit auf Platz 3 hinter Frankreich (1767 nicht-kommerzielle Studien) und Großbritannien (490 nicht-kommerzielle Studien). Weltweiter Spitzenreiter sind auch hier die USA mit weit über 3000 nicht-kommerziellen Studien. Die Detailbetrachtung zeigt auch hier, dass Deutschland besonders bei den frühen und explorativen nicht-kommerziellen Studien mit Patientinnen und Patienten noch nicht gut aufgestellt ist. So sind von den knapp 400 nicht-kommerziellen Studien in Deutschland nur rund 15 % frühe Studien der Phasen I bis II.

¹ Zum Beispiel die „Strategien zur Überwindung von Hürden der Wertschöpfungskette in der Gesundheitsforschung“ sowie die „Strategie für den Auf- und Ausbau einer Nationalen Infrastruktur für Hochdurchsatz-Sequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS)“

² Pressemitteilung 010/2017 (<https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-010-2017-deutschland-erneut-weltweit-nr.-2-bei-klinischen-studien-forschender-pharma-unternehmen.html>)

³ vfa-Tabelle „Studien 2016 - Ländervergleich bezüglich der Verteilung auf die Phasen der Medikamentenentwicklung“ (https://www.vfa.de/de/download-manager/_studien-2016-laendervergleich-bzgl-phasen.pdf)

⁴ <https://www.clinicaltrials.gov/>; Zeitpunkt der Auswertung: 28. September 2017; Suchkriterien: study type: "all studies"; country: "Germany"; recruitment status: "not yet recruiting", "recruiting", "enrolling by invitation", "active, not recruiting", "completed"; Funder Type: "all others (individuals, universities, organizations)"; study start: from "01/01/2016" to "12/31/2016"

Auch hier liegt das Ausland vorne: in den USA waren in 2016 rund ein Viertel der nicht-kommerziellen Studien frühe Studienphasen.

Mit einer gezielten Initiative zur Stärkung früher klinischer Studien in Deutschland könnten vielversprechende Erkenntnisse aus der präklinischen Forschung in größerem Maße in die klinische Forschung überführt werden. Damit würden innovative Therapieansätze konsequent weiterverfolgt, die ein hohes Potential zur Verbesserung der Patientenversorgung haben und z.B. auch für die personalisierte Medizin immer wichtiger werden. Eine solche Initiative ist jetzt notwendig, damit der Forschungsstandort Deutschland (i) den internationalen Anschluss nicht verliert, (ii) seine Wertschöpfung sichert und insbesondere (iii) Patientinnen und Patienten in Deutschland frühzeitig von neuen Therapieansätzen profitieren.

III. Aktuelle Herausforderungen bei der Durchführung früher klinischer Studien an Patientinnen und Patienten

Frühe klinische Studien, in denen neue Therapien erstmals an Patientinnen und Patienten erprobt werden, stellen wie alle klinischen Studien hohe Anforderungen an Studieninfrastrukturen, finanzielle, personelle und räumliche Ressourcen sowie an Qualitätssicherung und -management. Die personalisierte Medizin und die zunehmenden Anforderungen an die Verknüpfung komplexer Daten führen darüber hinaus zu neuen Herausforderungen. Neben genetischen und epigenetischen Merkmalen spielen in der personalisierten Medizin auch die Umwelteinflüsse, persönlichen Lebensumstände sowie subjektive Anliegen des Patienten eine wichtige Rolle. Eine zentrale Herausforderung für die Forschung besteht daher in der Verknüpfung, Integration und Analyse unterschiedlicher und komplexer Daten, wie z.B. Gesundheitsdaten, Genomanalysen, klinischen Daten, Bildgebung usw. Neben dem Umgang mit Daten stellt die Studienmethodik in der personalisierten Medizin eine besondere Herausforderung dar. So können ausreichend große Kohorten bzw. Studien meist nur im Rahmen eng abgestimmter klinischer Netzwerke etabliert werden. Darüber hinaus müssen neue Studiendesigns entwickelt werden, um auch mit geringer Fallzahl einer möglichst homogenen Patientenpopulation statistisch verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit einer Therapie treffen zu können. Dies setzt auch eine moderne Diagnostik voraus, mit der die notwendige Stratifizierung der Patientengruppen erreicht werden kann. Schließlich sind logistische Herausforderungen zu überwinden, beispielsweise beim Transport von sensiblen Proben oder der zeitkritischen Herstellung von Prüfartikeln. Bei schwerkranken Studienpatienten ist für die gesamte Studiendauer eine umfassende klinische Versorgung sicherzustellen. Für die genannten Herausforderungen der personalisierten Medizin sind stark vernetzte Strukturen für klinische Studien erforderlich.

IV. Bestehende Strukturen für frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten in Deutschland

Deutschlandweit sind einige Forschungseinrichtungen zu finden, die Expertise für die verschiedenen Phasen der klinischen Forschung aufgebaut haben. Kernelemente der klinischen Forschungslandschaft in Deutschland sind dabei die Infrastrukturen in und an der Universitätsmedizin. Die Verbindung von exzellenter grundlagen- und patientenorientierter

klinischer Forschung und Patientenversorgung macht die Universitätsmedizin einzigartig für die Durchführung klinischer Studien. Damit die Universitätsmedizin ihrer Aufgabe in der klinischen Forschung gerecht werden kann, wurden in den vergangenen Jahren bereits an vielen universitären Standorten Kompetenzen und Strukturen zur professionellen Planung und Durchführung klinischer Studien aufgebaut. So stellen die durch eine Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) initiierten Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) bzw. Zentren für klinische Studien (ZKS) wichtige universitäre Infrastrukturen zur Verbesserung der Durchführung von klinischen Studien dar. Weitere etablierte Forschungsinfrastrukturen wie Biobanken, Kohorten, Register, GMP-Einheiten zur standorteigenen Herstellung von Prüfärzneimitteln oder nationale Studiengruppen stärken die Wissenschaftslandschaft zusätzlich.

Neben der Universitätsmedizin und den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung spielen die außeruniversitären Gesundheitsforschungseinrichtungen eine wichtige Rolle bei der Durchführung von klinischer Forschung und Entwicklung. Die Gesundheitsforschungszentren der Helmholtz-Gemeinschaft, Einrichtungen der Max-Planck-Gesellschaft, der Fraunhofer Gesellschaft sowie der Leibniz-Gemeinschaft liefern mit ihrer Forschung wichtige Beiträge für alle klinischen Studienphasen. Darüber hinaus verfügen die außeruniversitären Gesundheitsforschungseinrichtungen über spezifische Infrastrukturen, zum Beispiel zu Omics-Technologien, der Bioinformatik und künstlicher Intelligenz, Proof-of-Concept-Einheiten und auch GMP-Einheiten zur standorteigenen Herstellung von Prüfärzneimitteln.

Um die vorhandenen Infrastrukturen für klinische Forschung in der Universitätsmedizin und den außeruniversitären Forschungseinrichtungen zu vernetzen und individuell vorhandene Ressourcen gemeinsam zu nutzen, gab es in der Vergangenheit bereits verschiedene Initiativen. So bilden die vom BMBF geschaffenen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) translationale Forschungsstrukturen zur Bekämpfung von Volkskrankheiten. Deutschlandweit kooperieren in diesen Zentren über achtzig Universitätskliniken, Universitäten, Helmholtz-Zentren, Leibniz-, Max-Planck- und Fraunhofer-Institute an bundesweit 17 Standorten dauerhaft zu Herz-Kreislauf, Lungen- und Infektionserkrankungen sowie Diabetes, Krebs und Demenz. Ziel ist es, aufbauend auf einer starken Grundlagenforschung und einer leistungsfähigen klinischen Forschung gemeinsam neue diagnostische und therapeutische Ansätze zu entwickeln und in die Anwendung zu überführen. Neben den DZG wurden in den letzten Jahren auch verschiedene lokale Kooperationsmodelle zwischen der Universitätsmedizin und außeruniversitären Gesundheitsforschungseinrichtungen etabliert, die für die Durchführung klinischer Studien von hoher Bedeutung sind.

Die regulatorischen Behörden, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie das Paul-Ehrlich-Institut, bieten darüber hinaus (u.U. kostenpflichtige) regulatorisch-wissenschaftliche Beratungen bereits bei der Planung klinischer Prüfungen, um die regulatorischen Anforderungen und erforderliche Verfahrensschritte zu identifizieren und in Hinblick auf die weitere Entwicklung und den Marktzugang zu diskutieren.

Insgesamt haben die verschiedenen Initiativen dazu beigetragen, die Position Deutschlands in der klinischen Forschung in den letzten 20 Jahren deutlich zu verbessern. An vielen Stellen in Deutschland sind Forschungseinrichtungen vorhanden, die eine gute Grundlage für einen weiteren Ausbau klinischer Studien darstellen.

Bisher sind jedoch nur an wenigen Wissenschaftsstandorten spezielle Forschungseinheiten für frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten (ECTUs) vorhanden. Die existierenden ECTUs sind an den Standorten häufig räumlich und personell inadäquat ausgestattet oder unterdimensioniert. Die Standorte der Universitätsmedizin haben vergleichsweise geringe Budgets für klinische Forschung. Versorgungsrelevante Bereiche an Universitätskliniken werden aus ökonomischen Gründen häufig priorisiert. Dies spiegelt sich auch in der Personalstruktur dieser Einrichtungen wider: der überwiegende Teil des Personals wird durch die Versorgungstätigkeit vereinnahmt. Für die Planung und Durchführung früher klinischer Studien stehen dadurch häufig zu wenig forschende Ärztinnen und Ärzte sowie studienspezifisches Pflegepersonal zur Verfügung. Auch in der Klinikverwaltung gibt es häufig kein Personal, das spezifisch für die Organisation von klinischen Studien eingestellt ist. Damit fehlt Personal, das über Erfahrungen im Umgang mit komplexen medizinrechtlichen Regelungen verfügt, die unter anderem in Zusammenhang mit dem Datenschutz-, Arzneimittel-, oder Medizinproduktegesetz anfallen. Dieses Defizit wirkt sich mehr noch als bei anderen klinischen Studien insbesondere auf innovative frühe Studien aus, bei denen auch ein sehr sorgfältiges und gestuftes Vorgehen durch erfahrenes Studienpersonal und höchste klinische Standards erforderlich sind. Zudem sind für die Einbindung von oftmals schwerkranken, zum Teil auch multimorbiden Patientinnen und Patienten in Studien eine umfassende und sehr spezielle krankheitsspezifische Patientenversorgung sowie die Erfüllung aller sozialrechtlichen Standards und Qualitätsanforderungen durchgehend zu gewährleisten.

V. Empfehlungen zum Aufbau von Forschungsnetzwerken für klinische Studien

Es sind umfassende strukturelle Verbesserungen notwendig, die letztlich von der Universitätsmedizin und den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung gemeinsam mit Partnern der außeruniversitären Forschung vorgenommen werden müssen. Die strukturellen Anpassungen müssen zu einer klaren Fokussierung und Spezialisierung auf den Bereich der klinischen Studien führen. Die Nachhaltigkeit derartiger struktureller Veränderungen kann nur erreicht werden, wenn die Akteure der Gesundheitsforschung diese aus sich heraus initiieren und die Leitung der Einrichtungen diese mittragen.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) wird hier als Wegbereiter angesehen, um mit geeigneter und ausreichender Forschungsförderung Anreize zur Vornahme der notwendigen strukturellen Veränderungen zu setzen. Aus diesem Grund wird die Förderung von **nationalen, indikationsorientierten, klinischen Forschungsnetzwerken für frühe klinische Studien** an Patientinnen und Patienten empfohlen, die auch einen systematischen Auf- bzw. Ausbau von ECTUs an geeigneten Standorten umfasst. Aufgabe dieser Forschungsnetzwerke soll sein, in verstärktem Maße standortübergreifende frühe nicht-kommerzielle und kommerzielle klinische Studien durchzuführen und sich als attraktiver Partner für international angelegte Studien aufzustellen. Bestehende Geschäftsmodelle von Auftragsforschungsinstitutionen (CRO) dürfen nicht beeinträchtigt werden. Dies wird durch die Fokussierung auf Studien mit Patientinnen und Patienten bzw. erkrankten Studienteilnehmenden sichergestellt. Die Forschungsnetzwerke sind damit komplementär zu Angeboten der Privatwirtschaft.

Die Auswahl der Forschungsnetzwerke sollte in einem offenen, wissenschaftsgeleiteten und wettbewerblichen Verfahren erfolgen. Dabei sollten weder Krankheitsgebiete vorgegeben werden noch Vorgaben zur Organisationsstruktur erfolgen. Es sollte auch die Möglichkeit gegeben sein, neue Netzwerke in bislang wenig bearbeiteten Indikationsbereichen aufzubauen. Die Forschungsnetzwerke sollten die Wahl ihrer Indikationsgebiete überzeugend begründen und eigenständig passende Konzepte entwickeln.

Bei der Umsetzung der Fördermaßnahme müssen Mechanismen vorgesehen werden, die eine Nachhaltigkeit der aufgebauten Strukturen sicherstellen. Die Forschungsnetzwerke werden wesentlich dazu beitragen, dass die klinisch-wissenschaftliche Bedeutung und Validität und damit der Patientennutzen von in Deutschland multizentrisch durchgeführten klinischen Studien deutlich erhöht wird. Langfristig soll hierdurch die internationale Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands im Bereich der frühen klinischen Studien gestärkt und die Wertschöpfung für die Wirtschaft gesichert werden. Deutschland soll so erfolgreich mit exzellenten europäischen Einrichtungen wie dem Institute Gustave Roussy in Frankreich konkurrieren können.

Die klinischen Forschungsnetze sollen auch wichtige Beiträge für die Aus- und Weiterbildung des wissenschaftlich-ärztlichen Nachwuchses leisten. Durch die Bereitstellung geeigneter Infrastrukturen und Zielpositionen sollen attraktive Bedingungen für die klinische Forschung und Karriereentwicklung geschaffen werden. Insgesamt sollen die Forschungsnetze dazu beitragen, künftig mehr Ärztinnen und Ärzte zu gewinnen, die sich in der klinischen Forschung engagieren. In diesem Zusammenhang wird auf die Arbeitsgruppe „Clinician Scientists“ des Forums Gesundheitsforschung verwiesen.

Aufbau von klinischen Forschungsnetzwerken

Anforderungen an die Struktur der klinischen Forschungsnetzwerke

Ziel ist es, in den Forschungsnetzwerken Einrichtungen und Partner zu bündeln, die in bestimmten Krankheitsgebieten besonders in der Durchführung früher klinischer Studien ausgewiesen sind. Die Forschungsnetzwerke sollten sich unabhängig, aber wo passend unter Einbeziehung vorhandener Strukturen (einschließlich der DZG) zusammenfinden.

Inhaltlich sollten die klinischen Forschungsnetzwerke an die individuellen Anforderungen der verschiedenen Krankheitsgebiete angepasst werden. Die translationale Forschung weist in verschiedenen Krankheitsgebieten einen unterschiedlichen Reifegrad auf, dies sollte berücksichtigt werden. Ein einheitliches Netzwerkmodell für alle Krankheitsgebiete wird als nicht sinnvoll erachtet. Die Forschungsnetzwerke sollen standortübergreifende Strategien entwickeln und institutionsübergreifende Zugänge schaffen. Durch die Nutzung gemeinsamer Ressourcen sollen Synergien erzeugt sowie die Effizienz gesteigert werden. Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten soll durch die Netzwerkbildung verbessert werden.

Das Forschungsnetz sollte über ein hohes wissenschaftliches Potenzial für die Überführung innovativer Forschungsansätze in frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten und über eine herausragende Grundlagen- und präklinische Forschung verfügen. Die entsprechenden klinischen Forschungsnetzwerke sollten derart ausgerüstet sein, dass alle

Arten von Verfahren, die für das jeweilige Krankheitsgebiet notwendig sind, sicher durchgeführt werden können. Patientinnen und Patienten sollten systematisch und von Beginn an bei der Erprobung innovativer Therapien beteiligt werden, um ihre spezifischen und individuellen Umstände und Belange berücksichtigen zu können. Ein belegbarer Zugang zu Patientinnen und Patienten bzw. zu potentiellen Studienteilnehmenden ist daher von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Arbeit der klinischen Forschungsnetzwerke. Dies sollte z.B. durch entsprechende Kohorten, Register und durchgeführte klinische Studien nachgewiesen werden. Innerhalb der Netzwerke und für die Öffentlichkeit sollte eine ausreichende Transparenz über laufende Studien geschaffen werden. In den beteiligten Kliniken der Netzwerke sollte standardmäßig geprüft werden, ob ein Patient oder eine Patientin für eine laufende Studie geeignet wäre. Voraussetzung für die Fähigkeit, multizentrische Studien durchzuführen, ist u.a. eine standardisierte Diagnostik und Datenerhebung innerhalb des Netzwerks. Hierzu sollten in den Netzwerken Standardvorgehensweisen (SOPs) vereinheitlicht werden. Aufgaben wie das Projektmanagement, die Qualitätskontrolle, das Datenmanagement und das Biobanking Management sollten im Netzwerk vereinheitlicht und koordiniert werden. Das durch Vernetzung und Standardisierung zu erreichende Qualitätsniveau sollte ein entscheidendes Auswahlkriterium für die klinischen Forschungsnetzwerke sein. Das klinische Forschungsnetz sollte auch über etablierte Kooperationen mit der Industrie verfügen und Konzepte vorweisen, diese weiter auszubauen. Eine enge Zusammenarbeit mit regulatorischen Behörden sollte ebenfalls existieren und ausgebaut werden. Die klinischen Forschungsnetzwerke sollten so flexibel wie möglich sein, um einen institutionsübergreifenden Zugang und eine Öffnung der Netzwerke für weitere Partner und Externe bis hin zum ambulanten Sektor zu ermöglichen.

Jedes Netzwerk sollte über professionelle Studienzentralen, Biobanken sowie eine geeignete und interoperable IT-Infrastruktur verfügen.

Anforderungen an die lokalen ECTUs des klinischen Forschungsnetzwerkes

Ein Aus- und Aufbau lokaler ECTUs sollte in Abhängigkeit von den Erfordernissen des jeweiligen Krankheitsgebiets und in Abhängigkeit von den bereits vorhandenen Strukturen für jedes klinische Forschungsnetzwerk ermöglicht werden. Das Personal sollte in den ECTUs ständig vorgehalten werden und ausschließlich für die Durchführung klinischer Studien angestellt sein. Die Einheiten für frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten müssen an die klinische Versorgung und an eine herausragende präklinische und Grundlagenforschung angebunden sein. Bestehende universitäre bzw. außeruniversitäre Infrastrukturen im Bereich der Grundlagen- sowie der klinischen und der Translationsforschung müssen einbezogen werden, um parallele Strukturen zu verhindern und auf bereits vorhandene Expertise aufzubauen. Für eine erfolgreiche Patientenrekrutierung ist eine Vernetzung mit weiteren externen Kliniken, Ambulanzen und Patientenverbänden erforderlich. Da im Bereich der translationalen Forschung und frühen klinische Entwicklung je nach Krankheitsgebiet verschiedene Einrichtungen und Fachdisziplinen beteiligt und notwendig sind, sollten ECTUs nach Möglichkeit an Standorten mit hoher interdisziplinärer Vernetzung zwischen präklinischer und klinischer Forschung aufgehängt sein.

Neben Personalkapazitäten spielen räumliche Kapazitäten für die Durchführung klinischer Studien eine wichtige Rolle. Der o.g. personelle Ausbau muss ggf. durch spezifische bauliche Maßnahmen oder Geräteinfrastrukturen für die Umsetzung spezieller Studienansätze und zur Untersuchung explorativer Fragestellungen ergänzt werden. Es sollte angestrebt

werden, dass die geförderten Einheiten für klinische Studien über klar definierte unabhängige räumliche Kapazitäten verfügen, die ausschließlich für die Forschung im Rahmen von frühen klinischen Studien reserviert sind.

Die beschriebenen Voraussetzungen erfordern klare Verpflichtungen des jeweiligen Standorts zu einer Fokussierung und Spezialisierung insbesondere im Bereich der frühen klinischen Studien. Dies sollte durch eine angemessene Beteiligung des jeweiligen Standorts beim Aufbau der ECTUs belegt werden. Hierzu sind ggf. auch Zusagen der jeweiligen Länder einzuwerben. Essentiell ist die Zusicherung der beteiligten Einrichtungen, dass geschaffene Stellen und räumliche Strukturen an den Standorten auch nach Ablauf der Förderung mit eigenen Mitteln fortgesetzt werden. Dies beinhaltet auch die Einrichtung unbefristeter Stellen für die verschiedenen Berufsgruppen.

Um Anreize für die Einrichtung und Unterhaltung von ECTUs zu setzen, ist bereits im Vorfeld und begleitend zu der Förderung von klinischen Forschungsnetzwerken eine Projektförderung von frühen klinischen Studien sinnvoll. Der Ausbau der Förderinitiativen für klinische Studien der DFG⁵ und des BMBF⁶ würde hierzu einen wichtigen Beitrag leisten.

Indikations- und netzwerkübergreifende Querschnittsthemen

Bei der Durchführung früher klinischer Studien gibt es verschiedene methodische und prozedurale Herausforderungen, die indikationsübergreifend und auch nicht nur für frühe klinische Studien relevant sind. Diese Herausforderungen werden in umfassender Form in den aktuell vom Wissenschaftsrat und der Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung (SGKF) der DFG erarbeiteten Empfehlungen adressiert. Die indikationsorientierten klinischen Forschungsnetzwerke für klinische Studien sollten auch Konzepte entwickeln, wie sie - gemeinsam mit anderen Akteuren und unter Nutzung nationaler Infrastrukturen - zur Lösung dieser Herausforderungen beitragen und diese bei der Bildung von klinischen Forschungsnetzwerken berücksichtigen. Hierzu sind eine Vernetzung, ein regelmäßiger Wissenstransfer und ein Erfahrungsaustausch zwischen den geförderten Forschungsnetzwerken erforderlich. Denkbar ist dabei auch die gemeinsame Nutzung von Ressourcen. Für frühe klinische Studien sind dabei folgende Themen von besonderer Bedeutung:

- Ausbau methodischer Kompetenzen für klinische Studien in der personalisierten Medizin

Ein verstärkter Kompetenzaufbau zur Unterstützung klinischer Studien in der personalisierten Medizin sowie zur Entwicklung neuer Studiendesigns wird als notwendig erachtet. Die Entwicklung von interdisziplinären Curricula, die u.a. medizinische Informatik, Genomik, Bioinformatik, Biostatistik und Bildgebung vereinen, ist hier wichtig.

- Medizin- und Bioinformatik

Bei der Durchführung multizentrischer Studien ist der Austausch von Forschungsdaten essentiell. Durch die Verknüpfung von Daten aus verschiedenen Quellen kann der Erfolg eines Ansatzes überprüft und neue Hypothesen generiert werden. Für einen effizienten Umgang mit den zu erwartenden Datenmengen sollten geeignete Strukturen und innovative

⁵ http://www.dfg.de/foerderung/programme/einzelfoerderung/klinische_studien/index.html

⁶ <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/klinische-studien-3384.php>

Tools vorhanden sein, um Qualitätssicherung und Standardisierung bei der Generierung, Analyse, Dokumentation und Archivierung von Daten sowie deren Transfer zu vereinfachen und zu beschleunigen.

- IT-Infrastrukturen

Regelmäßig anfallende Kosten durch Audits und Inspektionen für klinische Datenmanagementsysteme führen zu hohen Kosten an jedem Studienstandort. Klinische Datenmanagementsysteme, die von zentraler Stelle betrieben, validiert und qualifiziert würden, könnten zu erheblichen Synergien und Kosteneinsparungen führen. Ein zentrales Datenmanagement stellt auch eine hohe, gemeinsame Datenqualität sicher. Ein entsprechender Vorschlag zur Bündelung des Knowhows wurde schon im Rahmen der Medizininformatik-Initiative des BMBFs von mehreren Projekten erarbeitet und sollte realisiert werden. Das Datenmanagement-System des Netzwerkes muss zudem gewährleisten, dass die Durchführungskompetenz für klinische Studien an den teilnehmenden Zentren gefördert wird.

- Vertrags- und Rechtsmanagement

Der Aufwand, den die Vielzahl der Vertragsprüfungen sowie –abschlüsse im Rahmen von klinischen Studien erzeugen, stellt eine deutliche zeitliche Belastung der Justizariate der Studienstandorte dar und führt häufig zu Verzögerungen beim Beginn der Studien und zu einem Wettbewerbsnachteil mit internationalen Wettbewerbern um Studien. Daher könnten die juristischen Ressourcen harmonisiert und gebündelt werden. Dies wäre zeit- und kosteneffizienter, da dadurch die Bearbeitung von Verträgen beschleunigt wird. Auch die Beratung für die Verhandlung von Studienverträgen mit Sponsoren sowie die Stellung von Prozessbevollmächtigten für eventuelle Rechtsstreitigkeiten und einer spezifischen Schlichtungsstelle könnte ein zentrales Justizariat übernehmen. Es sollten Mustertexte und Textbausteine für Studienverträge zentral entwickelt und regelmäßig anhand der einschlägigen Rechtsentwicklung (Arzneimittel-, Medizinprodukte-, Datenschutz-, Wettbewerbsrecht etc.) aktualisiert werden. Die Gemeinsamen Empfehlungen des KKS-Netzwerks zusammen mit dem Medizinischen Fakultätentag, dem Verband der Universitätsklinika Deutschlands und dem Verband der forschenden Pharma- Unternehmen (vfa) sollten einbezogen werden⁷.

- Ausbau akademischer Herstellungskapazitäten

Eine Zentralisierung der Herstellung von klinischen Prüfpräparaten in der Akademie wird als sinnvoll erachtet. Vorhandene akademische Herstellungsbetriebe, die zu Herstellungszentren ausgebaut werden, könnten einen ressourcenschonenden Lösungsansatz bieten. Ein besonderes Augenmerk muss dabei auf die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) wie Immun- und Gentherapeutika, mikrobielle Produkte, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte gelegt werden, da diese Gruppe von Arzneimitteln zukünftig an Bedeutung gewinnen wird.

Empfohlene Rahmenbedingungen einer Fördermaßnahme

Die klinischen Forschungsnetzwerke für frühe klinische Studien an Patientinnen und Patienten sollten in einem offenen, wissenschaftsgeleiteten und wettbewerblichen Verfahren durch externe unabhängige Gutachter ausgewählt werden. Es sollte mit der Förderung von

⁷ Gemeinsame Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum, 2017 (<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/ethik-und-transparenz/empfehlungen-zur-gesamtleistungsrechnung-bei-klinischen-pruefungen.html>)

2-3 klinischen Forschungsnetzwerken, die jeweils unterschiedliche Indikationen adressieren, begonnen werden. Es sollte eine offene Ausschreibung erfolgen, die Indikationen sollten nicht vorgegeben werden. Es erscheint sinnvoll, die Förderung in zwei Phasen aufzuteilen und in einer ersten (relativ kurzen) Phase die Konzept- und Strategieentwicklung des jeweiligen Netzwerks finanziell zu unterstützen und anschließend den Aufbau des Netzwerks zu fördern. Der Förderzeitraum sollte 7-8 Jahre nicht überschreiten, die Netzwerke sollten begleitend evaluiert werden. Eine Fördersumme i.H.v. ca. 15 Mio. € pro Netzwerk pro Jahr für die Durchführung erscheint notwendig. Für den initialen Aufbau der Netzwerke sind je nach inhaltlicher Ausrichtung und bestehender Infrastruktur eines Netzwerkes weitere Mittel erforderlich (z.B. für die Einrichtung der ECTUs). Insbesondere hierfür sollte auf eine finanzielle Beteiligung der Länder hingewirkt werden.