

Drs. 7301 -18
Hannover 19 10 2018

Empfehlungen zu Klinischen Studien

INHALT

Vorbemerkung	5
Kurzfassung	8
A. Einführung	15
A.I Gegenstands- und Begriffsbestimmung	19
A.II Kritische Bestandsaufnahme	24
B. Analyse und Empfehlungen	33
B.I Zur Förderung und Finanzierung klinischer Studien	33
I.1 Analyse der Förderung und Finanzierung klinischer Studien	33
I.2 Handlungsbedarf	41
I.3 Empfehlungen zur Förderung klinischer Studien	43
B.II Zu professionellen Infrastrukturen für klinische Studien	54
II.1 Analyse der professionellen Infrastrukturen für klinische Studien	54
II.2 Handlungsbedarf	55
II.3 Empfehlungen zur Optimierung der Unterstützung für klinische Studien	57
B.III Zur Patientenorientierung klinischer Studien	64
III.1 Analyse zur Patientenorientierung klinischer Studien	64
III.2 Handlungsbedarf	65
III.3 Empfehlungen zur Patientenorientierung	65
B.IV Zum Regulatorischen Rahmen	66
IV.1 Analyse des regulatorischen Rahmens	66
IV.2 Handlungsfelder und Empfehlungen zum Regulatorischen Rahmen	68
C. Anhang	71
C.I Begriffsbestimmung und Bestandaufnahme klinischer Studien	71
I.1 Phasen Klinischer Prüfungen zu Arzneimitteln	71
I.2 Kategorisierung Klinischer Studien nach UzK	73
I.3 Auswertungen ausgewählter Datenbanken	74
I.4 Auswertung der Publikationsaktivitäten im Vergleich Deutschland, Niederlande, UK, USA	77
C.II Fördermöglichkeiten für nichtkommerzielle klinische Studien	81
II.1 Übersicht: Fördermöglichkeiten für nichtkommerzielle klinische Studien	81
II.2 DFG-Förderprogramm Klinische Studien	83
II.3 BMBF-Förderprogramm Klinische Studien	84

C.III	Professionelle Infrastrukturen für klinische Studien	85
III.1	Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)	85
III.2	Else Kröner-Fresenius-Zentrum für klinische Forschung	85
III.3	Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (IFB)	86
III.4	Interdisziplinäre Zentren für klinische Forschung (IZKF)	86
III.5	Klinische Studienzentren	86
III.6	KKS-Netzwerk	87
III.7	Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS)	87
III.8	Krankheitsbezogene Kompetenznetze	88
III.9	Onkologische Zentren, Onkologische Spitzenzentren und CCC-Netzwerk	88
III.10	PAED-Net und CHIR-Net	89
III.11	Relevante Register für klinische Studien	89
III.12	Beratung durch die Arzneimittelzulassungsbehörden BfArM und PEI	91
C.IV	Rechtlicher Rahmen für klinische Studien	91
IV.1	Klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln	91
IV.2	Klinische Prüfungen von Medizinprodukten	92
IV.3	Strahlenschutz	94
	Abkürzungsverzeichnis	95
	Abbildungsverzeichnis	98
	Gemeinsame Erklärung des Ausschusses Medizin des Wissenschaftsrates und der AG Klinische Studien der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung zu Klinischen Studien	101

Vorbemerkung

Klinische Studien sind ein wesentlicher Schlüssel zum medizinischen Fortschritt. In klinischen Studien wird geprüft, ob eine neue Therapie, ein neuer Wirkstoff, ein neues Medizinprodukt, ein neues diagnostisches Verfahren oder eine neue Präventionsmaßnahme den gewünschten Nutzen für die Verbesserung der Versorgung hat, und ob ein angemessenes Verhältnis von Risiken und Nutzen besteht. Klinische Studien sind auch dazu da, Präventions-, Diagnose- und Therapieverfahren in ihrem Nutzen abzuwägen oder bspw. zu überprüfen, ob ein Wirkstoff möglicherweise auch für weitere Krankheiten eingesetzt werden kann. Des Weiteren werden klinische Studien als Beobachtungs- oder Kohortenstudien dafür genutzt, die langfristige Wirkung von Diagnostika, Therapeutika, Produkten und Verfahren zu überprüfen oder verschiedene Therapieformen in der Regelversorgung miteinander zu vergleichen.

Klinische Studien bilden so einen wesentlichen Baustein der „Translation“, der Übertragung von Erkenntnissen aus der medizinischen Grundlagenforschung in die klinische Anwendung. Dem Prozess der Translation wird seit einigen Jahren auch im internationalen Diskurs eine zunehmend wichtige Rolle beigemessen, geht es doch im Kern darum, die wichtigen Erkenntnisse der medizinischen Forschung möglichst schnell und effektiv zur Patientin und zum Patienten zu bringen, insbesondere im gesamtgesellschaftlichen und im volkswirtschaftlichen Interesse. Die wichtigste Herausforderung ist dabei, relevante und innovative Ideen und Ansätze aus der Grundlagenforschung in die präklinische und klinische Forschung zu überführen. Ebenso wichtig ist es aber auch, dass Ansätze aus der klinischen Forschung den Übergang in die Regelversorgung schaffen. Beide Übergänge sind zugleich Bruchstellen, an denen viel innovatives Potential verloren gehen kann. Nachdem der Wissenschaftsrat in den Jahren 2016 und 2017 in seinen „Perspektiven der Universitätsmedizin“ und seinen „Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung“ Fragen der Translation bereits aufgegriffen hatte, erachtet der Ausschuss Medizin des Wissenschaftsrates ergänzend eine vertiefte Befassung mit klinischen Studien als essentiellem Baustein im Translationsprozess für sinnvoll. Zumal Anlass zur Sorge besteht, dass Deutschland im internationalen Vergleich als Standort für klinische Studien Defizite aufweist, die mittel- und langfristig angesichts der vielzähligen Herausforderungen in der medizinischen Forschung und Versorgung problematisch werden könnten.

6 Also galt es danach zu fragen, ob die Rahmenbedingungen für klinische Studien (Finanzierung, Regulierung, Qualitätssicherung) hinreichend dazu ange-tan sind, dass Deutschland bei klinischen Studien international eine bedeuten-de Rolle einnehmen kann. Dabei sollte die Bandbreite an Fördermöglichkeiten, die Verfügbarkeit und Professionalität von Infrastrukturen für klinische Stu-dien, die innerwissenschaftliche Kultur der Zusammenarbeit über Länder-, In-stitutionen-, Fächer- und Berufsgrenzen hinweg, die Karrierewege für den wis-senschaftlichen Nachwuchs und die Anreizsetzungen für das Engagement im Bereich klinischer Studien in den Blick genommen werden. Dies ist umso wichtiger, als effektive und erfolgreiche Translation und klinische Studien nicht nur für die Patientinnen und Patienten von zentraler Bedeutung sind, sondern auch für die Gesundheitswirtschaft, die für Deutschland ein wesentli-cher Standortfaktor ist.

Parallel zum Ausschuss Medizin des Wissenschaftsrates hatte die Senatskom-mission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung (SGKF) der Deut-schen Forschungsgemeinschaft (DFG) beschlossen, eine Arbeitsgruppe zu die-sem Thema einzusetzen. Auch das Forum Gesundheitsforschung beim BMBF hatte bereits eine AG eingesetzt, die sich mit Infrastrukturen für klinische Studien befassen sollte. Die zeitgleiche Befassung dieser drei Akteure kann als Beleg für die Problemwahrnehmung im Bereich klinischer Studien gelten.

Um den hohen Stellenwert des Themas zu verdeutlichen und mit gemeinsamer Stimme zu sprechen, haben sich Wissenschaftsrat und DFG auf ein abge-stimmtes Vorgehen verständigt: Der Wissenschaftsrat legt im vorliegenden Pa-pier zu den Themen Förderung und Finanzierung, professionelle Infrastruktu-ren, Patientenorientierung und regulatorischer Rahmen klinischer Studien eine kritische Analyse und konkrete Empfehlungen vor. Weitere relevante und mit diesen Themen teilweise eng korrespondierende Aspekte, wie die Nach-wuchsförderung und Karrierewege (für ärztlich tätiges, aber auch nicht-ärztlich tätiges wissenschaftliches Personal |¹), Anreize für die Durchführung klinischer Studien, die Sicherung der Qualität klinischer Studien sowie Überle-gungen zu Studien mit kleinen Fallzahlen werden durch die SGKF der DFG in einem komplementären Papier behandelt. Die Papiere sind in einem kollabora-tiven Prozess entstanden und basieren auf gemeinsamen Beratungen und An-hörungen des Ausschusses Medizin des Wissenschaftsrates und der entspre-chenden Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ der SGKF. Sie verweisen wo sinnvoll und notwendig aufeinander und sind wechselseitig in den jeweiligen Ausschüssen bzw. Arbeitsgruppen abgestimmt. Ein weiterer wichtiger Aspekt,

|¹ Vor allem neben den naturwissenschaftlichen und klinisch-theoretischen Disziplinen ist insbesondere an die in Deutschland noch jungen Disziplinen der Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften zu denken, deren eigenständiger Beitrag zur systematischen Einbeziehung in klinische Studien aufgrund fehlender Strukturen derzeit am Anfang steht.

nämlich die Förderung von Forschungsnetzwerken und Infrastrukturen für frühe klinische Studien, wurde durch die Arbeitsgruppe des Forums Gesundheitsforschung des BMBF näher betrachtet; am Forum sind sowohl die SGKF der DFG als auch der Ausschuss Medizin des Wissenschaftsrates beteiligt.

Die AG Klinische Studien der SGKF sowie der Ausschuss Medizin des Wissenschaftsrates haben zusätzlich eine Gemeinsame Erklärung abgegeben, die eine inhaltliche Klammer der beiden Papiere bildet und die gemeinsam identifizierten Handlungsbedarfe und Empfehlungen zur Verbesserung der Situation klinischer Studien pointiert erfasst. Diese wurde vom Wissenschaftsrat zustimmend zur Kenntnis genommen und findet sich am Ende dieses Papiers.

Neben der Expertise der genannten Gremien wurden eine Reihe von Anhörungen und Informationsgesprächen sowie schriftliche Befragungen relevanter Akteure vorgenommen. Ihnen ist der Wissenschaftsrat zu besonderem Dank verpflichtet.

Der Wissenschaftsrat hat die vorliegenden Empfehlungen am 19. Oktober 2018 in Hannover verabschiedet.

Kurzfassung

Klinische Studien sind ein wesentlicher Schlüssel zum medizinischen Fortschritt: Als zentraler Baustein der translationalen Medizin tragen sie entscheidend dazu bei, neue medizinische Erkenntnisse in die Versorgung zu überführen. Klinische Studien leisten damit einen gesamtgesellschaftlich wichtigen Beitrag zu einem effizienten, effektiven und am Patientenwohl orientierten Gesundheitssystem sowie zu einer wettbewerbsfähigen Gesundheitswirtschaft.

Im vorliegenden Papier betrachtet der Wissenschaftsrat die Situation klinischer Studien in Deutschland näher. Er legt dabei eine weite Definition für klinische Studien an: Danach sind **klinische Studien alle qualitätsgesicherten wissenschaftlichen Untersuchungen am Menschen, die dem Ziel dienen, die Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten zu verbessern.** Die wichtigsten Befunde:

1 – Deutschland ist international ein wichtiger Standort für die Durchführung klinischer Studien, die die Entwicklung und Zulassung von Wirkstoffen, Verfahren und Produkten zum Ziel haben und damit ein kommerzielles Verwertungsinteresse verbinden (sog. „kommerzielle“ klinische Studien). Das ist wichtig für die Patientinnen und Patienten, die so von medizinischen Innovationen und neuesten Therapieansätzen profitieren, aber auch für die Gesundheitswirtschaft, die ein relevanter Standortfaktor für Deutschland ist. Die internationale Entwicklung, mit aufstrebenden Wissenschaftsnationen und Ländern, die der Industrie bei klinischen Studien mit sehr guten Bedingungen der Patientenrekrutierung und günstigen regulatorischen wie Vertragskonditionen entgegenkommen, ist jedoch auch für den Standort Deutschland eine Herausforderung. Auch deshalb sollten die Chancen genutzt werden, die sich aus den gegenwärtigen Änderungen am regulatorischen Rahmen v. a. auf Ebene der Europäischen Union |² sowie durch das neue nationale Strahlenschutzgesetz ergeben, um die bislang vielfach eher restriktive Regulierung im Bereich klinischer Studien künftig zu erleichtern. Gleichzeitig sollten die hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards im Interesse der Patientinnen und Patienten aufrechterhalten werden.

|² EU *Clinical Trial Regulation* und EU *Medical Device Regulation*.

2 – Das Potential „nichtkommerzieller“ oder „wissenschaftsgetriebener“ **klinischer Studien ist nicht ausgeschöpft** – mit negativen Folgen für Patientinnen und Patienten und das Gesundheitssystem insgesamt: Der Wissenschaftsrat konstatiert daher einen **Bedarf vor allem an solchen klinischen Studien, die, oftmals sehr ressourcen-, zeit- und personalintensiv, die offenen komplexen Fragen der medizinischen Versorgung adressieren** und zur Entwicklung von wesentlichen Entscheidungsgrundlagen, Standards und Leitlinien der medizinischen Praxis beitragen. Solche Studien könnten überdies einen wichtigen Beitrag zur Steigerung der Qualität und Effektivität der Versorgung leisten, die in Deutschland nicht angemessen mit den vergleichsweise hohen Aufwendungen für das deutsche Gesundheitswesen übereinstimmt. Für diesen Typus klinischer Studien gibt es in Deutschland derzeit kein spezielles Förderangebot, und auch die erforderlichen infrastrukturellen Rahmenbedingungen für solche häufig sehr aufwendigen Studien sind nicht an allen Standorten, die klinische Studien durchführen, gewährleistet.

3 – Gemessen an einer **leitenden Rolle bei herausragend publizierten klinischen Studien** nimmt die deutsche Forschung im Vergleich wichtiger Referenzländer (Vereinigtes Königreich, Niederlande, USA) **keine internationale Spitzenposition** ein; dies kann dem Anspruch Deutschlands als eine der führenden Wissenschaftsnationen nicht genügen.

Diese **insgesamt ambivalente Einordnung der Situation klinischer Studien** in Deutschland ist insonderheit vor dem Hintergrund des (weltweit) rasanten medizinischen Fortschritts und der teils tiefgreifenden Veränderungen in der medizinischen Praxis – etwa durch die personalisierte Medizin – problematisch. Entsprechend frühzeitig sollten Verbesserungsmöglichkeiten identifiziert und aufgegriffen werden:

Empfehlungen zur Förderung und Finanzierung klinischer Studien

– Die **Förderlandschaft** für klinische Studien sollte darauf ausgerichtet sein, **geeignete Förderformate für die gesamte Bandbreite klinischer Fragestellungen** zu bieten. Um dies zu gewährleisten und eine wichtige **Lücke in der Förderlandschaft für sehr aufwendige, potentiell praxisverändernde Studien zu schließen**, empfiehlt der Wissenschaftsrat, entsprechende Förderangebote bzw. Förderinstrumente aufzulegen, die einen wirksamen Anreiz für die Bearbeitung von aus Patienten- und Versorgungssicht hoch relevanten Fragestellungen geben, die bislang im System nicht hinreichend adressiert sind: Die geförderten klinischen Studien sollten dezidiert darauf ausgerichtet sein, Empfehlungen und Leitlinien bzw. Standards für die Praxis zu entwickeln, die die Wirksamkeit und Qualität der Therapien, Produkte und Verfahren aus Patientenperspektive verbessern (*patient outcomes*). Die geförderten Studien sollten sich nicht auf Teilaspekte einer größeren praxisrelevanten Fragestellung beschränken, sondern diese in ihrer ganzen Komplexität adres-

sieren. Diese Forschung sollte ausdrücklich auch die Vermeidung unnötig kostenintensiver Versorgung einschließen. Wichtige Aspekte für die Förderangebote wären aus Sicht des Wissenschaftsrates:

- _ Förderung in einem transparenten, wissenschaftsgeleiteten und wettbewerblichen Verfahren;
 - _ Ermöglichung zeitaufwendiger, kostenintensiver Studien (acht bis zehn Jahre, fünf bis zehn Mio. Euro Kosten);
 - _ Einbeziehung der Fachgesellschaften und Unterstützung des erforderlichen Wandels in den Anerkennungsstrukturen und -kulturen;
 - _ idealerweise Durchführung durch Organisationen, die bereits Erfahrungen mit vergleichbaren unabhängigen, transparenten und wissenschaftsgeleiteten Förderangeboten gemacht haben.
- _ Bei der Einführung solcher Förderangebote empfiehlt der Wissenschaftsrat eine **Fokussierung der bestehenden Förderinstrumente** von DFG und BMBF in der Hinsicht, dass diese künftig in Abgrenzung zum neuen Förderprogramm primär für weniger aufwendige klinische Studien (1 Mio. Euro pro Jahr oder 5 Mio. Euro pro Studie) genutzt werden sollten; eine solche Fokussierung entspricht der bereits jetzt gängigen Praxis, dass kaum aufwendige klinische Studien bei diesen Programmen beantragt werden.
- _ Die Möglichkeiten des **Innovationsfonds zur Beteiligung der Krankenkassen an der Finanzierung** praxis- und versorgungsorientierter klinischer Studien sollten **künftig besser genutzt** werden. Dafür empfiehlt der Wissenschaftsrat eine stärkere Einbeziehung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus klinischen Fächern in den Auswahlprozess beim G-BA. Er verbindet dies mit der Empfehlung, die bestehenden **Möglichkeiten der Finanzierung klinischer Studien durch die Krankenkassen im Rahmen der Erprobungsrichtlinie (§ 137e SGB V) stärker als bislang zu nutzen**, um sicherzustellen, dass die Anwendung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit der nötigen Evidenzbasierung durch klinische Studien einhergeht.
- _ Schließlich empfiehlt der Wissenschaftsrat Bund und Ländern mittel- bis langfristig auf eine **Anpassung des rechtlichen Rahmens** hinzuwirken, damit im gesundheitlichen Interesse der Patientinnen und Patienten und im ökonomischen Interesse eines ebenso effizienten wie effektiven Mitteleinsatzes der Krankenkassen diese **künftig stärker und einfacher als bislang an der Finanzierung von entsprechend ausgerichteten klinischen Studien mitwirken können**, die bspw. die nötige Evidenz für die Wirksamkeit sehr kostenintensiver Therapien herstellen. Der Wissenschaftsrat geht davon aus, dass eine finanzielle Beteiligung der Krankenkassen in Höhe von beispielsweise deutlich weniger als einem Promille ihrer jährlichen Gesamtausgaben (2017: 230 Mrd. Euro, d. h. weniger als 230 Mio. Euro p. a.) ökonomisch durch

das aus den Studien resultierende Einsparpotential in der Versorgung gänzlich zu rechtfertigen ist.

Empfehlungen zur Zusammenarbeit mit der Industrie

- _ Die **Zusammenarbeit mit der Industrie bei der Durchführung klinischer Studien sollte effizienter gestaltet** werden. Dafür ist eine Professionalisierung vor allem der Universitätsmedizin mit Blick auf Vertragsverhandlungen und die administrative Begleitung klinischer Studien erforderlich. So empfiehlt der Wissenschaftsrat die Nutzung von **Musterverträgen** im Baukasten-Prinzip mit Standardklauseln u. a. für IP-Rechte. Für die **notwendige kostendeckende Finanzierung** klinischer Studien durch die Industrie müssen die indirekten Kosten bzw. Overheads ausfinanziert sein, wofür diese entsprechend auszuweisen sind.
- _ Der Wissenschaftsrat würde es begrüßen, wenn die Industrie **stärker als bislang nichtkommerzielle klinische Studien (mit-)fördern** würde, etwa indem sie die Prüfpräparate kostenfrei zur Verfügung stellt. Dies gilt vor allem für besonders teure klinische Studien.
- _ Zusätzlich kann und sollte die Zusammenarbeit von Universitätsmedizin und Industrie über **Kooperationsplattformen** intensiviert werden; dies gilt vor allem für die medizintechnische Industrie, die aufgrund von Veränderungen im rechtlichen Rahmen (*EU Medical Device Regulation*) künftig noch mehr auf klinische Studien angewiesen sein wird als bislang.

Empfehlungen zu professionellen Infrastrukturen für klinische Studien

- _ Professionelle Infrastrukturen sind eine notwendige Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung klinischer Studien. An allen Standorten, die klinische Studien durchführen, sollten daher zumindest die grundlegenden **infrastrukturellen Voraussetzungen kontinuierlich gewährleistet** sein, im Wesentlichen meint das Beratungsleistungen, administrative Unterstützung, aber vor allem auch professionelles qualifiziertes Personal und die nötigen klinischen Infrastrukturen. Der Wissenschaftsrat empfiehlt daher die **Etablierung von indikationsoffenen „Clinical Trial Units“ (CTUs)** im Sinne einer solchen Basisinfrastruktur für klinische Studien für alle universitätsmedizinischen Standorte, ggf. durch Zusammenschluss mehrerer kleinerer Standorte. Eine solche Basisinfrastruktur erfordert der Sache nach eine **dauerhafte Finanzierung**, für die der Wissenschaftsrat die Länder und die Universitäten in der Pflicht sieht. Da klinische Studien eine gemeinsame Aufgabe von Medizinischer Fakultät und Universitätsklinikum sind, sollte nach geeigneten Wegen gesucht werden, die **Universitätsklinika an der Vorhaltung und Finanzierung der CTUs zu beteiligen**.

_ Neben diesen Basisinfrastrukturen empfiehlt der Wissenschaftsrat solchen Standorten, die einen **ausgewiesenen profildbildenden Schwerpunkt in klinischen Studien** haben oder entwickeln wollen, und somit höhere infrastrukturelle Anforderungen haben, die Etablierung von **indikationsspezifischen Infrastrukturen für klinische Studien** in ihren jeweiligen Forschungsschwerpunkten, sog. „*Specialized Clinical Trial Units*“ (SCTUs). Auch diese sollten den Universitätsklinikum organisatorisch zugeordnet sein, sie sollten über die Leistungen der CTUs hinaus u. a. attraktive Zielpositionen für spezialisiertes wissenschaftliches Personal sowie Aus-, Fort- und Weiterbildungsprogramme für professionelles unterstützendes Personal anbieten. Da der für diese spezialisierten Infrastrukturen erforderliche höhere finanzielle Aufwand nicht überall durch die Standorte selbst abgedeckt werden kann, empfiehlt der Wissenschaftsrat dem BMBF, **am Aufbau solcher Strukturen über ein wettbewerbliches Förderverfahren anzusetzen.**

_ Diejenigen Standorte, die ein Profilvermerkmal im Bereich klinischer Studien haben oder entwickeln wollen, sollten klinische Studien in ein **übergreifendes, strategisches Translationskonzept** einbetten, über das sie alle für den Translationsprozess erforderlichen Partner über Fakultäts- und Einrichtungsgrenzen hinweg einbinden. Insbesondere wird es darum gehen müssen, die Vertreterinnen und Vertreter der grundlagen-, der krankheitsorientierten und der patientenorientierten klinischen Forschung systematisch und institutionell zu integrieren, um den *translational gap* von der Grundlagenforschung in frühe klinische Studien zu überwinden. Zusätzlich sollten diese Standorte **Förderprogramme für den ärztlich tätigen wissenschaftlichen Nachwuchs** implementieren, um Anreize für eine Betätigung im Feld klinischer Studien zu setzen und entsprechende Karriereperspektiven zu bieten. Überdies erwartet der Wissenschaftsrat von diesen Standorten, dass sie das **nicht ärztlich tätige wissenschaftliche Personal aus den angrenzenden Fächern** (v. a. klinisch-theoretische Fächer, Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften, Querschnittsbereiche, Naturwissenschaften) in die Konzipierung und Durchführung klinischer Studien einbeziehen.

Empfehlungen zur Entwicklung und Förderung von qualifiziertem Personal

_ Für die Durchführung klinischer Studien ist qualifiziertes und erfahrenes Personal erforderlich, und zwar insbesondere (1) auf Ebene der **forschenden Ärztinnen und Ärzte**, für deren bessere Einbindung in klinische Studien der Wissenschaftsrat der Universitätsmedizin insbesondere die Ermöglichung von geschützten Forschungszeiten sowie (ggf. mit finanzieller Unterstützung der Industrie) einschlägigen Aus-, Fort- und Weiterbildungsangeboten im Bereich klinischer Studien empfiehlt; (2) auf Ebene des **wissenschaftlichen Personals aus den angrenzenden Fächern** – insbesondere den klinisch-theoretischen Fächern und den Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften: Dieses sollte systematisch und strukturell in die Konzipierung und

Durchführung klinischer Studien einbezogen werden. Die dafür notwendige Überwindung der Fächer- und Fakultätsgrenzen sollte durch die empfohlenen Infrastrukturen (CTUs, SCTUs) unterstützt werden. Für die junge Entwicklung der Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften sollten die strukturellen Bedingungen zur systematischen Bearbeitung von klinischen Studien geschaffen werden; (3) auf Ebene der **Studienassistentinnen und Studienassistenten**, deren zunehmend anspruchsvolles Tätigkeits- und Anforderungsprofil bei der Durchführung klinischer Studien eine **einheitliche Qualifizierung** über entsprechende weiterbildende Studiengänge oder modulare Weiterbildungsangebote erfordert. Überdies empfiehlt der Wissenschaftsrat eine **angemessene Vergütung** der Studienassistentinnen und -assistenten durch entsprechende tarifrechtliche Einordnung und die Einrichtung **dauerhafter Beschäftigungsverhältnisse** in „Pools“ an den empfohlenen CTUs.

Empfehlungen zur Patientenorientierung klinischer Studien

– Da in Deutschland die Einbeziehung von Patientenorganisationen bei der Entwicklung und Konzeption klinischer Studien im internationalen Vergleich noch nicht gut verankert ist, empfiehlt der Wissenschaftsrat der Wissenschaft und der Industrie, Patientenvertretungen systematisch vorzusehen und ihre Einbeziehung zu institutionalisieren, um dadurch die **spezifische Patientensicht besser zu nutzen im Sinne einer Verbesserung klinischer Studien**. Voraussetzung einer solchen Einbindung ist die **Förderung wissenschaftlicher Kompetenzen und Professionalisierung der Patientenvertretungen**. Daher empfiehlt der Wissenschaftsrat den öffentlichen Förderern klinischer Studien, Netzwerke zur Schulung von Patientenvertretungen strukturell und finanziell zu fördern. Umgekehrt muss es darum gehen, die **patientenorientierte Kommunikationskompetenz der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler** auszubauen, wofür bereits im Medizinstudium die Basis zu legen ist.

Empfehlungen zum regulatorischen Rahmen

– **Effizienz und Professionalität im Umgang mit den regulatorischen Anforderungen** sollten durch entsprechende Kompetenz und Expertise der empfohlenen CTUs sowie durch die Nutzung der Beratungsangebote der Regulierungsbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul Ehrlich-Institut (PEI) verbessert werden.

– Angesichts der nach der EU *Medical Device Regulation* deutlich gestiegenen, dabei aber vielfach noch ungeklärten **Anforderungen an klinische Studien für Medizinprodukte**, empfiehlt der Wissenschaftsrat den Akteuren in Wissenschaft, Industrie und Regulierungsbehörden die dauerhafte Etablierung eines **nationalen Dialogforums** zu prüfen, in dem neben konkreten technisch-

regulatorischen Fragen auch grundsätzliche Fragen der Regulation erörtert werden und ein regelmäßiger Austausch zwischen den relevanten Akteuren stattfinden könnte.

Weitere Empfehlungen zu den Rahmenbedingungen klinischer Studien

- _ Der Wissenschaftsrat hält ausdrücklich den weiteren **Ausbau und die Harmonisierung der Register** für klinische Studien für erforderlich, sowie eine verbesserte **Registrierungspraxis** insbesondere auch solcher Studien, die nicht der Regulierung unterliegen.
- _ Vor allem für wissenschaftsgetriebene klinische Studien empfiehlt der Wissenschaftsrat eine **strukturierte und intensive Einbeziehung regulatorischer Expertise im Sinne einer begleitenden Beratung**.

Weitere relevante Handlungsfelder – Anreize für klinische Studien, Nachwuchsförderung und Karrierewege im Bereich klinischer Studien, Studien mit kleinen Fallzahlen sowie Qualitätssicherung klinischer Studien – werden in einem arbeitsteilig angelegten und mit dem Medizinausschuss des Wissenschaftsrates eng abgestimmten Papier der Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung (SGKF) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) aufgegriffen. |³ Überdies hat das Forum Gesundheitsforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) eine Strategie für den Aufbau von Forschungsnetzwerken für klinische Studien in Deutschland entwickelt. |⁴

|³ Deutsche Forschungsgemeinschaft: Klinische Studien – Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, Bonn 2018.

|⁴ Forum Gesundheitsforschung: Strategie für den Aufbau von Forschungsnetzwerken für klinische Studien in Deutschland, Bonn 2018.

A. Einführung

Die Motivation für medizinische Forschung sind Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten sowie der Erhalt und die Wiederherstellung von Gesundheit. Umgesetzt wird dies in vielfältigen Formen und Disziplinen, von der Grundlagenforschung über die präklinische Forschung, die klinische Forschung, bis hin zur Versorgungsforschung und *Public Health*-Forschung. |⁵

Wesentlich für die Zielerreichung einer verbesserten Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten und Erhalt von Gesundheit ist die Übertragung („Translation“ |⁶) von Erkenntnissen der medizinischen Forschung in den Versorgungsalltag und zurück. Der Prozess der Translation ist in den letzten Jahren verstärkt in den wissenschaftspolitischen Fokus gerückt, um den Transfer von Forschungsergebnissen aus dem Labor in die breite medizinische Versorgung zu verbessern und zu beschleunigen. |⁷ Die Translation wird durch zahlreiche Hürden, die sogenannten „*translational gaps*“ gebremst. Diese entstehen bei der Übertragung präklinischer Ergebnisse in die klinische Forschung und von dort in den Versorgungsalltag.

Klinische Studien leisten einen entscheidenden Beitrag zur Translation und bilden die Voraussetzung für die Anpassung der Versorgung an den aktuellen Wissensstand. Klinische Studien können im besten Fall medizinische Leitlinien mit wissenschaftlicher Evidenz stützen und damit wichtige Entscheidungshilfen für die medizinische Versorgung bieten, wodurch sie einen wesentlichen Beitrag zu Effizienz und Effektivität der Versorgung leisten und das Patientenwohl fördern können. |⁸ Klinische Studien sind gleichzeitig Ausweis der In-

|⁵ Zum Begriff „klinischer Forschung“ s. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Denkschrift Klinische Forschung, Bonn 1999, S. 3. Zum Begriff „medizinische Forschung“ s. bspw. Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, Köln 2017, S. 35.

|⁶ Den Begriff der Translation hat der Wissenschaftsrat jüngst in seinen Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, Köln 2017, S. 35f. näher beschrieben.

|⁷ Vgl. bspw. Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, Köln 2017; Wissenschaftsrat: Wissens- und Technologietransfer als Gegenstand institutioneller Strategien, Positionspapier (Drs. 5665-16), Weimar Oktober 2016; Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016; auch im Rahmen des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung, s. <https://www.bmbf.de/de/gesundheitsforschung-136.html>, zuletzt abgerufen am 14.1.2018.

|⁸ Dass es in Deutschland einen Bedarf gibt an solchen „Gesundheitsleistungen, die als notwendige Bedingung eine hinreichende Evidenz aus patientenorientierten Studien und eine wirtschaftlich vertretbare Kos-

novationskraft und Wettbewerbsfähigkeit der klinischen Forschung eines Landes – sowohl im öffentlich finanzierten Bereich der Hochschulen oder außeruniversitären medizinisch ausgerichteten Forschungseinrichtungen, als auch in der Gesundheitswirtschaft, die für den Standort Deutschland eine immense und weiter wachsende Bedeutung hat: Jeder achte Erwerbstätige ist in dieser Branche tätig. |⁹

Das vorliegende Papier knüpft an einschlägige Empfehlungen des Wissenschaftsrates zum Thema Translation an: In seinen „Perspektiven der Universitätsmedizin“ von 2016 und seinen „Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung“ von 2017 hat der Wissenschaftsrat vor allem drei zentrale Handlungsfelder für die Optimierung der Translation ausgemacht: (1) Die intensive und strukturelle Zusammenarbeit und Vernetzung von Forschung, Versorgung und Industrie, (2) die Qualifizierung des wissenschaftlichen Nachwuchses und Verbesserung seiner beruflichen Perspektiven in der Gesundheitsforschung sowie (3) die Bereitstellung angemessener Forschungsinfrastrukturen und unterstützender Servicestrukturen. |¹⁰

Das vorliegende Papier und das korrespondierende Papier der Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung (SGKF) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) greifen diese Handlungsfelder auf, wobei sie einen Akzent auf klinische Studien setzen und sie als wesentlichen Teil des Translationsprozesses, der Weiterentwicklung der klinischen Forschung sowie als Erfolgsfaktor einer innovativen Gesundheitswirtschaft und eines effektiven und effizienten Gesundheitswesens in Deutschland in den Blick nehmen. Die Befassung beider Akteure mit klinischen Studien in ihrer ganzen Bandbreite ist vor allem durch folgende Motive begründet:

– Aktuelle und zukünftige Herausforderungen in der Medizin, etwa bedingt durch zunehmende Differenzierung von Krankheitsbildern mit Bedarfen für stratifizierte Therapieansätze, Digitalisierung der Medizin sowie steigende Multimorbidität in einer alternden Gesellschaft benötigen eine zeitgemäße klinische Forschung zur Weiterentwicklung der evidenzbasierten Prävention,

ten-Nutzen-Bilanz aufweisen“, stellte der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen in seinem Gutachten 2018 fest. Das Gutachten konstatiert eine Überversorgung durch nicht indizierte OPs, wogegen klinische Studien zur „Praxisüberprüfung“ ein geeignetes Mittel seien: „Es ist im Interesse aller Beteiligten, dass aus jedem im Gesundheitssystem eingesetzten Euro ein Optimum an Gesundheit bzw. an Patientenwohl resultiert.“, s. SVR: Kurzfassung des Gutachtens 2018: Bedarfsgerechte Steuerung der Gesundheitsversorgung, Bonn/Berlin 2018, S. 45 und S. 49.

|⁹ Siehe entsprechende Angaben des Bundesgesundheitsministeriums: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/gesundheitswirtschaft/gesundheitswirtschaft-als-jobmotor.html>, zuletzt abgerufen am 05.07.2018.

|¹⁰ Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, Köln 2017, S. 45f. und Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016, S. 38f.

Diagnose und Therapie. Die Grundlage dafür bilden klinische Studien, die eine konstruktive Zusammenarbeit von Hochschulen, außeruniversitären Forschungseinrichtungen, Industrie, Krankenkassen und Patientenvertretungen erfordern. Nur so können die Innovationskraft und internationale Konkurrenzfähigkeit im Bereich der klinischen Forschung und Versorgung in Deutschland auch in Zukunft sichergestellt und verbessert werden.

Die Effizienz und Effektivität des deutschen Gesundheitssystems ist im internationalen Vergleich verbesserungswürdig. Zwar hat die deutsche Gesundheitswirtschaft als ein Handlungsfeld und Akteur der klinischen Forschung erhebliche ökonomische Bedeutung für den Standort Deutschland und wächst dynamisch. |¹¹ Trotzdem können und müssen Qualität und Effizienz des Gesundheitssystems verbessert werden: Verschiedene Studien legen nahe, dass die Qualität der Versorgung nicht angemessen mit den vergleichsweise hohen Aufwendungen für das deutsche Gesundheitswesen korreliert. |¹² Zur Verbesserung dieser Situation und Gewährleistung eines ebenso qualitativ hochwertigen wie effizienten Gesundheitssystems können klinische Studien einen wichtigen Beitrag leisten. Wichtig dafür ist, dass die gesamte Bandbreite an klinischen Studien auf hohem Niveau durchgeführt wird: Neben Studien zur Entwicklung und Anwendung von neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten besteht ein besonderer Bedarf an patienten- und versorgungsorientierten, leitlinienrelevanten Studien mit dem Potenzial, die Versorgungspraxis evidenzbasiert zu überprüfen und zu verändern und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten grundlegend zu verbessern. |¹³ Eine grundsätzliche Belebung der gesamten Bandbreite klinischer Studien in der Universitätsmedizin könnte Triebkraft für eine stärkere An-

|¹¹ <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/gesundheitswirtschaft/bedeutung-der-gesundheitswirtschaft.html>, zuletzt abgerufen am 30.07.2018, EFI: Gutachten zu Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands, 2014, https://www.efi.de/fileadmin/Gutachten_2014/EFI_Gutachten_2014.pdf, zuletzt abgerufen am 18.05.2018.

|¹² Zur Leistungsfähigkeit des deutschen Gesundheitssystems s. Busse, Reinhard et al.: *Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition*, in: *Lancet* 390 (2018) 10097, Abb. 6 – demnach hat Deutschland die dritthöchsten Gesundheitskosten pro Kopf, liegt aber mit Blick auf den Qualitätsindikator vermeidbare Sterblichkeit auf einem schlechten vorletzten Rang, ähnlich Großbritannien, und liegt damit unter dem OECD-Durchschnitt, s. dazu auch den *Health Systems and Policy Monitor* der WHO, <http://www.hspm.org/mainpage.aspx>, zuletzt abgerufen am 26.2.2018. Vgl. auch OECD (2017), *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris, http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en, zuletzt abgerufen am 13.04.2018. Siehe auch die einführende Beschreibung der Ausgangssituation in Leopoldina: Zum Verhältnis von Medizin und Ökonomie im deutschen Gesundheitssystem, 8 Thesen zur Weiterentwicklung zum Wohle der Patienten und der Gesellschaft, Diskussion Nr. 7, Oktober 2016.

|¹³ Als Beispiel für solche Studien sei auf eine groß angelegte, Placebo-kontrollierte und randomisierte Therapievergleichsstudie zu Schulteroperationen angeführt, die 2017 in Großbritannien für Aufsehen sorgte, da sie – verkürzt gesagt – zu dem Schluss kommt, dass der therapeutische Wert einer verbreiteten Schulter-Operation nicht höher ist als der einer konservativen Therapie, s. Beard DJ et al. on behalf of the CSAW Study Group (2017): *Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomized surgical trial*, *Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32457-1.

siedlung von Unternehmen des Gesundheitssektors in Deutschland oder in Europa sein.

– In der Wissenschaft besteht derzeit ein **hohes Problembewusstsein mit Blick auf die Leistungsfähigkeit Deutschlands im Feld klinischer Studien**: Deutschland verfügt über eine starke Wissenschaftstradition. Umfang und Qualität klinischer Studien mit deutscher Federführung sollten diesem Anspruch angemessen sein und sich auch im internationalen Vergleich in entsprechenden Zahlen und erkennbarer Qualität von Veröffentlichungen, Patenten und Leitlinien niederschlagen. In den vergangenen Jahren wurden bereits viele wichtige Maßnahmen auf den Weg gebracht, um Anspruch und Wirklichkeit zusammenzuführen und einen Wandel auch in der Wahrnehmung und Anerkennung der Wertigkeit klinischer Studien innerhalb der *scientific community* zu befördern. Die zeitgleiche Befassung von drei zentralen Akteuren – DFG, Forum Gesundheitsforschung und Wissenschaftsrat – mit Fragen der Verbesserung der Situation klinischer Studien zum jetzigen Zeitpunkt ist auch ein Indiz dafür, dass der Zeitpunkt günstig ist, dass zugleich aber auch Handlungsbedarf gesehen wird, um Deutschland zu einem Standort klinischer Spitzenforschung zu entwickeln.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Herausforderungen sei daran erinnert, dass zentrale Desiderate, die der Wissenschaftsrat und die DFG mit Blick auf klinische Studien in verschiedenen Empfehlungen seit mehr als zehn Jahren wiederholt ansprechen, noch nicht umgesetzt sind. So hat der Wissenschaftsrat bereits mehrfach vor einer fortschreitenden Marginalisierung der akademischen Zielsetzung angesichts wachsender Versorgungsaufgaben der Universitätsklinika gewarnt. Die zunehmende Arbeitsverdichtung im klinischen Aufgabenbereich wirkt sich besonders auf das ärztlich tätige wissenschaftliche Personal (*Clinician Scientists*) negativ aus. Die Gewinnung und Sicherung des klinisch tätigen wissenschaftlichen Nachwuchses, v. a. durch geschützte Forschungszeiten und attraktive Zielpositionen, oder die Implementierung geeigneter Organisationsstrukturen an Klinik und Fakultät, welche ein angemessenes Gleichgewicht zwischen Forschung, Lehre und Versorgung befördern, sind wesentliche Beispiele für bisher nur unzureichend umgesetzte Desiderate, die Wissenschaftsrat und DFG seit längerem öffentlich benennen, und die daher auch im vorliegenden Papier erneut angesprochen werden. Hinzu kommt die vom Wissenschaftsrat ebenfalls bereits benannte Herausforderung, verschiedene Fächer und Berufsgruppen zusammenzuführen, um die „*translational gaps*“ zu überwinden und den zunehmenden Anforderungen an interprofessionelles Arbeiten in der medizinischen Versorgung, Forschung und

Lehre zu entsprechen. |¹⁴ Trotz der benannten Probleme der Universitätsmedizin, die verschiedentlich die Lage klinischer Studien in Deutschland beeinträchtigen, sieht der Wissenschaftsrat gegenwärtig Chancen zur Verbesserung dieser Situation, da sich derzeit auf vielen Ebenen ein Wandel vollzieht: hin zu stärker teamorientierter, kollaborativer, interprofessioneller und interdisziplinärer Forschung, hin zu einer Überwindung der akademischen Brüche zwischen ärztlichen Forscherinnen und Forschern, akademischen Gesundheitsberufen und nicht-medizinischen Forscherinnen und Forschern, hin zu einer besseren Anerkennung von wissenschaftlichen Leistungen auch im Kontext klinischer Studien sowie einer besseren Anerkennung professioneller unterstützender Leistungen. Dieser noch junge Wandlungsprozess kann und sollte durch verschiedene Maßnahmen unterstützt und weitergetragen werden.

A.1 GEGENSTANDS- UND BEGRIFFSBESTIMMUNG

Derzeit richtet sich die Aufmerksamkeit von medizinischer Forschung und Forschungspolitik nicht nur in Deutschland stark auf den Begriff und Prozess der „Translation“. Der Wissenschaftsrat definiert Translation als einen gezielten Prozess, der von der grundlagenorientierten Forschung über die krankheitsorientierte und patientenorientierte bis hin zur Versorgungsforschung und *Public Health* reicht und bidirektionale Interaktionen zwischen grundlagen-, krankheits- und patientenorientierter Forschung sowie zwischen Forschung und Versorgung impliziert. |¹⁵ Er orientiert sich in seinem Translationsbegriff eng an dem integrierenden Begriff „klinischer Forschung“ der DFG, die bereits 1999 auf die „methodisch unterschiedlichen, jedoch in der Zielsetzung konver-

|¹⁴ Siehe vor allem Wissenschaftsrat: Empfehlungen zu forschungs- und lehrförderlichen Strukturen in der Universitätsmedizin, Köln 2004, S. 68-73 sowie S. 84f.; Wissenschaftsrat: Empfehlungen zu hochschulischen Qualifikationen für das Gesundheitswesen, Köln 2012; Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016; Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, Köln 2017; Ständige Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft: Strukturelle Rahmenbedingungen der klinischen Forschung in der deutschen Universitätsmedizin: Stellungnahme der SGKf der DFG, Berlin 2014; Ständige Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft: Etablierung eines integrierten Forschungs- und Weiterbildungsprogramms für „Clinician Scientists“ parallel zur Facharztweiterbildung, Bonn, April 2015; Ständige Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft: Impulspapier der Arbeitsgruppe „Forschungs- und gesundheitspolitische Rahmenbedingungen der Klinischen Forschung, Bonn, September 2017; Ständige Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft: Etablierung einer wissenschaftsorientierten Personalentwicklung für Fachärztinnen und Fachärzte in der Universitätsmedizin, Bonn, März 2018.

|¹⁵ s. Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, Köln 2017, S. 7 und S. 35f., Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016, S.38.

genten Ansätze der grundlagenorientierten, der krankheitsorientierten und der patientenorientierten Forschung“ hingewiesen hat. |¹⁶

Obwohl die DFG-Definition klinischer Forschung und der um alle Aspekte der Versorgungsforschung und *Public Health* erweiterte Translationsbegriff des Wissenschaftsrates eine Gleichrangigkeit der verschiedenen Ausprägungen klinischer Forschung implizieren, ist die Reputation patientenorientierter Forschung (einschließlich klinischer Studien) innerhalb der *scientific community* derzeit nicht vergleichbar derjenigen der experimentellen Grundlagenforschung. Das vorliegende Positionspapier versteht sich insofern auch als Beitrag, den spezifischen Wert von patientenorientierter klinischer Forschung aufzuzeigen, die insbesondere in Form klinischer Studien stattfindet, und erneut in den wissenschaftlichen wie wissenschaftspolitischen Diskurs einzubringen.

Nach EU-Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln ist eine „klinische Studie“ jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen, b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen, mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen.“ Eine Unterkategorie dieser klinischen Studien sind nach EU-Verordnung „klinische Prüfungen“, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen müssen: „a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht; b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren an-

|¹⁶ Deutsche Forschungsgemeinschaft: Denkschrift Klinische Forschung, Bonn 1999, S. 3f. und ebd., S. 3: „Diese unterschiedlichen, aber voneinander untrennbaren Aspekte der klinischen Forschung sind: die grundlagenorientierte Forschung, in deren Mittelpunkt der Erkenntnisgewinn in biologischen Systemen (Molekularbiologie, Genetik, Biochemie, Immunologie, Physiologie usw.) steht, der in der Folge zur Erforschung krankheitsrelevanter Fragestellungen beiträgt; die krankheitsorientierte Forschung, die an Modellsystemen, zum Beispiel im Tierversuch oder in in vitro-Systemen, mit den Methoden der modernen Biologie einen Einblick in die Pathophysiologie und die genetischen Ursachen von Krankheiten zu gewinnen versucht und Ansätze für mögliche therapeutische Maßnahmen erprobt. Krankheitsorientierte Forschung hat zum Ziel, die Pathogenese und die Behandlung von Krankheiten zu verstehen, benötigt dazu aber nicht den direkten Kontakt mit dem Patienten; die patientenorientierte Forschung, die direkt am und mit dem Patienten oder Probanden durchgeführt wird. Hierunter fallen vor allem klinische Studien aller Phasen, und auch epidemiologische und Fall-Kontroll-Studien sowie weite Bereiche der Versorgungsforschung. Patientenorientierte Forschung erfordert den direkten Kontakt zwischen den Wissenschaftlern und den Patienten/Probanden.“

gewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen“. |¹⁷ Zusätzlich definiert die EU-Verordnung die Kategorie der „minimalinterventionellen klinischen Prüfung“: Dies ist „eine klinische Prüfung, die alle folgende Bedingungen erfüllt: a) Die Prüfpräparate – außer Placebos – sind zugelassen; b) dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge i) werden die Prüfpräparate gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet oder ii) stellt die Verwendung der Prüfpräparate in einem der betroffenen Mitgliedstaaten eine evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist, und c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer dar“. |¹⁸

Klinische Prüfungen zu Arzneimitteln sind üblicherweise in vier Phasen einzuteilen, die die zunehmende Marktreife und umfassendere Prüfung der Wirkung und Sicherheit des Produktes beschreiben (für eine ausführlichere Beschreibung der Phasen s. Anhang, C.I.1). Neben klinischen Prüfungen zu Humanarzneimitteln sind auch solche zu Medizinprodukten im EU-Recht angesprochen: So sieht die EU-Verordnung Nr. 2017/745 über Medizinprodukte eine klinische Prüfung als eine „systematische Untersuchung, bei der ein oder mehrere menschliche Prüfungsteilnehmer einbezogen sind und die zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Produkts durchgeführt wird.“ |¹⁹ Die Legaldefinitionen beziehen sich (nachvollziehbarerweise) ausschließlich auf den gesetzlich regulierten Bereich klinischer Studien und klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln und Medizinprodukten.

Der Wissenschaftsrat möchte mit dem vorliegenden Papier eine breite Definition des Begriffes „klinischer Studie“ verankern: Demgemäß sind klinische Studien alle qualitätsgesicherten wissenschaftlichen Untersuchungen am

|¹⁷ Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, Artikel 2, Abs. 2. Das Arzneimittelgesetz definiert (§ 4 Abs. 23, S1 & 2 AMG) „klinische Prüfung“ als „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.“

|¹⁸ Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG Art. 2, Abs. 2. Diese minimalinterventionellen klinischen Prüfungen „sollten weniger strengen Regeln hinsichtlich der Überwachung, der Anforderungen an den Inhalt des Master Files und die Rückverfolgbarkeit des Prüfpräparats unterliegen.“, s. ebd., Begründung.

|¹⁹ Verordnung (EU) Nr. 2017/745 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates, Artikel 2, Abs. 45. Das Medizinproduktegesetz (MPG, 2010) beschreibt zwar in §§ 20 und 21 die allgemeinen und besonderen Voraussetzungen zur klinischen Prüfung eines Medizinprodukts, definiert den Begriff klinischer Prüfung jedoch nicht.

Menschen, die dem Ziel dienen, die Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten zu verbessern. Der Begriff der klinischen Studie umfasst insofern sämtliche Formen interventioneller Studien: klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, Medizinprodukten und Impfstoffen einschließlich früher explorativer Studien, Diätinterventionen, Biomarkerstudien, Prüfung chirurgischer Verfahren, Prüfung prognostischer Verfahren, Machbarkeitsstudien, Therapievergleichsstudien sowie die Überprüfung gängiger medizinischer Praxis. Der Begriff umfasst im Verständnis des Wissenschaftsrates zusätzlich auch systematisch durchgeführte nicht-interventionelle Studien, d. h. Studien, die sich auf Daten aus der Regelversorgung bzw. ärztlichen Praxis oder auch auf Daten aus Forschungsinfrastrukturen stützen und bei denen keine Intervention erfolgt (v. a. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien, Registerstudien und Kohortenstudien). |²⁰ Klinische Studien können nicht nur in den medizinischen Fächern verortet, sondern auch anderen Fächern mit patientenorientierter Forschung zugeordnet sein, etwa den Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften. |²¹

Dieser sehr breite begriffliche Ansatz erfordert eine Binnendifferenzierung: In der Beschreibung und Analyse klinischer Studien wird oftmals unterschieden zwischen kommerziellen (von einem Unternehmen veranlasst) und nichtkommerziellen klinischen Studien (von universitären Einrichtungen, nicht-universitären Kliniken oder anderen primär nicht kommerziellen Forschungseinrichtungen veranlasst und häufig als „*investigator initiated trials*“ (IITs) bezeichnet). |²² Diese Unterscheidung ist allerdings keineswegs trennscharf und es gibt zahlreiche Mischformen, zumal auch IITs von der Industrie (mit)finanziert und gesponsert werden. |²³ Wichtig ist die Unterscheidung zwi-

|²⁰ Im Arzneimittelgesetz § 4, Abs. 23, Satz 2 sind nichtinterventionelle Prüfungen folgendermaßen definiert: „Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.“ Verordnung (EU) Nr. 536/2014, die die AMG-Definition ab ihrem ersten Gültigkeitstag aufheben wird, fasst diese in Artikel 2, Abs. 2, Satz 4 ex negativo: „nichtinterventionelle Studie“ [ist] eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist.“

|²¹ Dies umfasst die an Hochschulen angesiedelte Forschung in den Bereichen der Pflegeberufe (Gesundheits- und Krankenpflege, Kinderkrankenpflege, Altenpflege), die Therapieberufe (Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie) und die Hebammen und Entbindungspfleger. Vgl. hierzu Wissenschaftsrat 2012: Empfehlungen zu hochschulischen Qualifikationen für das Gesundheitswesen, Berlin 2012.

|²² Ausführlich zur Differenzierung kommerzielle und nichtkommerzielle klinische Studien s. Bührlen, Bernhard et al., Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag: Stand und Bedingungen klinischer Forschung in Deutschland und im Vergleich zu anderen Ländern unter besonderer Berücksichtigung nichtkommerzieller Studien, Innovationsreport, Januar 2010, S. 6-8.

|²³ Besser als die Differenzierung nach Art der Finanzierung greift der Indikator des Sponsors, d. h. der Einrichtung, die die Studie verantwortet und durchführt: Bei nichtkommerziellen Studien übernehmen meist öffentliche Einrichtungen – etwa Universitäten – die Sponsorenfunktion, bei kommerziellen Studien meist Unternehmen. Auch hier aber gibt es eine breite Palette von Möglichkeiten, so kann eine Studie auch einen industriellen Sponsor haben, dennoch die Fragestellung akademisch generiert worden sein, und auch die

schen kommerziellen bzw. wirtschaftlichen und nichtkommerziellen bzw. nicht-wirtschaftlichen klinischen Studien indes mit Blick auf beihilferechtliche Fragen: Bei wirtschaftlichen klinischen Studien müssen Vollkosten kalkuliert werden, d. h. alle direkten Kosten inklusive der Gemeinkosten gedeckt sein. Eine hilfreiche Kategorisierungsmatrix für wirtschaftliche, nicht-wirtschaftliche und hoheitliche klinische Studien hat die Universität zu Köln erstellt, s. Anhang, C.I.2.

Zur Beantwortung der Frage, wie gut Deutschland im breiten Feld klinischer Studien aufgestellt ist und wo Lücken bestehen, genügt aus Sicht des Wissenschaftsrates eine schlichte (und häufig vereinfachende) Kategorisierung in kommerzielle und nichtkommerzielle Studien nicht. Leitend dafür sollte vielmehr die Frage der Motivation für eine klinische Studie, das zugrundeliegende Erkenntnisinteresse, die leitende Fragestellung sein. Hier gibt es eine große Bandbreite, die nachfolgend nur grob kategorisiert werden kann:

- _ Entwicklung und Zulassung innovativer Wirkstoffe, Verfahren und Produkte (auch für seltene Erkrankungen);
- _ Überprüfung der Wirksamkeit bestehender Wirkstoffe, Verfahren und Produkte in der Regelversorgung;
- _ Überprüfung weiterer Einsatzgebiete von bereits zugelassenen Wirkstoffen, Verfahren und Produkten über die bestehende Zulassung bzw. das ursprüngliche Indikationsgebiet hinaus;
- _ Untersuchung innovativer Therapieansätze aus der präklinischen Forschung;
- _ Verbesserung gängiger Präventions-, Diagnose- und Behandlungspraxis;
- _ Vergleich verschiedener gängiger Präventions-, Diagnose- und Behandlungsoptionen;
- _ Identifikation von Biomarkern für Diagnostik, Therapiesteuerung und Prognose von Erkrankungen (prädiktive und prognostische Biomarker);
- _ wissenschaftliche Evidenzbasierung und Überprüfung medizinischer Leitlinien.

Sämtliche vorgenannte Zielstellungen klinischer Studien sind für die medizinische Forschung, vor allem aber auch für die medizinische Versorgung, die Pa-

Zuständigkeit für Durchführung und Konzeption bspw. bei einer Universitätsklinik liegen. Auch ist der Gegenstand nichtkommerzieller Studien kein anderer als bei kommerziellen Studien, und auch eine spätere wirtschaftliche Verwertung der Ergebnisse einer nichtkommerziellen Studie ist nicht von vornherein ausgeschlossen. Folglich ist die Regulierung der Studien im Sinne des Probanden- bzw. Patientenschutzes bei nichtkommerziellen wie kommerziellen Studien abhängig vom Untersuchungsgegenstand gleich. Siehe auch: Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Paul-Ehrlich Instituts und des Bundesministeriums für Gesundheit vom 21. Oktober 2009: Nichtkommerzielle klinische Prüfungen. Zusammenfassung der regulatorischen Voraussetzungen, Einführung.

tientinnen und Patienten sowie nicht zuletzt die Gesundheitswirtschaft in Deutschland von großer Bedeutung.

Neben der großen Gruppe klinischer Studien, die durch ein Interesse an der Entwicklung eines neuen/innovativen Wirkstoffs, Produkts oder Verfahrens motiviert und meist auf die Marktzulassung eines Therapeutikums oder Medizinprodukts gerichtet sind, gibt es eine derzeit unterrepräsentierte, ebenfalls große Gruppe klinischer Fragestellungen in der Medizin, die nur durch Studien beantwortet werden können, für die es zumindest *a priori* keine wirtschaftlichen Verwertungsmöglichkeiten gibt. Dazu gehören die erstmalige Untersuchung innovativer Therapieansätze aus der präklinischen Forschung oder die Nutzung von bereits zugelassenen Therapeutika über das ursprüngliche Krankheitsbild hinaus. Von besonderem Interesse aufgrund ihrer Versorgungsrelevanz sind Studien, die insbesondere vor dem Hintergrund des rasanten Wissenszuwachses in der medizinischen Forschung – zu denken ist insbesondere an die personalisierte Medizin – auf die Überprüfung innovativer und gängiger Behandlungspraxis oder auf den Vergleich verschiedener Behandlungsoptionen abzielen. Die Beantwortung solcher Fragestellungen in klinischen Studien, die im angloamerikanischen Raum als „*practice changing*“ bezeichnet werden, ist im Sinne eines effektiven und effizienten Gesundheitssystems hoch relevant für die Gesundheitspolitik, die Kostenträger, die Leistungserbringer sowie die Patientinnen und Patienten. Diese komplexen Fragen, die mit Blick auf bestehende Leitlinien noch ungelöst, für deren Weiterentwicklung relevant und für die Veränderung künftiger Praxis von Belang sind, können nur durch bestimmte, häufig in mehrfacher Hinsicht aufwendige klinische Studien beantwortet werden. Ungeachtet der großen gesamtgesellschaftlichen und volkswirtschaftlichen Bedeutung, gibt es für die Überprüfung und Untersuchung von Alternativen bzw. Optimierungsmöglichkeiten der Versorgungspraxis durch klinische Studien oft keine oder nur wenige wirtschaftliche Anreize. Folglich bleiben viele relevante Fragen der medizinischen Forschung derzeit unbeantwortet, da kein unmittelbares wirtschaftliches Verwertungsinteresse gesehen wird.

A.II KRITISCHE BESTANDSAUFNAHME

Eine systematische Einordnung und Bewertung der Situation klinischer Studien in Deutschland in quantitativer und qualitativer Hinsicht ist aufgrund nicht eindeutiger Daten schwierig. Die Schwierigkeiten der quantitativen Bewertung liegen vor allem an (1) uneinheitlichen Definitionen der Register für klinische Studien (eingeschränkte Vergleichbarkeit verschiedener Datenquellen), (2) uneinheitlichen nationalen Auflagen bzw. Konventionen, welche Studien/Prüfungen wie und wo registriert werden (eingeschränkte Vergleichbarkeit auf internationaler Ebene) sowie (3) sich verändernden Regularien innerhalb der Nationalstaaten oder der Register (eingeschränkte Vergleichbar-

keit von Zeitreihen). Zwar hat sich die quantitative Erfassung klinischer Studien in Deutschland seit Mitte der 2000er Jahre verbessert und stabilisiert. |²⁴ Der Wissenschaftsrat begrüßt diese Entwicklungen ausdrücklich und befürwortet insbesondere den Aufbau des EU *Clinical Trials Register* (s. Anhang, C.III.11.b). Dennoch sind die Informationen der verschiedenen Register uneinheitlich und fragmentiert, sodass eindeutige und verlässliche Aussagen über die Zahl klinischer Studien in Deutschland aktuell nur schwer zu treffen sind (nähere Angaben zu verschiedenen relevanten Registern für klinische Studien finden sich im Anhang, C.III.11).

Neben der problematischen Datenlage internationaler und nationaler Register steht die Schwierigkeit, von der absoluten oder nach Bevölkerungszahl normierten Zahl der Studien auf ihre Qualität und Reichweite (*Impact*) zu schließen. Ebenso unklar bleibt die Art der Beteiligung deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an internationalen (multizentrischen) klinischen Studien, d. h. ob Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Deutschland eine führende Funktion innehaben. Internationale Einordnung und Vergleichbarkeit werden weiter durch Besonderheiten des jeweiligen Forschungsförderungssystems erschwert. Eine Annäherung an die Qualitätsfrage kann jedoch anhand von Kriterien wie der federführenden Autorschaft in anerkannten Fachzeitschriften o. ä. erfolgen und quantitative Auswertungen ergänzen.

Die beschriebenen Schwierigkeiten in der Erfassung der Ausgangslage erfordern einen möglichst breiten Ansatz: Zum einen hat der Wissenschaftsrat eine strukturierte Auswertung der Veröffentlichungen klinischer Studien in relevanten Fachzeitschriften im internationalen Vergleich durchgeführt und verschiedene Studien sowie Register ausgewertet, zum anderen hat er die Expertise seines Medizinausschusses um zahlreiche Anhörungen auch internationaler Experten und schriftliche Befragungen ergänzt. |²⁵ So kann ei-

|²⁴ In Deutschland besteht seit der AMG Novelle von 2004 eine Registrierungspflicht für Arzneimittelprüfungen. Auch für nichtkommerzielle Studien besteht inzwischen ein Anreiz für Forscherinnen und Forscher, ihre Studien in öffentlichen Registern zu registrieren: Führende Fachzeitschriften fordern die Registrierung klinischer Studien als Voraussetzung der Veröffentlichung, die „Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ der *World Medical Association* (WMA) sieht eine solche Registrierung seit 2008 vor; auch die wesentlichen Forschungsförderorganisationen Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fordern seit einigen Jahren die Registrierung als Fördervoraussetzung. Vgl. z.B. Regularien des *International Committee of Medical Journal Editors*, <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>, zuletzt aufgerufen 12/2017; DFG Förderprogramm Klinische Studien, http://www.dfg.de/foerderung/programme/einzelfoerderung/klinische_studien/, zuletzt aufgerufen 12/2017; WMA Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, zuletzt revidiert im Oktober 2013, Abs. 35 (http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf, zuletzt aufgerufen am 5.1.2018).

|²⁵ Die Einschätzung wurde vorgenommen auf Basis folgender Daten: Auswertung der Veröffentlichung klinischer Studien in den Zeitschriften *Lancet*, *New England Journal of Medicine* und *Journal of the American Medical Association* der letzten zehn Jahre mit deutscher Federführung; relevante akademische Studien und Berichte (insb. Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P (2015) *Differential Globalization of Industry- and Non-*

ne vorsichtige Annäherung an den aktuellen Stand klinischer Studien in Deutschland vorgenommen werden. Überdies konnte durch die enge Abstimmung mit der Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung der DFG auch die ausgewiesene Expertise dieser Kommission einbezogen werden. In der solchermaßen fundierten Gesamtbetrachtung kommt der Wissenschaftsrat zu folgender Einschätzung:

Die Situation klinischer Studien in Deutschland ist insgesamt kritisch zu bewerten: Zwar heben Expertinnen und Experten hervor, dass sich die Situation seit Beginn der 2000er Jahre merklich verbessert habe. |²⁶ Dies ist nicht zuletzt auf die einschlägigen Struktur- und Projektförderprogramme der DFG und des BMBF zurückzuführen (s. Abschnitt B.I und B.II sowie im Anhang C.II und C.III). Auch schätzt die Industrie den Standort Deutschland für die Durchführung klinischer Studien. |²⁷ So steht Deutschland beispielsweise bei der Zahl industriegeförderter Studien auf Platz drei hinter den USA und Großbritannien. |²⁸ Lange stand Deutschland auf Platz zwei, jedoch holen andere Länder auf; dies kann möglicherweise auf Faktoren wie bessere Infrastrukturen und geringere Kosten zurückgeführt werden. Kritisch kann im internationalen Vergleich zudem sein, dass Deutschland mit Blick auf seine Gründer- und Start-Up-Kultur Nachholbedarf aufweist. Für eine gelungene Translation sind Anreize und Unterstützung bei der kommerziellen Verwertung wissenschaftlicher Erkenntnisse ein wichtiger Baustein. Hinderlich kann auch sein, dass andere Länder als Standorte der Forschungseinrichtungen forschender Unternehmen offensichtlich attraktiver sind als Deutschland – auch dies kann ein Nachteil für eine translationsorientierte Wissenschaft sein. Die Zahl der in Deutschland genehmigten Prüfungen mit Arzneimitteln entwickelt sich seit

Industry-Sponsored Clinical Trials. PLoS ONE 10 (12) sowie EFI: Gutachten zu Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands, 2014, http://www.e-fi.de/fileadmin/Gutachten_2014/EFI_Gutachten_2014.pdf, zuletzt aufgerufen am 13.04.2018; Registerdaten (Deutsches Register Klinischer Studien (<https://www.drks.de>), Datenbank Klinische Prüfungen (<https://www.pharmnet-bund.de>), Register der US *National Library of Medicine* (<https://clinicaltrials.gov/>), EU *Clinical Trials Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>), *International Clinical Trials Registry Platform* der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>)). Diese Daten wurden eingeordnet und ergänzt um die Expertise des Ausschusses Medizin des Wissenschaftsrates und der Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung der DFG sowie zahlreiche schriftliche Befragungen und Gespräche mit Sachverständigen aus den verschiedenen relevanten Bereichen (Industrievertreterinnen und -vertreter, universitäre Forschung, Patientenorganisationen, internationale Wissenschaftler, Krankenkassen etc.).

|²⁶ EFI: Gutachten zu Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands, 2014, http://www.e-fi.de/fileadmin/Gutachten_2014/EFI_Gutachten_2014.pdf, zuletzt aufgerufen am 29.01.2018. Eine positive Entwicklung in Deutschland wurde auch in der Anhörung von Forschern aus Großbritannien und Schweden deutlich.

|²⁷ Siehe dazu beispielsweise die entsprechende Einschätzung des vfa vom 21.08.2018: <https://www.vfa.de/de/arsneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/amf-standortfaktoren.html>, zuletzt abgerufen am 13.09.2018.

|²⁸ Laut clinicaltrials.gov haben die USA 2017 2913 interventionelle Studien mit Industriefinanzierung begonnen, Großbritannien 699, Deutschland 645 (Stand 09/2018). Es folgen Kanada (593), Spanien (517) und Frankreich (479).

Jahren rückläufig, die Gesamtzahl interventioneller klinischer Studien stagniert. |²⁹ Der rückläufige Trend bei Arzneimittelprüfungen dürfte indes zumindest zum Teil auf den vermehrten Gebrauch von integrierten Prüfplänen im Genehmigungsverfahren zurückzuführen sein. |³⁰

Deutschland weist weiterhin im internationalen Vergleich ein **auffälliges Ungleichgewicht von nichtkommerziellen und kommerziellen Studien** auf: Die Auswertung verschiedener Register legt nahe, dass in Deutschland das Verhältnis zugunsten kommerzieller Studien verschoben ist (vgl. Abbildung C.3. Gesamtzahlen interventioneller klinischer Studien in Deutschland, 2007-2017 in Anhang C.I.3). Der Vergleich der deutschen Verteilung mit westeuropäischen Staaten oder den USA macht augenfällig, dass die Mehrzahl der Staaten ein ausgewogeneres Verhältnis von kommerziellen und nichtkommerziellen Studien aufweist. |³¹ Dies kann Einfluss auf die Bandbreite der bearbeiteten Fragestellungen haben.

Als wichtiges Indiz für die Bandbreite von Fragestellungen, die in Deutschland in klinischen Studien adressiert werden, kann auch die Verteilung auf die verschiedenen Studienphasen herangezogen werden: Die in Deutschland vorzufindende **starke Ausrichtung auf Studien der Phase III und weniger Studien der frühen Phasen** ist in Westeuropa typisch. Die USA weisen dagegen eine stärkere Orientierung auf die frühen Studienphasen auf und führen vergleichsweise wenige Studien der Phase III durch. |³² In Deutschland nehmen Phase-I-Studien im Zeitraum von 2007 bis 2017 zu, was insgesamt positiv zu bewerten ist, da üblicherweise klinische Studien der frühen Phasen Ergebnisse der Grundlagenforschung erstmals in die klinische patientenorientierte Forschung übertragen, beispielsweise erstmals innovative Therapieansätze an Patientinnen und Patienten untersuchen, und damit einen kritischen Übergang im frühen Translationsprozess darstellen.

|²⁹ Vgl. Abb. C.1 bis C.4 in Anhang C.I.3 aus clinicaltrials.gov und [pharmnet.bund](http://pharmnet.bund.de). Vgl. auch die entsprechenden aktuellen Standorteinschätzungen und Auswertungen des vfa: <https://www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/forschungsstandort-deutschland/klinische-studien-deutschland.html>, zuletzt abgerufen am 16.04.2018 und <https://www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/amf-standortfaktoren.html>, zuletzt abgerufen am 16.04.2018.

|³⁰ Von 2004 – 2014 ist der Anteil integrierter Prüfpläne bei BfArM von 18 auf 28 % angestiegen. Das Motiv für die Nutzung integrierter Prüfpläne scheint die Zeit- und Kostenersparnis für die Sponsoren zu sein, die aus den Synergien entsteht (European Journal of Clinical Pharmacology 2017, Volume 73, Issue 12, pp 1565–1577: “Analysis of in-tegrated clinical trial protocols in early phases of medicinal product development.” <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-017-2335-y>)

|³¹ Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P (2015): *Differential Globalization of Industry- and Non-Industry-Sponsored Clinical Trials*. PLoS ONE 10 (12), Tabelle S4.

|³² Laut clinicaltrials.gov. Dem Register ist auch zu entnehmen, dass in Deutschland Studien der Phasen 0/I sowie der Phase III überdurchschnittlich oft kommerziell gefördert werden (Anteil von 86 bzw. 89 % bei Gesamtmittelwert von 74 % über alle Studienphasen hinweg für die Jahre 2007 bis 2017), während Studien der Phase IV vergleichsweise wenig kommerzielle Förderung erhalten (Anteil von 72 %). Wichtig: Nicht alle klinischen Studien lassen sich auf Phasen aufteilen.

Deutschland ist in diesem Bereich derzeit trotz dieses positiven Trends im Vergleich zu den USA nicht gut aufgestellt – diesen Befund adressiert ein aktuelles Papier des Forums Gesundheitsforschung zu Infrastrukturen für klinische Studien. |³³ Frühe klinische Studien können einen Teil dazu beitragen, den *translational gap* zwischen Grundlagenforschung, krankheitsorientierter Forschung und erster patientenorientierter Forschung zu schließen. Dies erfordert eine systematische und enge Zusammenarbeit und Integration von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Grundlagenfächer, der krankheits- und der patientenorientierten Forschung. Diese Zusammenarbeit muss in Deutschland gefördert werden – dies hatte der Wissenschaftsrat bereits 2016 in seinen „Perspektiven der Universitätsmedizin“ kritisiert und daher die Etablierung fächerübergreifender „Profilbereiche“ empfohlen. |³⁴ Eine weitere kritische Lücke im Translationsprozess ergibt sich bei der Überführung von Forschungserkenntnissen in die Versorgung: Phase III-Studien führen den Wirksamkeitsnachweis und können Therapieoptionen gegeneinander abwägen, sie sind daher oftmals besonders patienten- und versorgungsrelevant: Sie können nicht nur zur Steigerung der Effizienz der Versorgung beitragen, sondern überdies einen wichtigen Beitrag zur qualitativen Verbesserung der Versorgung auch aus Sicht der Patientinnen und Patienten leisten. Sie sind ein Ankerpunkt der klinischen Forschung und hoch relevant für die Translation in die Versorgung.

Neben der Frage, welche Anliegen durch klinische Studien adressiert werden, ist die Frage relevant, in welcher Qualität diese durchgeführt werden und welche Rolle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Deutschland bei der Durchführung qualitativ hochwertiger klinischer Studien spielen: Hochwertige klinische Studien tragen neben der Verbesserung von Versorgung und Gesundheitsökonomie maßgeblich zum wissenschaftlichen Fortschritt bei und prägen die internationale Versorgungspraxis. Im Jahr 2001 stellte die Boston Consulting Group Deutschland im Vergleich zu ausgewählten Ländern (USA, Niederlande, Frankreich, England) bei der Publikation klinischer Studien in einflussreichen Zeitschriften ein unbefriedigendes Zeugnis aus. |³⁵ Die Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI) sieht 2014 zwar die leistungstärksten deutschen Universitätsmedizinen als international konkurrenzfähig an im Vergleich zu Spitzenstandorten aus den Niederlanden, Kanada, Schweiz und den USA. Jedoch mahnt sie vor allem in Hinblick auf die Qualität der Pub-

|³³ Forum Gesundheitsforschung: Strategie für den Aufbau von Forschungsnetzwerken für klinische Studien in Deutschland, Bonn 2018.

|³⁴ Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016, S. 50-63.

|³⁵ BCG (2001): Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort zur Arzneimittelforschung und -entwicklung, <https://www.vfa.de/download/bcglong.pdf>, zuletzt aufgerufen am 16.04.2018. Deutschland lag im Vergleich nach Normierung auf die Einwohnerzahl auf dem letzten Platz.

likationen, deutsche Standorte fänden sich weitgehend „auf den unteren Rängen“ wieder. |³⁶

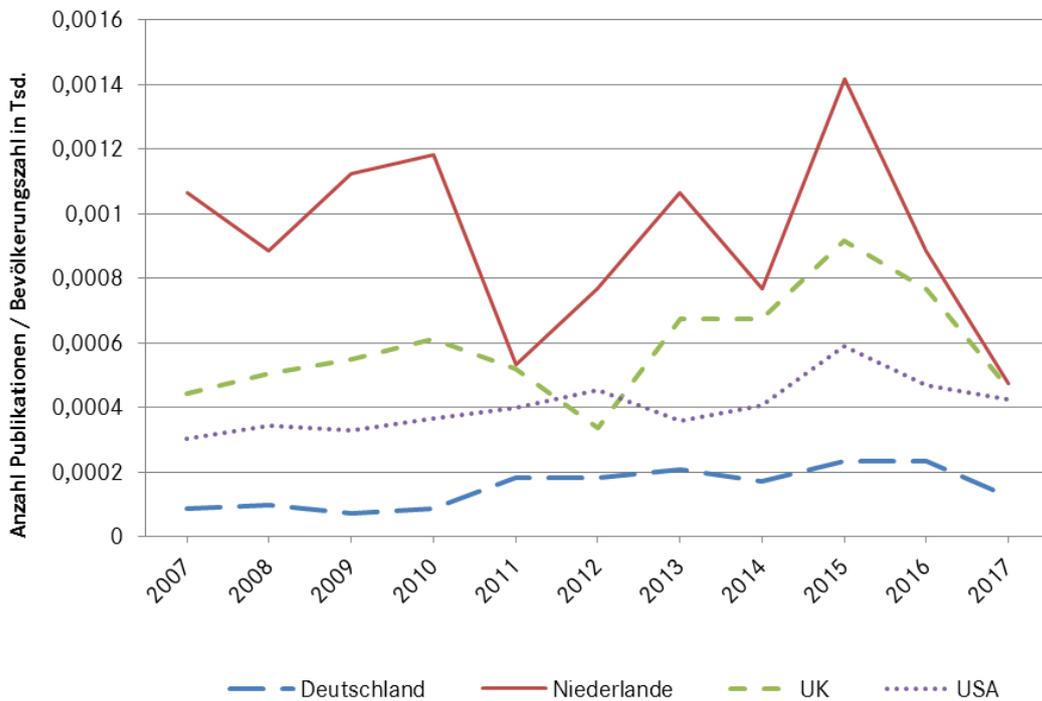
Eine aktuelle **Betrachtung der Publikationsleistung zu klinischen Studien in ausgewählten medizinischen Zeitschriften** (*Journal of the American Medical Association, Lancet, New England Journal of Medicine*) im internationalen Vergleich legt nahe, dass sich Deutschlands Position trotz neuer Förderprogramme nicht merklich verbessert hat: Im Vergleich zu den wichtigen Referenzländern USA, Niederlande und Vereinigtes Königreich publizieren deutsche Erstautoren im Zeitraum von 2007 bis 2017 ähnlich viele Studien wie niederländische Erstautoren. Normiert nach Bevölkerungszahl liegt Deutschland allerdings auf dem hinteren Platz (vgl. Abb. 1 und Ausführungen im Anhang, C.I.4). |³⁷ Gleichwohl erkennt der Wissenschaftsrat an, dass exzellente klinische Studien auch außerhalb der drei betrachteten Zeitschriften publiziert werden, sodass die hier präsentierte Analyse lediglich illustrativen Charakter hat und keinesfalls als umfassende und abschließende Untersuchung zu verstehen ist.

Diese Hinweise relativieren danach die rein quantitative Betrachtungsweise auf Phase III-Studien in Deutschland: Deutschland betreibt anteilig (noch) vor allem Phase III-Studien, jedoch lässt sich in den letzten Jahren ein leicht rückläufiger Trend beobachten, sowohl bei nichtkommerziell geförderten Studien als auch Arzneimittel-Prüfungen (vgl. Abbildung C.2 und Abbildung C.4 im Anhang).

| ³⁶ EFI Gutachten 2014, S. 57 f. Im Vergleich des Anteils der Publikationen eines Standortes, die zu den Top 10 Prozent der zitierten Publikationen in der Medizinforschung gehören an der Gesamtzahl der Publikationen eines Standortes steht nur Heidelberg als deutscher Standort im Mittelfeld (Platz 14 von 22). Die restlichen deutschen betrachteten Standorte (Tübingen, München, Hannover, Berlin) liegen auf den Rängen 18-21. Das EFI-Gutachten bewertete die jeweils 4-5 publikationsstärksten Standorte der ausgewählten Staaten.

| ³⁷ Für eine detaillierte Beschreibung der Erhebung und Auswertung der Publikationen vgl. Anhang C.I.4.

Abbildung 1: Publierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2007-2017
- Erstautorenschaft, normiert nach Bevölkerungszahl (tsd.)



Quelle: PubMed, UN Population Prospects. Eigene Darstellung.

Auch in der Betrachtung von Erst-, Letzt- und korrespondierender Autorenschaft in den ausgewählten Journals liegt Deutschland in einem Zeitraum von 2014 bis 2017 hinter den USA, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden. Die gleichen Verhältnisse und Trends werden bei einer Normierung anhand des BIP anstatt der Bevölkerungszahl sichtbar. Insofern gibt es Hinweise darauf, dass die internationale Wettbewerbsfähigkeit deutscher klinischer Forschung mit Blick auf eine **Leitungsrolle bei international beachteten klinischen Studien** nicht zufriedenstellend ist. Gerade solch international kompetitive Forschung auf sehr hohem Niveau ist jedoch für die Innovationsfähigkeit der klinischen Forschung essentiell.

Insgesamt fällt die **Bestandsaufnahme der Entwicklung deutscher klinischer Studien im internationalen Vergleich somit ambivalent** aus: Expertinnen und Experten anerkennen eine positive Entwicklung in den letzten zehn Jahren, die Gesamtzahl klinischer Studien in Deutschland ist nach wie vor hoch, die Industrie schätzt Deutschland für die Durchführung wichtiger kommerzieller Studien. Dennoch können Defizite ausgemacht werden, v. a. in Hinblick auf die Wettbewerbsfähigkeit deutscher klinischer Forschungsleistung auf Spitzenniveau sowie den Aufholbedarf bei nichtkommerziellen, insbesondere dezidiert versorgungs- und patientenbezogenen klinischen Studien, die als wichtige Ergänzung zu kommerziell motivierten und folglich vor allem auf Produktinnovationen ausgerichteten Studien wesentlich zur Verbesserung der

am Patientenwohl orientierten Gesundheitsversorgung beitragen können. Diese gemischte Bilanz ist vor dem Hintergrund der absehbaren zukünftigen Herausforderungen in der Gesundheitsversorgung, denen nur mit einer leistungsfähigen klinischen Studienlandschaft begegnet werden kann, kritisch zu sehen. Ebenso ist zu konstatieren, dass trotz des vorhandenen hohen wissenschaftlichen Potentials die Chance vergeben wird, Deutschland zum international führenden Standort der Gesundheitswirtschaft zu entwickeln. Der Wissenschaftsrat sieht Handlungsbedarf in der Verbesserung der Voraussetzungen für die Durchführung klinischer Studien in ihrer ganzen Bandbreite in Deutschland. Dazu gehört insbesondere:

1 – Die Stärkung der Wertschätzung für die Durchführung klinischer Studien innerhalb der *scientific community*, damit diese trotz konkurrierender Anreize vor allem für forschende Ärztinnen und Ärzte, aber auch für andere relevante Fächer (klinisch-theoretische Fächer, Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaft, Naturwissenschaften, Informatik, Ingenieurwissenschaften etc.) attraktiver wird; dies gilt insonderheit für solche klinischen Studien, die mit einem **kooperativ-multizentrischen Ansatz und einer langen Dauer darauf ausgerichtet sind, große Fragen der medizinischen Praxis zu beantworten**: Gerade solche gesamtgesellschaftlich hoch relevanten Studien sind der persönlichen Karriereentwicklung und Reputationssteigerung derzeit wenig förderlich. Die Kultur einer teamorientierten (interdisziplinären, interprofessionellen, interinstitutionellen) Vorgehensweise ist in Deutschland noch nicht hinreichend breit verankert; ohne signifikante Verbesserungen in diesem Bereich wird es Deutschland nicht gelingen, zur internationalen Spitze aufzuschließen;

2 – die Stärkung bzw. gezielte Anpassung der Förderung für klinische Studien sowohl seitens der öffentlichen Hand wie auch in Zusammenarbeit mit der Industrie, damit alle relevanten klinischen Fragestellungen adressiert werden können und Anreize für klinische Studien auch auf internationalem Spitzenniveau gesetzt werden (s. Abschnitt B.I);

3 – die Vorhaltung und Vernetzung geeigneter professioneller Infrastrukturen (Beratung, Personal, Infrastrukturen, Kooperationsmöglichkeiten) für klinische Studien in der Breite und – zumal im Lichte des zunehmend interprofessionellen Charakters klinischer Studien – für alle relevanten Berufsgruppen und Disziplinen sowie ergänzend der Aufbau spezifischer professioneller Infrastrukturen für ausgewiesene Forschungsschwerpunkte. Dies ist die Voraussetzung, um die nötigen Ermöglichungsbedingungen für hochwertige klinische Studien zu schaffen. Besonderes Augenmerk ist auf die Förderung geeigneten Personals zu richten: Wenn Deutschland in der klinischen Forschung Terrain gegenüber beispielsweise den USA und den Niederlanden zurückgewinnen und international zu einem Spitzenstandort (auch nichtkommerzieller) klinischer Studien werden möchte, so müssen insbesondere attraktive Karrierewege und

Stellen für den klinisch forschenden ärztlichen und nicht-ärztlichen wissenschaftlichen Nachwuchs geschaffen werden (s. Abschnitt B.II);

4 – eine intensiviert und zielgerichtete **Einbindung von Patientinnen und Patienten** in die Entwicklung und Konzipierung klinischer Studien, und damit stärkere Fokussierung auf *patient outcomes* in der klinischen Forschung, um einen Beitrag zur qualitativen Verbesserung der Gesundheitsversorgung orientiert am Patientenwohl zu leisten (s. Abschnitt B.III) sowie

5 – ein **effizienter und professioneller Umgang mit der Regulierung** klinischer Studien durch eine begleitende regulatorische Beratung und durch eine gelungene Umsetzung der jüngeren Änderungen im europäischen und nationalen Recht (EU *Clinical Trial Regulation*, EU *Medical Device Regulation*, Strahlenschutzgesetz), um den Standort im internationalen Vergleich für die Durchführung klinischer Studien attraktiv zu halten (s. Abschnitt B.IV).

B. Analyse und Empfehlungen

B.1 ZUR FÖRDERUNG UND FINANZIERUNG KLINISCHER STUDIEN

I.1 Analyse der Förderung und Finanzierung klinischer Studien

Die Förderung klinischer Studien in Deutschland erfolgt im Wesentlichen über folgende Wege:

1 – Die **öffentliche Hand** – insbesondere die DFG und das BMBF – fördert klinische Studien, für die kein unmittelbares kommerzielles Verwertungsinteresse besteht. Neben Projekten werden auch Strukturen für klinische Studien durch die öffentliche Hand gefördert (s. Abschnitt B.II und Anhang, C.III). Weiterhin fördern Bund und Länder klinische Studien im Rahmen der institutionellen Förderung (vor allem der Hochschulmedizin, aber auch z. B. der DZG).

2 – Klinische Studien werden auch in Kooperation mit der **Industrie** durchgeführt und durch diese finanziert. Gemessen am Mittelaufwand ist die Industrie der wichtigste Förderer klinischer Studien.

3 – **Krankenkassen** können in gewissem Umfang klinische Studien finanzieren; ergänzend gibt es seit 2016 grundsätzlich die Möglichkeit, versorgungsbezogene Forschung über den **Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss** (G-BA) zu finanzieren, der aus Mitteln der gesetzlichen Krankenkassen und des Gesundheitsfonds ausgestattet ist.

4 – Zusätzlich finanzieren **private Geldgeber und Stiftungen** in geringerem Umfang die Durchführung klinischer Studien.

Je nach Förderer unterscheiden sich Bedingungen und Zielsetzung der Förderung (s. dazu Anhang, C.II). Im Folgenden wird zunächst die Förderlandschaft in Deutschland analysiert, anschließend werden gezielte Empfehlungen formuliert.

Förderung nichtkommerzieller klinischer Studien

Nichtkommerzielle klinische Studien werden in Deutschland vor allem durch die öffentliche Hand gefördert:

Die DFG fördert klinische Studien, mit denen die Wirksamkeit einer Therapie oder die Güte eines diagnostischen Verfahrens erprobt werden kann. In dem DFG-Förderprogramm Klinische Studien werden (1) konfirmatorische, prospektive und multizentrische klinische Studien gefördert, d. h. kontrollierte interventionelle Therapiestudien und Diagnosestudien. Von der Förderung ausgeschlossen sind Studien, für die ein direktes kommerzielles Interesse eines Unternehmens besteht. Seit 2017 werden über das Programm auch (2) klinische Machbarkeitsstudien/Pilotstudien gefördert, d. h. Studien zur Erbringung erster Evidenz zur Wirksamkeit eines neuen Verfahrens sowie Studien zur Überprüfung der Machbarkeit eines Studiendesigns. Ebenfalls seit 2017 werden überdies (3) klinische Beobachtungsstudien gefördert, die der Bearbeitung einer hoch relevanten Fragestellung dienen, deren Beantwortung nachweislich nicht mit einem interventionellen Design möglich ist. (Näheres zum DFG-Förderprogramm s. Anhang, C.II.2). |³⁸

Das BMBF fördert seit 2013 themenoffen klinische Studien in einer gesonderten Förderlinie mit grundsätzlich jährlichen Ausschreibungen. Fördergegenstand ist die Förderung von wissenschaftsinitiierten, multizentrischen, prospektiven, kontrollierten klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Therapiekonzepten sowie von systematischen Übersichtsarbeiten von klinischen Studien nach internationalen Standards. Seit der neuesten Ausschreibung im Jahr 2018 werden auch wissenschaftsinitiierte, explorative klinische Studien gefördert, die mit geringen Probandenzahlen einen ersten Wirksamkeitsnachweis für ein Therapiekonzept liefern und der Vorbereitung von multizentrischen klinischen Studien mit hohen Probandenzahlen dienen (Näheres zum BMBF-Förderprogramm s. Anhang, C.II.3). |³⁹ Das BMBF fördert klinische Studien nicht nur über eine Projektförderung, sondern auch über die Förderung von klinischen Infrastrukturen (s. Abschnitt B.II und Anhang, C.III).

Zur Umsetzung seiner Projektförderung veröffentlicht das BMBF in der Regel jedoch themenbezogene Fördermaßnahmen. Entsprechend des hohen Stellenwerts klinischer Studien für die translationale Forschung, welche im Vordergrund des Rahmenprogramms Gesundheitsforschung der Bundesregierung steht, werden im Rahmen der themenbezogenen Maßnahmen durchweg auch klinische Studien gefördert. Dies betrifft beispielsweise Fördermaßnahmen zur Palliativversorgung, zur Gesundheit in bestimmten Lebensphasen und zu Psy-

|³⁸ s. DFG: Merkblatt Programm Klinische Studien, DFG-Vordruck 17.01 - 04/18 (http://www.dfg.de/foerderung/programme/einzelfoerderung/klinische_studien/, zuletzt abgerufen am 02.05.2018).

|³⁹ s. BMBF, Richtlinie zur Förderung klinischer Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung, Bundesanzeiger vom 27.02.2018 (<https://www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung-1609.html>, zuletzt abgerufen am 06.04.2018).

chischen Erkrankungen. |⁴⁰ In diesen Fördermaßnahmen entfallen 30 bis 70 Prozent der Fördermittel auf klinische Studien. Die übliche finanzielle Förderung für eine klinische Studie bewegt sich dabei zwischen etwa einer und vier Millionen Euro. |⁴¹ Ergänzend fördert das BMBF klinische Prüfungen zur Validierung medizintechnischer Innovationen in der Fördermaßnahme „Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen – Klinische Evidenz ohne Verzögerung belegen“. |⁴² In allen Förderrichtlinien des BMBF zur Medizintechnik sind explorative klinische Studien (bis 20 Patienten) förderfähig, sofern die entsprechenden Ergebnisse nicht präklinisch gewonnen werden können.

Klinische Studien stellen auch einen Schwerpunkt der auf Translation ausgerichteten **Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)** dar. Dies betrifft sowohl frühe klinische Studien als auch Leitlinien-relevante klinische Studien. Die DZG haben entsprechende Infrastrukturen für klinische Studien aufgebaut (z. B. *Clinical Trial Boards*, *Clinical Trial Units*) |⁴³, teilweise wurden auch flexible Budgets zur Förderung klinischer Studien eingerichtet. |⁴⁴

Neben den großen öffentlichen Förderern steht eine Vielzahl **privater Stiftungen**, die ebenfalls nichtkommerzielle klinische Studien (ko-)finanzieren, oftmals indikationsbezogen, wobei die Krebsforschung besonders im Fokus steht. Zu nennen ist insbesondere die Stiftung Deutsche Krebshilfe, die der größte private Förderer auf dem Gebiet der Onkologie in Deutschland ist und bspw. in 2016 für die Forschungsförderung (inkl. Grundlagenforschung) und Krebstherapiestudien knapp 33 Mio. Euro aufgewendet hat. |⁴⁵ Die Fördervolumina

|⁴⁰ s. BMBF: Richtlinie zur Förderung von Forschung in der Palliativversorgung – Versorgungsforschung und klinische Studien vom 10.12.2015 (<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/6192.php>, zuletzt abgerufen am 22.06.2018) und BMBF-Förderinitiative „Gesund – ein Leben lang“, s. BMBF: Richtlinie zur Förderung klinischer Studien mit hoher Relevanz für die Versorgung älterer und hochaltriger Patientinnen und Patienten, Förderinitiative „Gesund – ein Leben lang“ vom 30.06.2016 (<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/6601.php>, zuletzt abgerufen am 22.06.2018) und BMBF: Richtlinie zur Förderung von Forschungsverbänden zur Kinder- und Jugendgesundheit, Förderinitiative „Gesund – ein Leben lang“ vom 09.12.2015 (<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/6254.php>, zuletzt abgerufen am 22.06.2018). S. auch BMBF: Richtlinien zur Förderung eines Forschungsnetzes zu psychischen Erkrankungen vom 29.11.2012 (<https://www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung-785.html>, zuletzt abgerufen am 22.06.2018).

|⁴¹ Anteile der klinischen Studien: „Palliativversorgung“ – 3,7 Mio. Euro von 7,3 Mio. Euro; „Kinder- und Jugendgesundheit“ 19 Mio. Euro von 37 Mio. Euro; „Ältere und Hochbetagte“ 6,9 Mio. Euro von 9,3 Mio. Euro; „Forschungsnetze Psychische Erkrankungen“ 26 Mio. Euro von 44 Mio. Euro.

|⁴² s. BMBF: Richtlinie zur Förderung von Projekten zum Thema Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen – Klinische Evidenz ohne Verzögerung belegen vom 24.04.2018 (<https://www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung-1845.html>, zuletzt abgerufen am 25.09.2018).

|⁴³ s. Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, Köln 2017, Tabelle A11.

|⁴⁴ z. B. Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung: jährliches Budget 14 Mio. Euro.

|⁴⁵ s. Geschäftsbericht der Deutschen Krebshilfe 2016, Bonn 2017, S. 61.

und -zeiträume sind bei den meisten Stiftungen jedoch gering (weniger als 200.000 Euro für maximal drei Jahre).

Die Stiftung Deutsche Krebshilfe fördert klinische Studien nicht nur projektförmig, sondern auch durch ihr „Netzwerk Onkologischer Spitzenzentren“, die Onkologischen Spitzenzentren (früher: *Comprehensive Cancer Centers*) und die Onkologischen Zentren, durch die Stiftung geförderte und durch die Deutsche Krebsgesellschaft zertifizierte Infrastrukturen für die onkologische Forschung. |⁴⁶ Auch das von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung ausgeschriebene „Else Kröner-Fresenius-Zentrum für klinische Forschung“ bietet eine Möglichkeit, klinische Studien strukturell und organisatorisch zu unterstützen. |⁴⁷ Ein Überblick über die für die Förderung klinischer Studien relevanten Stiftungen findet sich im Anhang, C.II.1.

Die Förderprogramme von BMBF und DFG haben auf die kritischen Befunde der frühen 2000er Jahre zur Situation klinischer Studien in Deutschland reagiert, durch ihr Förderhandeln wichtige Anreize gesetzt und vor allem die notwendigen Möglichkeiten für die Durchführung nichtkommerzieller klinischer Studien in themenoffenen Fördermaßnahmen eröffnet. Den Förderangeboten gemeinsam ist allerdings, dass sie kaum für groß angelegte, langwierige multizentrische Studien genutzt werden. Grundsätzlich erlauben beide Programme durchaus Studien mit einer langen Förderdauer, wobei die DFG zunächst Bewilligungen mit einer Laufzeit von drei Jahren ausspricht, und eine weitere Finanzierung dann über Fortsetzungsanträge ermöglicht. Ein maximales Fördervolumen pro Studie ist ebenfalls bei keinem der Förderangebote vorgegeben, das BMBF sieht allerdings in seinem Förderprogramm klinische Studien eine Beschränkung für das gesamte Förderprogramm auf 15 Mio. Euro pro Jahr vor. Bei der DFG kann das Fördervolumen sich dem Bedarf der qualitativ und methodisch überzeugenden Anträge anpassen. Gleichwohl konstatieren beide Fördereinrichtungen, dass ihre Programme eher nicht für sehr groß angelegte klinische Studien genutzt werden: Die höchste bei der DFG bewilligte Fördersumme lag bei 4,7 Mio. Euro, die durchschnittliche Bewilligungssumme pro Studie liegt bei ca. 1 Mio. Euro; beim BMBF werden im Rahmen der genannten Maßnahmen durchschnittlich 1,6 Mio. Euro pro Studie bewilligt.

|⁴⁶ s. <https://www.krebshilfe.de/helfen/rat-hilfe/onkologische-spitzenzentren/>, zuletzt abgerufen am 10.1.2018.

|⁴⁷ s. <https://www.ekfs.de/de/wissenschaftliche-foerderung/klinisches-zentrum/>, abgerufen am 23.4.2018.

Die im Gesamtvolumen umfangreichste Finanzierung klinischer Studien wird durch die **Industrie** geleistet. |⁴⁸ Pharma- und medizintechnische Industrie bewerten Deutschland als wichtigen Standort für die Durchführung klinischer Studien (s. oben, Abschnitt A.II sowie Abbildung C.1 und Abbildung C.4 in Anhang C.I.3). Neben der Finanzierung klinischer Studien im Rahmen der Auftragsforschung fungiert die Industrie in geringerem Umfang auch als (Ko-)Financier und auch als Sponsor nichtkommerzieller Studien.

Für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ist diese Zusammenarbeit für die Finanzierung und Durchführung nichtkommerzieller klinischer Studien eine attraktive Option: Sie müssen ihr Studienkonzept nicht durch ein zeitaufwendiges kompetitives Antragsverfahren bringen, die Fördervolumina sind deutlich höher als die üblicherweise im öffentlichen Bereich verfügbaren Mittel, und die Durchführung der Studie wird umfassend durch das Unternehmen bzw. eine kommerzielle *Clinical Research Organisation* (CRO) unterstützt (Administration, unterstützendes Personal, zusätzliche Datenauswertungen und ähnliches). Allerdings sind industrielle Partner tendenziell nur dann zur Bereitstellung solcher Leistungen bereit, wenn die Studie eine kommerzielle Verwertbarkeit verspricht. Daher kommen die genannten finanziellen und strukturellen Vorteile nur dem Teil der Fragestellungen zugute, dem eine unmittelbar erkennbare kommerzielle Verwertbarkeit zugrunde liegt.

Aktuelle rechtliche Änderungen im Bereich der Medizinprodukte (vgl. B.IV) werden das Interesse der **medizintechnischen Industrie** an guten, qualitätsgesicherten Daten auf der Basis qualitativ hochwertiger klinischer Studien in den nächsten Jahren signifikant erhöhen, sodass mit einer Intensivierung der Auftragsforschung in diesem Sektor zu rechnen ist. Der Wissenschaftsrat begrüßt in dem Zusammenhang die Fördermaßnahme des BMBF „Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen – Klinische Evidenz ohne Verzögerung belegen“, die im Lichte der sich ändernden rechtlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen in ihrem Modul 1 die Etablierung relevanter Prozesse und Qualifikationen in KMU hinsichtlich der klinischen Validierung vorsieht, welche auf die Konzeption des Prüfdesigns sowie die Erstellung rele-

|⁴⁸ Laut vfa investieren die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen jährlich rund 5,6 bis 5,8 Mrd. Euro in die Arzneimittelforschung, s. vfa-Positionspapier: Forschungs- und Biotech-Standort Deutschland, August 2017. S. auch Zahlen zur Forschung durch die im vfa vertretenen Unternehmen: <https://www.vfa.de/digital/insights/insights-forschung>, zuletzt abgerufen am 22.1.2018. Wie hoch das jeweilige Volumen für Labor- bzw. klinische Forschung ist, ist nicht ausgewiesen.

vanter Dokumentation zur Erlangung der behördlichen Genehmigung und des Ethikvotums der klinischen Prüfung abzielen. |⁴⁹

Der Wissenschaftsrat sieht in der Universitätsmedizin einen geeigneten Partner für die (vor allem kleinen und mittleren) medizintechnischen Unternehmen mit Blick auf Konzipierung und Durchführung klinischer Studien. Insgesamt wird ein **frühzeitiger wechselseitiger Austausch von Forschungsfragen und -ideen** erforderlich sein, für den es bislang allerdings **keine etablierten Kanäle oder Foren** gibt.

Die Finanzierung klinischer Studien durch die Industrie erfolgt oftmals im Rahmen eines **kooperativen Verhältnisses von Industrie und Universitätsmedizin**. Insofern ist es zu begrüßen, dass die industriellen Partner die Zusammenarbeit mit der Universitätsmedizin in Deutschland insgesamt positiv einschätzen, und dass umgekehrt auch die universitären Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Industrie als Kooperationspartner schätzen. Problematisch ist jedoch, dass die Beteiligten **komplexe und oftmals langwierige Vertragsverhandlungen** sowie **hohen administrativen Aufwand** in der Zusammenarbeit kritisieren. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass in Deutschland nur selten auf Musterverträge zurückgegriffen wird. Begründet wird dies mit der Ausschöpfung von Spielräumen auch im Wettbewerb der Universitäten untereinander. Dieser Umstand erhöht den Aufwand und die damit verbundenen Kosten für die juristische Beratung für die Vertragsgestaltung.

Ein weiterer Diskussionspunkt in der Zusammenarbeit von Universitätsmedizin und Industrie ist die Bemessung direkter und indirekter Kosten klinischer Studien. Die Kosten für die Durchführung klinischer Studien setzen sich aus einer Vielzahl einzelner Posten zusammen: Neben den Personal- und Sachausgaben (Verbrauchsmittel, Kleingeräte, Reisen, Veranstaltungen etc.) als direkte Kosten fallen Kosten für administrative Ressourcen, Nutzung von Räumen und Infrastrukturen etc. an – dies sind die sogenannten „**Gemeinkosten**“ oder „**Overheads**“. |⁵⁰ Einige Universitäten stellen indirekte Kosten als pauschalen

|⁴⁹ s. BMBF: Richtlinie zur Förderung von Projekten zum Thema Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen – Klinische Evidenz ohne Verzögerung belegen vom 24.04.2018 (<https://www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung-1845.html>, zuletzt abgerufen am 25.09.2018).

|⁵⁰ In der öffentlichen Förderung von BMBF und DFG wird dem über die „Programmpauschale“ in Höhe von 20 (BMBF) bzw. 22 % (DFG) der Personal- und Sachausgaben Rechnung getragen, die EU-Förderung im Rahmen von Horizon 2020 fördert indirekte Kosten über eine Pauschale von 25 % der direkten Kosten mit. Schätzungen gehen davon aus, dass auch diese 20 bis 25 % im Sinne einer Gesamtkostenrechnung zu niedrig angesetzt sind. Der Wissenschaftsrat hat 2013 die Erhöhung der Overhead-Pauschalen auf 40 % der direkten Kosten bei allen öffentlichen Förderprogrammen empfohlen, s. Wissenschaftsrat: Perspektiven des deutschen Wissenschaftssystems, Köln 2013, S. 61. Eine Studie der Prognos AG im Auftrag des BMBF sieht in 20 % Overheadkosten als Durchschnittswert für alle hochschulischen Fachbereiche eher eine Untergrenze und geht von teilweise noch höheren Kosten aus, s. Prognos AG: Wissenschaftliche Untersuchung und Analyse der Auswirkungen der Einführung von Projektpauschalen in die BMBF-Forschungsförderung auf die Hochschulen in Deutschland, Berlin 2014, S. 102-108 und S. 112.

Anteil der Personal- und Sachkosten für die Durchführung industriegetriebener klinischer Studien den Auftraggebern aus der Industrie in Rechnung. Die Industrie problematisiert eine solche pauschale Vergütung der indirekten Kosten aus verschiedenen Gründen, u. a. wird auf möglichen Korruptionsverdacht hingewiesen, und fordert stattdessen eine transparente Aufstellung der Gesamtkosten im Sinne einer Gesamtleistungsrechnung. Die Universitäten wiederum haben das EU-Beihilferecht zu beachten, das sie verpflichtet, die Kosten bei einer Finanzierung bzw. Förderung durch die Industrie nicht pauschal zu veranschlagen, sondern neben den direkten Kosten auch die Gemeinkosten detailliert auszuweisen. |⁵¹ Nicht immer jedoch sieht sich die Universitätsmedizin in der Lage, die genauen studienbedingten Mehrkosten getrennt auszuweisen. |⁵²

Förderung klinischer Studien durch die Krankenkassen

Im deutschen Gesundheitssystem sind die Gesetzlichen Krankenkassen die wesentlichen Kostenträger, deren Versicherte Anspruch auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Gesundheitsversorgung haben. Den genauen Leistungskatalog zur Versorgung mit Arzneimitteln sowie Heil- und Hilfsmitteln ebenso wie zur Versorgung mit ärztlichen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und Methoden regelt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als oberstes Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im Gesundheitswesen durch den Erlass von Richtlinien. Er sieht sich dabei der Anforderung ausgesetzt, der Dynamik des medizinischen Fortschritts gerecht zu werden und sicherzustellen, dass die im System finanzierten Behandlungsmethoden hinreichend wissenschaftlich abgesichert und gegeneinander abgewogen sind. Entsprechend ausgerichtete klinische Studien könnten zu einer entscheidenden Verbesserung der Krankenversorgung und zu signifikanten

|⁵¹ Eine Arbeitsgruppe der Universität zu Köln hat im Jahr 2017 eine hilfreiche Kategorisierungsmatrix für Klinische Studien erarbeitet, aus der anhand bestimmter Kriterien hervorgeht, ob für eine bestimmte klinische Studie das EU-Beihilferecht anwendbar ist, s. Anhang C.I.2.

|⁵² Der Verband der Universitätsklinika Deutschland (VUD) und der Medizinische Fakultätentag (MFT), die zusammen die „Deutsche Hochschulmedizin e. V.“ bilden, das Netzwerk der Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS-Netzwerk) und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa) haben daher im Oktober 2017 „Gemeinsame Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum“ vorgelegt, die eine grobe Orientierungshilfe für die Vergütung bieten sollen, indem stetig wiederkehrende Kostenpositionen beispielhaft benannt werden. In den Empfehlungen werden die indirekten Kosten berücksichtigt, die aber nicht als pauschaler Anteil in Rechnung gestellt, sondern in die Personalkostensätze einkalkuliert werden, s. KKS-Netzwerk, Deutsche Hochschulmedizin e. V., vfa: Gemeinsame Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum, 12. Oktober 2017. Dadurch soll die Vertragsgestaltung bzw. -verhandlung zwischen Universitäten als Auftragnehmern und Industrie als Auftraggebern vereinfacht und beschleunigt werden. Unter Einbeziehung des jeweiligen Studienprotokolls und der Empfehlungen soll eine umfassende, auf dem Prinzip Leistung/Gegenleistung basierende Vergütung aller direkten studienbedingten Kosten in einer Gesamtleistungsrechnung ermöglicht werden statt einer pauschalen Vergütung der Gemeinkosten.

Einsparungen im Gesundheitswesen führen. |⁵³ Daher gilt es in den Blick zu nehmen, inwieweit auch die wesentlichen Kostenträger des Gesundheitssystems, die Krankenkassen, klinische Studien unterstützen.

Eine Förderung bzw. finanzielle Unterstützung der Forschungskosten klinischer Studien im Sinne einer allgemeinen Forschungsförderung durch die gesetzlichen Krankenkassen ist in Deutschland nicht üblich, aber im gegebenen rechtlichen Rahmen durchaus – wenn auch eingeschränkt – möglich: |⁵⁴

1 – Im Rahmen der **Erprobungsrichtlinie nach § 137e SGB V** kann der G-BA die Erprobung einer Methode beschließen, die seiner Ansicht nach das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, deren Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist. In der Erprobung sollen die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Überdies können Hersteller von Medizinprodukten sowie Unternehmen unter gewissen Voraussetzungen Anträge auf Erprobung stellen. Die zusätzlichen Kosten können vom G-BA übernommen werden. Neben diesen kollektivvertraglichen Möglichkeiten über den G-BA können Krankenkassen auch **einzelvertraglich klinische Studien** unterstützen. |⁵⁵ In den genannten einzel- und kollektivvertraglich geregelten Fällen übernehmen die Kassen die Forschungskosten indes nur dann, wenn die Studie nicht zu einer Zulassungserweiterung führt.

2 – Der seit 2016 bis 2019 von den gesetzlichen Krankenkassen und dem Gesundheitsfonds finanzierte **Innovationsfonds** beim G-BA mit einem Fördervolumen von jährlich 300 Mio. Euro ist mit Blick auf die Förderung versorgungsorientierter klinischer Studien ein wichtiger Schritt mit erheblichem Finanzierungsvolumen: Der Innovationsfonds sieht nach § 92a SGB V die Förderung neuer Versorgungsformen und der Versorgungsforschung mit dem Ziel der Verbesserung der bestehenden Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung vor. Darunter fällt auch die Förderung klinischer Studien entsprechender Ausrichtung. Die Förderkriterien wurden vom Gesetzgeber festgelegt und vom Innovationsausschuss bei der Auswahl der zu fördernden Projekte zugrunde gelegt. Wissenschaftliche und versorgungspraktische Exper-

|⁵³ s. bspw. die britische Studie zu Schulteroperationen: Beard DJ et al. *on behalf of the CSAW Study Group* (2017): *Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomized surgical trial*. Lancet. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32457-1.

|⁵⁴ Zwar dürfen die im Rahmen klinischer Studien anfallenden Entgelte für die allgemeinen Leistungen des Krankenhauses durch die Krankenkassen übernommen werden (KHEntgG § 8 Abs. 1, S. 2: „Bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden, sind die Entgelte für allgemeine Krankenhausleistungen nach § 7 zu berechnen; dies gilt auch bei klinischen Studien mit Arzneimitteln.“). Allerdings wird klar unterschieden zwischen den (geschätzten) studienbedingten Mehrkosten, die aus Mitteln für die Forschung zu finanzieren sind, und dem durch die Krankenkassen zu tragenden Versorgungsanteil der Behandlung.

|⁵⁵ Auf Basis des SGB V § 140a oder § 63ff.

tise wird durch den Expertenbeirat eingebracht. Derzeit spielen klinische Studien im Förderportfolio des Innovationsfonds keine große Rolle, das de facto und auch in der Wahrnehmung der klinischen Forscherinnen und Forscher stärker auf die wissenschaftliche Erprobung innovativer Versorgungsformen und die Versorgungsforschung ausgerichtet ist. |⁵⁶ Im Zuge der geplanten Evaluierung des Innovationsfonds ist ein erster Zwischenbericht bis zum 31. März 2019 zu erwarten, aus dem genauer hervorgehen dürfte, für welche Fragstellungen und Projekte die Förderung über den Innovationsfonds genutzt wird.

Allen genannten Möglichkeiten der Unterstützung klinischer Studien durch die Krankenkassen ist gemeinsam, dass sie nicht primär dem Zweck der wissenschaftsgeleiteten Forschungsförderung dienen, sondern in einem rechtlich eng gesteckten Rahmen der Zielsetzung der Krankenkassen gemäß auf die Verbesserung der Krankenversorgung ausgerichtet sind. Insofern sieht der Wissenschaftsrat ein Desiderat darin, klar versorgungs- und patientenorientierte klinische Studien zu fördern, die dezidiert wissenschaftsgetrieben sind und damit weder (allein) den Interessen der Kostenträger im Gesundheitssystem noch (allein) dem kommerziellen Verwertungsinteresse der Industrie unterliegen.

1.2 Handlungsbedarf

Aus der Gesamtschau der verschiedenen Möglichkeiten zur Finanzierung und Förderung klinischer Studien identifiziert der Wissenschaftsrat den folgenden Handlungsbedarf:

Viele **grundlegende Fragen der medizinischen Versorgung**, die in der Praxis aufkommen oder in den Fachgesellschaften im Rahmen der Leitlinienentwicklung herausgearbeitet werden, werden derzeit nicht in entsprechende klinische Studien überführt. Auch gibt es nur wenige klinische Studien zur **Überprüfung wesentlicher Grundannahmen der medizinischen Versorgung**. So fehlt in einigen relevanten medizinischen Feldern eine evidenzbasierte Definition von Standards der Diagnose und Therapie, z. B. dann, wenn es mehrere Behandlungsoptionen gibt bzw. in denen es (weltweit) (noch) keine überzeugenden Empfehlungen für Behandlungsstandards gibt. |⁵⁷ Das betrifft auch Standards, Richtlinien und Empfehlungen etwa zur Kombination von Thera-

|⁵⁶ Siehe zu den Anträgen im Rahmen des Innovationsfonds: Blettner, Maria et al.: Überlegungen des Expertenbeirats zu Anträgen im Rahmen des Innovationsfonds, in: ZEFQ 130 (2018), 42-48.

|⁵⁷ Die Initiative „Klug entscheiden“ der DGIM hat entsprechende Schwächen aufgezeigt: Zwölf Fachgesellschaften wurden gebeten, je fünf wissenschaftlich belegte Positiv- und Negativempfehlungen für die Indikationsstellung und Therapie zu geben, um damit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten kluge Entscheidungen zu erlauben und Über- wie Unterversorgung zu vermeiden. Dabei wurde deutlich, dass für einige Empfehlungen keine klaren wissenschaftlichen Evidenzen basierend auf Publikationen von klinischen Studien vorliegen. S. dazu: <https://www.klug-entscheiden.com/home/>, zuletzt abgerufen am 25.06.18.

pien, alters- oder geschlechtsspezifische Prinzipien und ähnliches, die vielfach fehlen. Dies gilt umso mehr in hoch innovativen Feldern, in denen der Mangel an fundierten Entscheidungsgrundlagen besonders markant ist. Derzeit stellen insbesondere die tiefgreifenden Veränderungen der Versorgung durch die personalisierte Medizin hohe Anforderungen an die Schaffung der nötigen Empfehlungen für die Praxis. Die vor diesem Hintergrund erforderlichen klinischen Studien sind häufig sehr aufwendig, aus verschiedenen Gründen: So werden beispielsweise – auch infolge der modernen Präzisionsmedizin – häufig besonders große, sehr spezielle oder besonders inhomogene Patientengruppen benötigt, was den Aufwand für die Patientenrekrutierung erheblich erhöht; die Beobachtungs- und Nachbearbeitungsdauer ist oftmals sehr lang; die Intensität und damit der Aufwand des Monitorings ist sehr hoch; der Infrastrukturbedarf ist besonders ausgeprägt, und es bedarf oftmals eines großen Netzwerks an klinischen Einrichtungen, da nur mit einer ausreichend großen Zahl an klinischen Studien die relevanten statistischen Endpunkte erzielt werden können. Für praxisverändernde Studien mit einem derart hohen zeitlichen, finanziellen, infrastrukturellen und personellen Aufwand fehlen in Deutschland schlicht die Förderinstrumente; lediglich solche praxisrelevanten Fragestellungen, die auch in kleinerem Rahmen beantwortet werden können, werden bereits jetzt durch die vorhandene Förderlandschaft abgedeckt. Folglich bleiben die in der Versorgung Tätigen vielfach ohne die wünschenswerte **Evidenz für ihr präventives, diagnostisches und therapeutisches Entscheiden und Handeln**.

Die Identifikation effektiver und effizienter Behandlungsoptionen, die Sicherung der Evidenzbasierung bereits bestehender Therapien und medizinischer Leitlinien sowie die Optimierung des Einsatzes von Ressourcen bei gleichzeitig möglichst hoher Lebensqualität und Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten sind wichtige Ziele dieser Art klinischer Studien, wie sie in Deutschland derzeit noch zu selten durchgeführt wird.

Woher rührt diese Förderlücke?

– Bei BMBF, DFG und Stiftungen werden derzeit primär wissenschaftsgetriebene klinische Studien mit geringeren Fördervolumina und -dauern beantragt, auch wenn die Programme teilweise durchaus auch für aufwendige patienten- und versorgungsorientierte Studien offen sind; hierfür sind verschiedene Gründe denkbar, etwa ein Mangel an notwendiger Unterstützung durch professionelle Infrastrukturen; hinzu kommt, dass in der Zusammenarbeit mit der Industrie in der Regel aufwendige Antrags- und Bewilligungsverfahren entfallen und die Industrie über zusätzliche Ressourcen – neben geeigneten Unterstützungsstrukturen etwa auch Möglichkeiten für zusätzliche Datenanalysen – verfügt, die für die Studie eingesetzt werden können; ein weiterer möglicher Grund: Für die individuelle Karriereentwicklung vor allem von forschenden Ärztinnen und Ärzten bietet die Beteiligung an einer langwierigen

gen klinischen Studie mit zahlreichen Partnern derzeit wenig Anreize. Eine individuelle Profilierung ist darüber kaum möglich, die lange Studiendauer verträgt sich nicht gut mit der individuellen Karriereentwicklung. |⁵⁸ Schließlich könnten fehlende Informationen und fehlende Sichtbarkeit bestehender Fördermöglichkeiten ein Hemmnis sein;

- _ die Industrie hat ein nachvollziehbares Interesse an einer erfolgreichen kommerziellen Verwertung ihrer Investitionen in klinische Studien. Ist eine solche nicht absehbar (vor allem bei Studien am Anfang des Translationsprozesses und bei bestimmten Fragestellungen, etwa Therapievergleich, Therapie seltener Erkrankungen und Überprüfung des Nutzens von Wirkstoffen jenseits des Zulassungsbereichs), und sind zudem Kosten und Dauer der Studie sehr hoch, hält sich die Industrie eher zurück;
- _ der Innovationsfonds zielt nicht vorrangig auf wissenschaftsgeleitete Forschungsförderung und wird vonseiten der klinisch Forschenden auch aufgrund seiner Entscheidungsstrukturen und -organe eher nicht als relevantes Forschungsförderinstrument wissenschaftsgetriebener klinischer Studien wahrgenommen;
- _ die Krankenkassen nehmen aufgrund der rechtlichen Limitationen keine wichtige Rolle in der Förderung von Forschung ein und unterstützen klinische Studien in einem durch SGB V abgesteckten Rahmen.

Neben der Adressierung dieser Förderlücke sind weitere Herausforderungen zu bewältigen, insbesondere in der **Zusammenarbeit mit der Industrie**: Kritisch sieht der Wissenschaftsrat derzeit die Effizienz der Zusammenarbeit, vor allem den zu hohen Aufwand in der Vertragsverhandlung und -gestaltung sowie in der Berechnung der indirekten Kosten klinischer Studien. Für die Industrie ist eine effiziente Zusammenarbeit ein wichtiger Faktor in der Auswahl des Partners für die Durchführung einer klinischen Studie, somit ein wichtiger Standortfaktor.

1.3 Empfehlungen zur Förderung klinischer Studien

Der Wissenschaftsrat begrüßt, dass Deutschland nach wie vor für die pharmazeutische und medizintechnische Industrie ein wichtiger Forschungsstandort ist. Dies muss – auch angesichts des zunehmenden internationalen Wettbewerbs – unbedingt erhalten und weiter ausgebaut werden. Auch die Beteiligung der Kostenträger an versorgungsrelevanten klinischen Studien über den Innovationsfonds ist eine positive Entwicklung der letzten Jahre. Zudem hatte

|⁵⁸ Näheres zu Karrierewegen und Nachwuchsförderung im Kontext klinischer Studien s. DFG: Klinische Studien – Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, Bonn 2018.

das Förderhandeln von DFG und BMBF in den letzten Jahren erhebliche positive Wirkung vor allem auf die Durchführung wissenschaftsinitiiertes klinischer Studien. All dies sind sehr begrüßenswerte Entwicklungen, zumal im Lichte der großen Bedeutung der Gesundheitswirtschaft in Deutschland, für die klinische Studien einen hohen Stellenwert haben. Mit dieser bereits im Ansatz pluralistischen Förderlandschaft wird gewährleistet, dass eine möglichst große Bandbreite von Fragestellungen in klinischen Studien bearbeitet werden kann.

Gleichwohl hat sich in der näheren Betrachtung Handlungsbedarf mit Blick auf die Förderlandschaft klinischer Studien gezeigt. Insbesondere besteht ein noch nicht gedeckter Förderbedarf für sehr aufwendige, potentiell praxisverändernde klinische Studien. Weiter besteht Bedarf, das Förderhandeln der verschiedenen Akteure klarer zu differenzieren, so dass die ganze Bandbreite klinischer Studien jeweils über gezieltes Förderhandeln adressiert wird. |⁵⁹ Dazu gibt der Wissenschaftsrat die folgenden Empfehlungen:

Lücke in der Förderlandschaft für sehr aufwendige, potentiell praxisverändernde klinische Studien

Infolge der tiefgreifenden Veränderungen der Versorgung durch innovative Forschungsansätze wie insbesondere die personalisierte Medizin ist die Unsicherheit über den geeigneten diagnostischen, präventiven und therapeutischen Ansatz vielfach hoch. Folglich sind vermehrt klinische Studien erforderlich, die gerade – aber nicht nur – in diesen Feldern die nötigen Entscheidungsgrundlagen, Empfehlungen und Leitlinien für die Praxis entwickeln. Neben klinischen Studien, die die neuen innovativen Ansätze mit bestehenden Verfahren abgleichen, sind auch solche klinische Studien dringend erforderlich, die verschiedene bereits etablierte Präventionsmaßnahmen, Diagnoseverfahren oder Therapien miteinander vergleichen oder gängige Präventions-, Diagnose- und Behandlungsmethoden optimieren wollen. Solche Studien sind hinsichtlich ihrer potentiellen kommerziellen Verwertbarkeit jedoch wenig attraktiv und haben daher für industrielle Sponsoren und Auftraggeber keine hohe Priorität. Gleichwohl und insbesondere aufgrund ihrer gesamtgesellschaftlichen und volkswirtschaftlichen Relevanz stellen solche häufig sehr zeit-, kosten- und patientenintensiven, potentiell praxisverändernden Studien (im angloamerikanischen Raum treffend als „*practice changing studies*“ bezeichnet) eine notwendige Ergänzung der bereits in verschiedenen Förderformaten adressierten Studien dar.

|⁵⁹ Das Forum Gesundheitsforschung des BMBF hat als weitere Lücke die Förderung früher klinischer Studien identifiziert und dies mit einem entsprechenden Papier adressiert: Forum Gesundheitsforschung: Strategie für den Aufbau von Forschungsnetzwerken für klinische Studien in Deutschland, Bonn 2018.

Der Wissenschaftsrat spricht sich daher nachdrücklich für die Entwicklung von Förderangeboten **zur Förderung aufwendiger, potentiell praxisverändernder klinischer Studien** aus, die klar auf die evidenzbasierte Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und der Effektivität und Effizienz der Gesundheitsversorgung insgesamt ausgerichtet sein sollen. Zu den geförderten Vorhaben gehören insbesondere solche klinischen Studien, **die auf die Beantwortung sehr komplexer Fragen abzielen, die mit Blick auf bestehende Leitlinien noch ungelöst, für deren Weiterentwicklung relevant und für die Veränderung künftiger Praxis von Belang sind** (internationale Beispiele für solche Studien s. Kasten unten).

Studien zur Beantwortung solcher Fragen sind oftmals in mehrererlei Hinsicht sehr aufwendig: Hinsichtlich der Art und Reichweite der Fragestellung, des Mittelaufwands, der Breite der erforderlichen Fachkompetenz (interprofessionell und interdisziplinär), der notwendigen Einbeziehung einer großen Zahl an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern bzw. Institutionen im In- und Ausland, hinsichtlich der Zahl und Zusammensetzung der Patientengruppen, hinsichtlich der Dauer der Studien sowie hinsichtlich des infrastrukturellen, administrativen und organisatorischen Aufwands. Um es mit einem eingängigen Bild zu sagen: In ihrer Komplexität entsprechen die zu fördernden Studien eher einem Symphonieorchester als einem Streichquartett.

Durch solche, ein klinisch relevantes Themenspektrum adressierende Förderangebote kann eine entscheidende Lücke in der Förderlandschaft geschlossen und ein wirksamer Anreiz für die Bearbeitung von aus Patienten- und Versorgungssicht hoch relevanten Fragestellungen gerade im Kontext der tiefgreifenden Veränderungen der medizinischen Praxis durch eine innovative medizinische Forschung gegeben werden, die bislang im System nicht hinreichend adressiert sind. Die geförderten klinischen Studien sollten dezidiert darauf ausgerichtet sein, Empfehlungen und Leitlinien bzw. Standards für die Praxis zu entwickeln, die die Wirksamkeit und Qualität der Therapien, Produkte und Verfahren aus Patientenperspektive verbessern (patient outcomes). Die geförderten Studien sollten sich nicht auf Teilaspekte einer größeren praxisrelevanten Fragestellung beschränken, sondern diese in ihrer ganzen Komplexität adressieren. Diese Forschung sollte ausdrücklich auch die Vermeidung unnötig kostenintensiver Versorgung einschließen.

Illustrative internationale Beispiele für aufwendige, praxisverändernde klinische Studien:

Beispiel 1: Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis

In einer groß angelegten britischen Studie mit 88 beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern wurde der Nutzen der Therapie von schwerer alkoholinduzierter Hepatitis mit Prednisolon und Pentoxifyllin überprüft. Beide Medikamente sind empfohlene The-

rapeutika zur Behandlung der alkoholinduzierten Hepatitis, es besteht jedoch Unklarheit darüber, welche Behandlungsmethode bessere Ergebnisse erzielt.

In einer multizentrischen, doppelverblindeten randomisierten klinischen Studie wurde der Effekt der Wirkstoffe untereinander und mit einer Nichtbehandlung der Hepatitis an 1103 Patientinnen und Patienten verglichen. Im Ergebnis erzielte keiner der Wirkstoffe eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Mortalität nach 28 Tagen, auch der Outcome nach 90 Tagen bzw. einem Jahr verbesserte sich nicht. |⁶⁰ Auf Basis dieser Erkenntnisse stehen die gängigen Behandlungsmethoden für eine verbreitete Krankheit mit hoher Sterblichkeitsrate auf dem Prüfstand.

Beispiel 2: Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain

In Großbritannien wurde eine multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Therapievergleichsstudie zu Schulteroperationen durchgeführt, durch die unter Beteiligung von 32 Kliniken, 51 Chirurgen und 313 Patientinnen und Patienten die Wirkung der arthroskopischen sub-akromialen Dekompression gegenüber einer rein diagnostisch-operativen Therapie oder keiner Intervention überprüft wurde.

Die Studie kam zu dem Schluss, dass der therapeutische Wert der verbreiteten Schulteroperation nicht höher ist als der einer konservativen Therapie ohne Operation. |⁶¹ Der therapeutische Nutzen der Operation ist somit fraglich, was Auswirkungen auf die therapeutische Entscheidungsfindung haben sollte.

Beispiel 3: A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest

In einer im Vereinigten Königreich durchgeführten randomisierten, doppelverblindeten klinischen Studie mit 8014 Patientinnen und Patienten wurde die gängige Methode zur Wiederbelebung bei Herzstillstand mit Epinephrin (Adrenalin) überprüft. Je etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten wurden mit Epinephrin behandelt, die andere Hälfte erhielt ein Placebo. Die Überlebensrate nach 30 Tagen war in der mit Epinephrin behandelten Gruppe höher (3,2 % zu 2,4 %), jedoch gab es in dieser Gruppe einen deutlich höheren Anteil an Überlebenden mit schweren neurologischen Schädigungen (39 von 126 vs. 16 von 90 Patientinnen und Patienten, d. h. 31 % zu 17,8 %). |⁶² Die in dieser Studie ge-

|⁶⁰ Gefördert wurde die Studie durch das *National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programm*. Veröffentlicht wurde die Studie im *New England Journal of Medicine* 2015 (N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1412278).

|⁶¹ Die Studie wurde gefördert durch *Arthritis Research UK, the National Institute for Health Research Biomedical Research Centre, and the Royal College of Surgeons* (England). Veröffentlicht wurde die Studie in der Zeitschrift *The Lancet* 2017 (Lancet 2017 Volume 391, Issue 10118, 329 - 338. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32457-1.)

|⁶² Die Studie wurde u. a. durch *UK National Institute for Health Research* gefördert. Veröffentlicht wurde die Studie im *New England Journal of Medicine* 2018 (N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):711-721. doi: 10.1056/NEJMoa1806842).

wonnenen Erkenntnisse sind dazu angetan, weltweit die gängige Praxis der Notfallbehandlung bei Herzstillstand zu verändern.

Beispiel 4: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial

Für die randomisierte, kontrollierte STAMPEDE-Studie wurden 2962 Patienten mit fortgeschrittenem oder schwerwiegendem Prostatakrebs rekrutiert und in vier Gruppen aufgeteilt: 1) Standardbehandlung (Hormonbehandlung); 2) Standardbehandlung plus Zoledronsäure; 3) Standardbehandlung plus Docetaxel; 4) Standardbehandlung plus Zoledronsäure und Docetaxel.

Im Ergebnis kam die Studie zu dem Schluss, dass eine Kombination aus der Standard-Hormonbehandlung und einer Docetaxel Chemotherapie die Überlebensrate erhöht hat und bei Patienten am Beginn der Hormontherapie als neuer Standard eingesetzt werden sollte. |⁶³ Auf Basis dieser Erkenntnisse könnte die Behandlung der häufigsten Krebserkrankung von Männern in Deutschland verbessert werden, die an dritter Stelle bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht.

Beispiel 5: Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial

In dieser cluster-randomisierten Studie wurden an 49 primärärztlichen Praxen in Schottland und England insgesamt 306 Patientinnen und Patienten mit Diabetes Typ 2 in zwei Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) aufgeteilt. In der Interventionsgruppe wurde eine intensive Gewichtskontrolle statt blutzucker- und blutdrucksenkender Medikamente eingesetzt.

Im Ergebnis konnte in der Interventionsgruppe eine deutliche Abnahme des Diabetes und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden. Nach einem Jahr war die Hälfte der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe Diabetes-frei und konnten auf Medikamente verzichten. |⁶⁴

Die Erkenntnisse aus dieser Studie könnten erhebliche Implikationen für die Behandlung einer der bedeutendsten Volkskrankheiten haben und sowohl zu einer Einsparung von Kosten im Gesundheitssystem als auch zu einer Steigerung des Patientenwohls beitragen.

Wichtige Aspekte für die Förderangebote wären aus Sicht des Wissenschaftsrates:

|⁶³ Die Studie wurde durch *Cancer Research UK, Medical Research Council, Novartis, Sanofi-Aventis, Pfizer, Janssen, Astellas, NIHR Clinical Research Network* und die *Swiss Group for Clinical Cancer Research* gefördert und veröffentlicht in *The Lancet* 2016 (Lancet 2016 Volume 387, Issue 10024, 1163-1177, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5).

|⁶⁴ Die Studie wurde durch *Diabetes UK* gefördert und veröffentlicht in *The Lancet* 2018 (Lancet 2018 Volume 391, Issue 10120, 541-551, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1).

- _ Förderung in einem transparenten, wissenschaftsgeleiteten und wettbewerblichen Verfahren;
- _ Ermöglichung zeitaufwendiger, kostenintensiver Studien (acht bis zehn Jahre, fünf bis zehn Mio. Euro Kosten);
- _ Einbeziehung der Fachgesellschaften und Unterstützung des erforderlichen Wandels in den Anerkennungsstrukturen und -kulturen;
- _ idealerweise Durchführung durch Organisationen, die bereits Erfahrungen mit vergleichbaren unabhängigen, transparenten und wissenschaftsgeleiteten Förderangeboten gemacht haben.

Grundsätzlich ist eine pluralistische Förderlandschaft für klinische Studien eine wichtige Voraussetzung für die Leistungsfähigkeit der klinischen Forschung in Deutschland. Daher richten sich weitere Empfehlungen des Wissenschaftsrates auf die bereits bestehende Förderlandschaft:

Anpassung der Förderprogramme von DFG und BMBF

Bei der Einführung von Förderangeboten für aufwendige, potentiell praxisverändernde klinische Studien empfiehlt der Wissenschaftsrat folgende moderate Anpassungen an den bestehenden Förderprogrammen von BMBF und DFG:

- _ DFG und BMBF empfiehlt der Wissenschaftsrat eine **klare Fokussierung und Differenzierung ihres Förderhandelns** im Bereich klinischer Studien. Sie sollten mit ihren schon bestehenden Förderprogrammen künftig ausschließlich **solche wissenschaftsinitiierten klinischen Studien** adressieren, die mit einem **geringeren Aufwand durchzuführen** sind. Der Kostenrahmen pro Studie sollte bei 1 Mio. Euro pro Jahr oder bei insgesamt maximal 5 Mio. Euro pro Studie liegen. Das entspricht dem Umfang, in dem die Programme schon jetzt überwiegend genutzt werden und also der Nachfrage aus der Wissenschaft. Damit gäbe es zwei unterscheidbare Säulen der Förderung wissenschaftsinitiiertes klinischer Studien – eine für sehr aufwendige, eine weitere für weniger aufwendige klinische Studien –, die zusammengekommen die erforderliche Bandbreite gewährleisten. Es würde zudem vermieden werden, dass in einem breiter angelegten Förderprogramm sehr unterschiedliche und damit schwer vergleichbare Anträge miteinander um Förderung konkurrieren.
- _ Der Wissenschaftsrat empfiehlt DFG und BMBF, die Möglichkeiten ihrer Förderprogramme für klinische Studien durch eine **gezielte Informationskampagne** breiter in die wissenschaftliche Gemeinschaft zu kommunizieren. Zugleich sind die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler selbst sowie die sie beratenden Institutionen gefordert, (sich) **breit über bestehende Fördermöglichkeiten zu informieren**.

Geht es um die Förderung klinischer Studien, die zuallererst der Versorgung und den Patientinnen und Patienten dienen, richtet sich im deutschen Gesundheitssystem der Blick auf die Krankenkassen, welche durch ihre Versicherten die Kosten des Systems überwiegend tragen. Bereits im Jahr 2004 hat der Wissenschaftsrat sich für eine stärkere **Beteiligung auch der Krankenkassen** an der Finanzierung versorgungsorientierter klinischer Studien ausgesprochen. |⁶⁵ Er hält eine solche Kassenbeteiligung an den Innovationskosten im Gesundheitssystem nach wie vor für geboten, da es im genuinen Interesse der Krankenkassen liegt, ihren Patientinnen und Patienten eine evidenzbasierte Versorgung entsprechend dem neuesten Stand der Forschung zu ermöglichen. Dies betrifft vor allem solche Bereiche, die aus verschiedenen Gründen für die Industrie nicht von besonderem Interesse sind (bspw. Prävention chronischer Erkrankungen, Behandlung seltener Erkrankungen o. ä.). Die Krankenkassen sollten im Sinne ihrer Beitragszahler darüber hinaus auch ein ökonomisches Interesse an klinischen Studien haben, die ineffektive und kostenintensive Behandlungsoptionen aus ihrem Portfolio entfernen können oder die nötige Evidenz für Effektivität und Effizienz besonders kostenintensiver Therapien liefern. Sie sollten sich daher an den notwendigen Innovationskosten beteiligen und zudem explizite Anreize für eine patienten- und versorgungsorientierte klinische Forschung setzen. Durch eine verlässliche Überprüfung und Evidenzbasierung von Präventions-, Therapie-, und Diagnoseoptionen könnte zudem den häufig beklagten Fehlanreizen im System zugunsten medizinisch unnötiger (und unnötig kostenintensiver) Behandlungen entgegengewirkt werden. Der Wissenschaftsrat geht davon aus, dass das Einsparpotential einer effizienteren Versorgung, die durch entsprechende klinische Studien befördert werden kann, ungleich höher sein wird als die dafür durch die Kassen – und damit die Beitragszahler – aufzuwendenden Kosten. Er weist darauf hin, dass im Jahr 2017 die Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenkassen bei rund 230 Mrd. Euro lagen, und dass eine finanzielle Beteiligung an klinischen Studien im Umfang von beispielsweise lediglich einer Promille dieser Summe – 230 Mio. Euro p. a. – seiner Auffassung nach bereits erhebliche Effizienzgewinne erzeugen könnte.

| ⁶⁵ Wissenschaftsrat: Empfehlungen zu forschungs- und lehrförderlichen Strukturen in der Universitätsmedizin, Köln 2004, S. 84. Ebd. wird weiter ausgeführt: „Der Wissenschaftsrat hält es für erforderlich, die Finanzierung nach verschiedenen Typen klinischer Studien auszurichten. So sollte die Kostenübernahme bei a) Studien zur Arzneimittelzulassung durch die Industrie, b) wissenschaftsgetriebenen Forschungsstudien über die Wissenschaft, Bund und Länder oder die DFG, der jeweilige Versorgungsanteil über die Krankenkassen, c) versorgungsorientierten Studien über die Selbstverwaltungsorgane, Kostenträger im Gesundheitswesen oder die Klinika selbst, d) Analysen zum Gesundheitssystem über die Gesundheitsbehörden, über das BMGS [= heutiges BMG], die Ressortforschung erfolgen.“

Der Wissenschaftsrat ist sich bewusst, dass eine stärkere Beteiligung der Krankenkassen an der Förderung und Unterstützung klinischer Studien derzeit rechtlich eng limitiert ist. Diese Limitationen, den insgesamt restriktiven rechtlichen Rahmen, sieht er indes kritisch, zumal in wichtigen und im Feld klinischer Studien erfolgreichen Referenzländern wie Großbritannien ein Zusammenwirken von Wissenschafts- und Gesundheitsseite bei der Unterstützung klinischer Studien selbstverständlich ist. Mittel- bis langfristig empfiehlt der Wissenschaftsrat daher Bund und Ländern, auf eine **Anpassung des rechtlichen Rahmens hinzuwirken**, damit im Interesse der Patientinnen und Patienten und eines ebenso effizienten wie effektiven Mitteleinsatzes der Krankenkassen diese künftig stärker als bislang an der Finanzierung entsprechender klinischer Studien, die bspw. die nötige Evidenz für die Wirksamkeit sehr kostenintensiver Therapien herstellen, mitwirken können.

In einer kurzfristigen Perspektive sollten folgende Empfehlungen umgesetzt werden:

_ Mit dem **Innovationsfonds** wurde bereits eine Möglichkeit für eine stärkere Beteiligung der Krankenkassen an der Förderung von Forschung geschaffen. Der Wissenschaftsrat empfiehlt, den Innovationsfonds **in Ergänzung** zu den oben empfohlenen neuen Fördermaßnahmen **intensiver auch für die Förderung versorgungsrelevanter, praxisverändernder klinischer Studien zu nutzen**. Damit die Förderung über den Innovationsfonds auch innerhalb der *scientific community* breit akzeptiert und entsprechend genutzt wird, empfiehlt der Wissenschaftsrat eine **stärkere Beteiligung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus klinischen Fächern** an der Entwicklung der Auswahlkriterien sowie insgesamt eine **Stärkung der Wissenschaftlichkeit** im Auswahlverfahren des Innovationsfonds über den G-BA. |⁶⁶

_ Der Wissenschaftsrat empfiehlt den Krankenkassen ergänzend, die bereits bestehenden **Möglichkeiten der Unterstützung klinischer Studien im einzel- wie auch kollektivvertraglichen Rahmen breiter als bislang auszuschöpfen**. Dazu gehört auch eine bessere Information aller durchführenden Berufsgruppen über die bestehenden Fördermöglichkeiten sowie ggf. gezielte Adressierung der klinischen Forscherinnen und Forscher der Hochschulen. Insbesondere gehört dazu aber, dass die Krankenkassen deutlich häufiger als bislang üblich entsprechend § 137e SGB V die **Kosten für die Erprobung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in klinischen Studien**

|⁶⁶ Der Wissenschaftsrat erinnert hiermit an seine Empfehlungen zur Stärkung der Repräsentation der Universitätsmedizin als systemrelevanter Akteur im Gesundheitssystem und bekräftigt seine Empfehlung, Möglichkeiten einer angemessenen Vertretung der Universitätsmedizin im System der Selbstverwaltung zu prüfen. Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016, S. 67 und Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der ambulanten Universitätsmedizin in Deutschland, Köln 2010, S. 58f.

übernehmen sollten. Solche neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden kommen besonders in der innovativen Universitätsmedizin zur Anwendung und werden derzeit – aus verschiedenen, für den Wissenschaftsrat nicht eindeutigen Gründen – noch deutlich zu selten in entsprechenden klinischen Studien wissenschaftlich evaluiert und damit evidenzbasiert.

Intensivere und effizientere Zusammenarbeit mit der Industrie

Der Wissenschaftsrat sieht die Industrie als **wichtigen und notwendigen Kooperationspartner im Translationsprozess**. Er sieht in der Zusammenarbeit von medizintechnischer und Pharmaindustrie mit der universitären Wissenschaft noch zahlreiche ungenutzte Potentiale, und geht überdies davon aus, dass es im beiderseitigen Interesse ist, wenn Industrie und Wissenschaft künftig enger und vor allem partnerschaftlich und effizient kooperieren. Diese Intention adressieren die nachstehenden Empfehlungen:

- _ Der Wissenschaftsrat würde es begrüßen, wenn die Industrie künftig verstärkt als Förderer auch solcher Studien wirkte, die aus der Wissenschaft generiert wurden, d. h. wenn die **Industrie stärker als bislang nichtkommerzielle klinische Studien (mit-)fördern** würde, etwa indem sie die Prüfpräparate kostenfrei zur Verfügung stellt. Dies gilt vor allem für solche Studien, die etwa aus Kostengründen über öffentliche Mittel allein nicht durchgeführt werden können. Bei einer Unterstützung wissenschaftsgetriebener Studien durch die Industrie sollten die IP- und Veröffentlichungsrechte klar und transparent geregelt sein. Dabei müssen die Interessen der Wissenschaftsseite angemessen berücksichtigt werden.
- _ Eine intensivere Zusammenarbeit sollte überdies über gemeinsame **Kooperationsplattformen** von Industrie und (universitärer) Wissenschaft unterstützt werden. |⁶⁷
- _ Der Wissenschaftsrat empfiehlt besonders den kleinen und mittleren Unternehmen der **medizintechnischen Industrie eine engere Verbindung zur universitären klinischen Forschung** zu etablieren und den nötigen Informations- und Erfahrungsaustausch anzustoßen, um den künftig steigenden Anforderungen an klinische Studien nach EU-MDR genügen zu können: Diese Verordnung wird zu einem erkennbar größeren Bedarf an evidenzbasierten Wirkungsnachweisen und qualitätsgesicherten klinischen Daten führen. Vor allem kleineren und mittleren Unternehmen der medizintechnischen Industrie und Biotechnologie-Start-Ups empfiehlt der Wissenschaftsrat, **frühzeitig mit der Wissenschaft zu kooperieren** (bereits in Studien der Phasen I und

|⁶⁷ Siehe dazu auch Wissenschaftsrat: Wissens- und Technologietransfer als Gegenstand institutioneller Strategien. Positionspapier, Köln 2016, S. 40ff. sowie Wissenschaftsrat: Empfehlungen zu Public Private Partnerships (PPP) in der universitätsmedizinischen Forschung (Drs. 7695-07), Berlin 2007, S. 19.

II), um von der Expertise besonders der Universitätsmedizin in der Konzipierung und Durchführung klinischer Studien zu profitieren und den frühzeitigen Austausch von Forschungsideen zu befördern. Denkbar wäre dafür die Etablierung und Nutzung geeigneter Kooperationsplattformen (s. o.). |⁶⁸ Als Nebeneffekt dieser intensivierten Zusammenarbeit verspricht sich der Wissenschaftsrat zusätzlich eine **Zunahme nichtkommerzieller klinischer Studien im Bereich der Medizintechnik**, deren Förderung wiederum in den einschlägigen Programmen von DFG und BMBF möglich sein sollte. Einen guten Anknüpfungspunkt hierfür bietet das Fachprogramm Medizintechnik des BMBF.

- _ Eine engere Zusammenarbeit von Industrie und Universitäten im Feld klinischer Studien erfordert eine **Professionalisierung mit Blick auf Vertragsverhandlungen und administrative Begleitung** klinischer Studien. Dies betrifft vor allem das *Intellectual Property* (IP) Management. Dafür empfiehlt der Wissenschaftsrat, die Kompetenz aus Universitätsverwaltung oder Verwaltungen der Universitätsklinik bei der Aushandlung von Verträgen mit der Industrie zu nutzen bzw. ggf. auszubauen. Dies entspricht dem Grundverständnis des Wissenschaftsrates, dass klinische Studien in gemeinsamer Verantwortung von Universität und Universitätsklinikum liegen. Die Ausgestaltung der Zusammenarbeit zwischen Universität und Klinikum muss dabei dem jeweiligen Organisationsmodell angemessen sein. Der Wissenschaftsrat empfiehlt unabhängig vom Organisationsmodell zentrale Strukturen und klare Prozesse, die alle beteiligten Einrichtungen zusammenführen („Ein Standort, ein Verfahren und ein Vertrag“). Die Universitäten sind aufgefordert, durch ein koordiniertes Vorgehen die Verhandlungen für alle Beteiligten einfacher und nachvollziehbarer zu gestalten.
- _ Besonders solchen Standorten, deren Profil auf die Durchführung klinischer Studien im Rahmen der klinischen Forschung ausgerichtet ist, empfiehlt der Wissenschaftsrat, die Zusammenarbeit mit der Industrie aktiv voranzutreiben. Dies kann bspw. im Rahmen von **Joint Ventures** oder **eigens etablierten Kooperationsplattformen** (s. o.) erfolgen, die neben einem Wissensaustausch und einer engen Zusammenarbeit bspw. auch einen regelmäßigen Austausch von Personal ermöglichen.
- _ Der Wissenschaftsrat empfiehlt den entsprechend profilierten Standorten, die Grundsätze der Zusammenarbeit mit der Industrie als Teil ihrer übergeordneten Strategie bzw. ihres Konzepts für klinische Studien zu verankern,

|⁶⁸ Als möglicher Anknüpfungspunkt für solche Plattformen im Bereich der Medizintechnik zu nennen seien hier einige Vorhaben aus der BMBF-Förderrichtlinie „Aufbau von Industrie-in-Klinik-Plattformen zur Entwicklung innovativer Medizinprodukte“ (<https://www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung-941.html>, zuletzt abgerufen am 25.09.2018), zu der evtl. 2019 eine weitere Förderrunde gestartet werden soll.

idealiter im Rahmen einer **weiter gefassten Translationsstrategie**, in die klinische Studien eingeordnet sind.

- _ Im Sinne einer weiteren Erleichterung der Zusammenarbeit empfiehlt der Wissenschaftsrat die Entwicklung und Nutzung von **Musterverträgen im Baukasten-Prinzip mit Standardklauseln** u. a. für IP-Rechte; dies sollte durch den Medizinischen Fakultätentag vorangetrieben werden. Er begrüßt entsprechende Aktivitäten von Hochschulmedizin e. V., KKS-Netzwerk und vfa. Ergänzend empfiehlt er die Einrichtung einer oder mehrerer **Beratungsstellen für die Vertragsverhandlung und -gestaltung**: Denkbar wäre hierfür die Nutzung der unten, Abschnitt B.II.3, empfohlenen *Clinical Trial Units*, die sich untereinander vernetzen sollen und gemeinsam solche Beratungsstellen führen könnten. Der Wissenschaftsrat geht überdies davon aus, dass diese Infrastrukturen eine Professionalisierung auch in der Vertragsverhandlung und -verwaltung unterstützen werden (s. Abschnitt B.II).
- _ Der Wissenschaftsrat spricht sich nachdrücklich für eine kostendeckende Finanzierung von sowohl öffentlich als auch kommerziell geförderten Studien aus. Das schließt die **Finanzierung der indirekten Kosten oder Overhead-Kosten** explizit ein. Nach EU-Beihilferecht sind die Universitäten verpflichtet, diese Kosten bei Förderung durch die Industrie nicht pauschal zu veranschlagen, sondern detailliert auszuweisen. Wichtig ist also die Differenzierung und entsprechende Einordnung, ob es sich bei einer klinischen Studie um eine kommerzielle oder eine nichtkommerzielle Studie handelt; dieser Einordnungsbedarf betrifft auch nichtkommerzielle multizentrische Studien, bei denen Mittel von einem Standort an einen anderen weitergeleitet werden. |⁶⁹ Hilfreich könnte ein anwendungsorientierter Leistungskatalog mit Kostenkorridoren sein, der aus Sicht des Wissenschaftsrates für die Kostenschätzungen der relevanten einzelnen Positionen für öffentlich geförderte Studien genutzt werden sollte. |⁷⁰

|⁶⁹ Eine mit Kriterien unterlegte Differenzierung in wirtschaftliche, nicht-wirtschaftliche und hoheitliche klinische Studien hat die Universität zu Köln vorgenommen, s. Anhang, C.I.2.

|⁷⁰ Ein erster, noch anwendungsorientiert weiter zu entwickelnder Schritt sind die von vfa, MFT, VUD und dem KKS-Netzwerk ausgearbeiteten Gemeinsamen Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum vom Oktober 2017, siehe: KKS-Netzwerk, Deutsche Hochschulmedizin e. V., vfa: Gemeinsame Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum, 12. Oktober 2017.

II.1 Analyse der professionellen Infrastrukturen für klinische Studien

Für die effiziente und regelkonforme Beantragung, Finanzierung und Durchführung klinischer Studien sind professionelle unterstützende Infrastrukturen essentiell, d. h. neben erfahrener Personal mit ausgewiesener Expertise auch klinische Infrastrukturen und Ressourcen. Solche professionellen Infrastrukturen schaffen überhaupt erst die Grundlage und sind somit notwendige Voraussetzung für die Durchführung klinischer Studien.

Dieser Bedarf wird in Deutschland in verschiedenen in den letzten zehn bis 20 Jahren **von der öffentlichen Hand geschaffenen Strukturen zur Unterstützung klinischer Studien** zumindest teilweise adressiert. Zu nennen sind insbesondere die Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS), die Klinischen Studienzentren, die Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren (IFB), verschiedene Strukturen bei den DZG, das KKS-Netzwerk, die krankheitsbezogenen Kompetenznetze sowie spezifische Netzwerke zur fachbezogenen Unterstützung klinischer Studien: das „Pädiatrische Netzwerk zur Arzneimittelentwicklung und -prüfung bei Kindern und Jugendlichen an KKS“ (PAED-Net) und das „Studiennetzwerk Chirurgie“ (CHIR-Net). Eine ausführliche Beschreibung der wichtigsten Infrastrukturen findet sich im Anhang, C.III.

Neben diesen öffentlich geförderten bzw. sich selbst tragenden Strukturen gibt es **privatwirtschaftliche „CROs“**, das sind *Clinical Research Organizations*, die die Durchführung klinischer Studien mit Beratungsleistungen, Personal, Management und Expertise unterstützen. Schließlich bieten auch die zuständigen Bundesoberbehörden, das BfArM sowie das PEI professionelle Unterstützung in Form von **regulatorisch-wissenschaftlicher Beratung** für nichtkommerzielle Antragsteller im Vorfeld der Beantragung einer klinischen Studie an. Diese Beratungsleistungen sind insbesondere für Projekte relevant, die aus der universitären Forschung heraus entwickelt werden (s. Anhang, C.III.12).

Die verschiedenen Register für klinische Studien ermöglichen eine Orientierung für Forscherinnen und Forscher sowie für Patientinnen und Patienten darüber, welche Studien zu welchen Themen durchgeführt werden oder wurden (s. Anhang, C.III.11). Neben dem Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) auf nationaler Ebene sind das EU-CTR auf europäischer Ebene und ClinicalTrials.gov in den USA bzw. die *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der *World Health Organization* auf internationaler Ebene als die wichtigsten Register zu nennen.

Der Wissenschaftsrat begrüßt ausdrücklich die Leistungen der bestehenden Infrastrukturen vor allem für wissenschaftsgetriebene klinische Studien. Er würdigt ihre zentrale Bedeutung insbesondere in der Bereitstellung professionellen Studienpersonals und der Vorhaltung und Vermittlung der nötigen Ex-

expertise für die ebenso effiziente wie regelkonforme Antragstellung und Durchführung klinischer Studien. Ebenso würdigt er die Koordinationsleistungen der Infrastrukturen über Einrichtungs- und Fächergrenzen hinweg. Er geht davon aus, dass diese wesentlich dazu beigetragen haben, die Situation klinischer Studien in Deutschland zu verbessern. Gleichwohl besteht offenbar weiterhin Optimierungsbedarf hinsichtlich einer professionellen Antragstellung und – auch leitenden – Durchführung insbesondere aufwendiger nichtkommerzieller klinischer Studien, zumal angesichts zunehmender Komplexität der klinischen Studien und der hohen Anforderungen an ihre Regulierung.

II.2 Handlungsbedarf

Mängel sieht der Wissenschaftsrat weniger mit Blick auf das breite Leistungsspektrum und die Vielfalt der professionellen Infrastrukturen für klinische Studien, als vielmehr in ihrer Effektivität und dauerhaften Verfügbarkeit. Kritisch sieht der Wissenschaftsrat daher vor allem folgende Punkte:

- _ **Nicht jeder Standort, der klinische Studien durchführt, kann regelhaft auf eine unterstützende professionelle Infrastruktur zurückgreifen.** Dies liegt teilweise daran, dass sich aufgrund fehlender kritischer Masse an klinischen Studien die Etablierung einer solchen Infrastruktur für klinische Studien an einzelnen Standorten nicht lohnt, teilweise an fehlenden Mitteln, teilweise an fehlender Nachhaltigkeit der einmal aufgebauten Strukturen.
- _ **Infrastrukturen für klinische Studien verfügen meist nicht über die notwendige solide Finanzierung,** um kontinuierlich ihre Expertise aufzubauen, eine nachhaltige Wirkung entfalten und eine dauerhaft qualitativ hochwertige Leistung erbringen zu können.
- _ **Bestehende professionelle Infrastrukturen sind überdies oftmals tendenziell nicht angemessen personell und finanziell ausgestattet** für die Unterstützung und Begleitung **sehr aufwendiger klinischer Studien.**
- _ **Die Qualität und Effektivität der vorhandenen Infrastrukturen,** insbesondere der KKS, variiert. Viele KKS bieten überzeugende Unterstützungsleistungen in effektiver und effizienter Weise; die Erfolgsfaktoren, die die Qualität einer Infrastruktur für klinische Studien bzw. konkret eines KKS maßgeblich beeinflussen (bspw. Governance, Personal, Finanzierung, Vernetzung, spezifische Standortfaktoren etc.) sind allerdings nicht klar identifizierbar.
- _ Neben den genannten klinischen Infrastrukturen ist auch ein **Mangel an GMP-Facilities** in der Universitätsmedizin zu konstatieren, obwohl diese Infrastrukturen zur Herstellung eigener Prüfpräparate gerade für die Durchführung wissenschaftsgetriebener früher klinischer Studien und für die Überwindung der frühen *translational gap* essentiell sind.

- _ Die Durchführung klinischer Studien erfordert die **systematische und auch strukturelle Einbindung qualifizierten Personals** aus unterschiedlichen Bereichen; dieser Bedarf ist nicht überall und auf allen Ebenen gut abgedeckt: Das betrifft
 - _ das **ärztlich tätige wissenschaftliche Personal**, welches stark durch Versorgungsaufgaben beansprucht ist und dem geschützte Zeiten für Forschungstätigkeiten fehlen sowie
 - _ das **nicht-ärztlich tätige wissenschaftliche Personal**, |⁷¹ wozu die **Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften** einschließlich neuer Gesundheitsdisziplinen sowie Vertreterinnen und Vertreter der **klinisch-theoretischen Fächer** (z. B. Pathologie, Pharmakologie, Mikrobiologie) ebenso gehören wie Vertreterinnen und Vertreter aus den **Querschnittsbereichen** (wie Epidemiologie, Biostatistik, medizinische Informatik). Weiterer Bedarf besteht an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die patientenorientierte Forschung betreiben, ohne den Gesundheitswissenschaften zugeordnet zu sein, z. B. aus den **Naturwissenschaften, Ingenieurwissenschaften, der Psychologie** oder der **Soziologie**;
 - _ weiter besteht ein hoher Bedarf an **qualifiziertem sogenannten „unterstützenden“ Personal**, insbesondere **Studienassistentinnen bzw. Studienassistenten** (auch *Study Nurses* genannt): |⁷² Bislang verfügen nicht alle Standorte, die klinische Studien durchführen, kontinuierlich über solches Personal, das für die Durchführung klinischer Studien wichtige inhaltlich-konzeptionelle wie administrative und praktische Aufgaben übernimmt. Neben fehlenden Stellen gibt es für dieses Personal kein einheitliches **Qualifizierungsangebot**. Ein weiteres Hindernis für die Gewinnung von entsprechend qualifiziertem Personal ist, dass eine angemessene tarifrechtliche Einordnung akademisch qualifizierter Pflegekräfte in den Tarifverträgen der Länder zwar vorgesehen ist, aber nicht konsequent umgesetzt wird.
- _ Die **Überwindung der disziplinären Brüche und die Gestaltung der Übergänge zwischen den Fächern** werden gegenwärtig nicht hinreichend struk-

|⁷¹ Das nicht-ärztliche wissenschaftliche Personal wird häufig auch als „*Medical Scientists*“ bezeichnet und als Pendant zu den „*Clinician Scientists*“, den ärztlich tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, verwendet. Eine genauere Definition dieses Begriffs steht indes noch aus.

|⁷² Studienassistentinnen und -assistenten bzw. *Study Nurses* sind auf klinische Studien spezialisierte, erfahrene Pflegefachkräfte. Sie sind die zentrale Schnittstelle zwischen Patientinnen und Patienten, Prüfpfärz-tinnen und -ärzten, den beteiligten Unternehmen, Studienmonitoren und den Projektleiterinnen bzw. -leitern, sie bereiten die Anträge vor (inkl. Stand der Wissenschaft, Studienziel, Studiendesign, Art der Behandlung, Kriterien der Patientenrekrutierung, Messwerte, Visitenplanung), sie bearbeiten Vertragsangelegenheiten und erstellen Kostenkalkulationen, sie sind wesentlich mitverantwortlich für die Einhaltung guter klinischer Praxis (GCP-Richtlinien), führen die Prüfprotokolle und verwalten die Prüfarztordner, erheben Daten, sind wichtige Ansprechpersonen für die Patientinnen und Patienten und deren Angehörige.

turell oder personell adressiert: Nicht-klinische Fächer haben oftmals nur unzureichenden institutionell gesicherten Zugang zu klinischen Unterstützungsinfrastrukturen und sind insgesamt oft nicht entsprechend ihrer Expertise in Planung und Durchführung klinischer Studien eingebunden, obwohl klinische Studien auf Expertise aus unterschiedlichen Fächern angewiesen sind und auch aus medizinnahen Fächern initiiert werden. Insbesondere die oftmals mangelnde strukturelle Anbindung der Professuren aus den klinisch-theoretischen Fächern und der Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften an klinische Infrastrukturen ist als kritisch zu bewerten und behindert potentiell innovative Forschungsprogramme.

_ Neben fachübergreifender wissenschaftlicher und professioneller Expertise wissenschaftsunterstützenden Personals mangelt es trotz entsprechender Angebote etwa der Regulierungsbehörden BfArM und PEI oftmals an kontinuierlicher, frühzeitiger und begleitender **Beratung in Fragen der Regulierung**. Die Gründe, warum das bestehende Beratungsangebot der Regulierungsbehörden nicht breiter angenommen wird, sind unklar.

_ Die für unterschiedliche Studienarten **uneinheitliche Registrierungspraxis und die Vielzahl vorhandener Register** mit je unterschiedlicher Ausrichtung fördert eher Intransparenz als Übersicht mit Blick auf die durchgeführten klinischen Studien. Weder für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler noch für Patientinnen und Patienten ist somit eine überblicksartige Orientierung möglich.

II.3 Empfehlungen zur Optimierung der Unterstützung für klinische Studien

Professionelle Unterstützung klinischer Studien durch Clinical Trial Units und Specialized Clinical Trial Units

Alle Einrichtungen, die regelmäßig klinische Studien durchführen, sollten **Zugriff auf geeignete und allgemein zugängliche professionelle Infrastrukturen für klinische Studien** (*Clinical Trial Units*, CTUs) haben – entweder auf eine eigene *Unit* oder zumindest auf eine mit anderen Einrichtungen gemeinsam betriebene. Der Wissenschaftsrat sieht in solchen CTUs eine Art „**Basisinfrastruktur für klinische Studien**“. Wesentlich sollten diese CTUs neben Beratungsleistungen und administrativer Unterstützung – so sollten alle Fragen der Vertragsgestaltung bei klinischen Studien über diese Infrastrukturen geklärt werden – das für die Durchführung einer Studie notwendige qualifizierte Personal und die erforderlichen klinischen Infrastrukturen vorhalten.

Der Wissenschaftsrat empfiehlt kleineren universitätsmedizinischen Standorten, die gleichwohl in substantiellem Umfang klinische Studien durchführen, **sich zusammenzuschließen, um gemeinsam die erforderliche kritische Masse an klinischen Studien zu generieren**, die die Vorhaltung einer dann gemeinsam genutzten CTU sinnvoll macht. Alternativ sind kleinere Standorte ohne ei-

genes CTU aufgefordert, sich einem großen Standort mit entsprechenden Infrastrukturen anzuschließen.

Zur Ausgestaltung dieser CTUs gibt der Wissenschaftsrat folgende Empfehlungen:

- _ Eine möglichst breite Nutzbarkeit der Basisinfrastruktur CTU wird am besten durch eine **indikationsoffene Ausgestaltung** erreicht. Der Wissenschaftsrat geht davon aus, dass der Großteil der angebotenen Leistungen – insbesondere die administrative Unterstützung, die Beratungs- und Vertragsgestaltungslösungen sowie wesentliche Infrastrukturen und unterstützendes Personal – keine indikationsbezogene Spezialisierung erfordert. Diese indikationsoffene Nutzbarkeit ist überdies wichtig, damit Einrichtungen auch in Forschungsgebieten jenseits eines ausgewiesenen Forschungsschwerpunkts qualitativ hochwertige klinische Studien mit einem adäquaten Support durchführen können.
- _ Nicht überall werden CTUs neu aufgebaut werden müssen: Vielmehr können und sollten geeignete **bestehende Strukturen für die Etablierung der CTUs genutzt werden** (s. u.). Eine Anknüpfung an die bereits bei den DZG oder anderen Einrichtungen **aufgebauten professionellen Infrastrukturen** für klinische Studien, wie etwa die KKS, sollte geprüft werden, schon um keine Doppelstrukturen aufzubauen; jedoch muss die Anbindung der CTUs an die Versorgung konsequent gewährleistet sein.
- _ Als dauerhafte Infrastrukturen, die vor allem für die Durchführung nicht-kommerzieller Studien essentiell sind, sollten CTUs eine **dauerhaft verlässliche Finanzierung** erhalten: Der Wissenschaftsrat sieht die **Länder und die Universitäten in der Pflicht**, die Mittel für eigene oder gemeinsam betriebene CTUs inklusive unbefristeter Stellen für das Personal bereitzustellen. Die Finanzierung aus den Landesführungsbeträgen muss zwingend dauerhaft angelegt und institutionell abgesichert sein, sie wird aber ergänzt werden können und müssen durch dauerhafte Drittmiteleinahmen. Da klinische Studien eine gemeinsame Aufgabe von Medizinischer Fakultät und Universitätsklinikum sind, sollte nach geeigneten Wegen gesucht werden, die **Universitätsklinika an der Vorhaltung und Finanzierung der CTUs zu beteiligen**. Organisatorisch sollten die CTUs am Universitätsklinikum angesiedelt sein. Nur über eine solche finanzielle und organisatorische Integration der CTUs in die Universitätsklinika wird auch die erforderliche Vorhaltung klinischer Infrastrukturen im Versorgungsalltag zu gewährleisten sein. Eine zusätzliche öffentliche Förderung (etwa über das BMBF) ist aus Sicht des Wissenschaftsrates hingegen für diese Basisinfrastruktur nicht erforderlich und auch nicht begründbar: Er sieht die Länder in der Pflicht, solche grundlegenden Infrastrukturen über die Landesführungsbeträge bereitzustellen.

- _ CTUs sollten **allen an klinischen Studien beteiligten Fächern zugänglich** sein. Dies betrifft neben den einschlägigen medizinischen natur- bzw. lebenswissenschaftlichen Fächern insbesondere auch klinisch-theoretische Fächer sowie die Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaft.
- _ Für alle CTUs sollten hohe und einheitliche Maßstäbe und Verfahren der **Qualitätssicherung** entwickelt und implementiert werden.
- _ Der Wissenschaftsrat empfiehlt den CTUs tragenden Universitäten zu prüfen, ob eine **gemeinsame Dachstruktur oder gemeinsame Plattform** der CTUs sinnvoll sein könnte, um gemeinsame Standards der Qualitätssicherung zu etablieren, aber auch um den notwendigen Austausch und die Vernetzung zwischen den CTUs zu unterstützen.

Standorte, die einen **ausgewiesenen profilbildenden Schwerpunkt in klinischen Studien in einem oder mehreren Indikationsgebieten** haben oder entwickeln wollen, werden über die Vorhaltung einer Basisinfrastruktur für klinische Studien hinaus ein **zusätzlichen Bedarf an Infrastrukturen** entwickeln, um klinische Studien auf internationalem Spitzenniveau zu ermöglichen. Der Wissenschaftsrat erwartet von diesen Standorten und empfiehlt ihnen folgendes:

- _ Aufgrund ihrer spezifischen Profilbildung und indikationsbezogenen Spezialisierung benötigen diese Standorte **indikationsspezifische Infrastrukturen für klinische Studien in ihren jeweiligen Forschungsschwerpunkten** und sollten diese folglich etablieren, sogenannte „*Specialized Clinical Trial Units*“ (SCTUs). |⁷³ Da solche SCTUs einen starken Bezug zum Forschungsprofil der Einrichtungen haben werden, sollten sie indikationsbezogen ausgestaltet sein und damit auch indikationsspezifische Leistungen bringen. Ebenso wie die CTUs sollten sie als klinische Infrastrukturen organisatorisch eng an die Universitätsklinik angebinden sein.
- _ Das über die CTUs hinausgehende indikationsspezifische Leistungsspektrum der empfohlenen *Specialized Clinical Trial Units*, zu dem u. a. auch die Einrichtung attraktiver Zielpositionen für spezialisiertes wissenschaftliches Personal für klinische Studien sowie Aus-, Fort- und Weiterbildungsprogramme für professionelles unterstützendes Personal gehören sollten, erfordert einen höheren Finanzierungsaufwand, der aus Sicht des Wissenschaftsrates nicht überall aus den vorhandenen Mitteln der Standorte abgedeckt werden kann. Er empfiehlt daher dem BMBF, **am Aufbau solcher Strukturen anzusetzen. Basis sollte ein wettbewerbliches Förderverfahren sein.**

|⁷³ Ein Beispiel für eine solche indikationsbezogene spezialisierte Infrastruktur ist das Centre Gustave Roussy in Frankreich.

- _ Diese Standorte sollten klinische Studien in ein **übergreifendes, strategisches Translationskonzept** eingebettet haben und die dafür notwendigen außer- und inneruniversitären Partner (inkl. Industrie) im Sinne einer institutionen- wie fächerübergreifenden und interdisziplinären Zusammenarbeit zusammenführen. Dies betrifft eine Bandbreite von medizinischen und nicht-medizinischen Fächern, die der patientenorientierten Forschung zugeordnet werden oder wichtige eigene Kompetenzen in die klinische Forschung einbringen, seien es die Grundlagenforschung, klinisch-theoretische Fächer wie Pathologie, Virologie und Pharmakologie, die Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaft oder andere Fächer mit medizinischen Bezügen wie beispielsweise die Informatik, Psychologie, Ingenieurwissenschaften oder Sozial- und Geisteswissenschaften. |⁷⁴ Dafür ist der **Aufbau fakultäts- und einrichtungsübergreifender Austausch-, Kommunikations- bzw. Kooperationsplattformen oder -foren** erforderlich.
- _ Ebenso erwartet der Wissenschaftsrat von diesen Standorten, dass sie **Förderprogramme für den ärztlich tätigen wissenschaftlichen Nachwuchs** implementieren, um Anreize für eine Betätigung im Feld klinischer Studien zu setzen und Karriereperspektiven im Bereich klinischer Forschung zu bieten. |⁷⁵
- _ Zusätzlich betont der Wissenschaftsrat die Notwendigkeit, nicht ärztlich tätiges wissenschaftliches **Personal aus den angrenzenden Fächern** – insbesondere den klinisch-theoretischen Fächern und der Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaft – systematisch und strukturell in die Konzipierung und Durchführung klinischer Studien einzubeziehen. Die dafür notwendige Überwindung der Fächer- und Fakultätsgrenzen sollte durch die empfohlenen CTUs bzw. SCTUs unterstützt werden, die diesem Personenkreis ebenfalls zur Verfügung stehen sollten, um auch eigene Studien vorantreiben zu können.

Bestehende wie auch neu einzurichtende **professionelle Infrastrukturen für klinische Studien – CTUs ebenso wie SCTUs – sollten sich untereinander vernetzen**, wie etwa im KKS-Netzwerk und im CHIR-Net erfolgreich praktiziert. Dadurch soll der Erfahrungsaustausch intensiviert werden, ein gemein-

|⁷⁴ Vgl. z.B. Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016, S. 54 ff., 79 ff: Der Wissenschaftsrat betont sowohl die fächerübergreifende und themenzentrierte Kooperation innerhalb der Universitätsmedizin im Rahmen von Profildbereichen als auch die produktive Zusammenarbeit der Universitätsmedizin mit weiteren Fakultäten der Lebens- und Ingenieurwissenschaften sowie den Geistes- und Sozialwissenschaften. Vgl. auch Wissenschaftsrat: Perspektiven der Psychologie in Deutschland (Drs. 6825-18), Berlin 2018, S. 55 f. Der Wissenschaftsrat weist auf inhaltliche und strukturelle Vorteile einer interdisziplinären Kooperation hin, z. B. aufgrund der gemeinsamen Nutzung von Forschungsinfrastrukturen oder Expertise zu rechtlichen und ethischen Fragen.

|⁷⁵ DFG: Klinische Studien – Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, Bonn 2018.

sames Verständnis eines qualitativ hohen Niveaus bestmöglicher Unterstützungsleistung etabliert werden, es soll ein größerer Pool an Personal geschaffen werden, und die Patientenrekrutierung soll optimiert werden.

Den Trägern der professionellen Infrastrukturen für klinische Studien empfiehlt der Wissenschaftsrat, diese **regelmäßig zu evaluieren**, um eine gleichmäßig hohe Qualität sicherzustellen. Für eine solche Evaluierung müssen zunächst geeignete Parameter entwickelt und regelhaft erhoben werden.

Umgang mit bestehenden professionellen Infrastrukturen für klinische Studien

Der Wissenschaftsrat empfiehlt, die bereits bestehenden professionellen Infrastrukturen für klinische Studien wo sinnvoll in die neue Struktur der CTUs bzw. SCTUs zu überführen. Diese Struktur bietet die notwendige Nachhaltigkeit in der Finanzierung, die für den langfristigen Aufbau und die kontinuierliche Vorhaltung unterstützender Infrastrukturleistungen und Expertise erforderlich ist. Ob eine solche Überführung sinnvoll ist oder aber Modifikationen der bereits bestehenden Struktur erforderlich sind, ist fallweise auf Basis einer unabhängigen kriteriengeleiteten Evaluation zu entscheiden.

Wichtiger Vorteil der Überführung der bestehenden Strukturen in die künftige CTU-Struktur ist neben der nachhaltigen Finanzierung die einheitliche Nomenklatur, mit der sich stets das gleiche Leistungsportfolio und einheitliche Qualitätsmaßstäbe verbinden.

Entwicklung und Förderung von qualifiziertem Personal

Zentrale Voraussetzung der Durchführung qualitativ hochwertiger klinischer Studien ist die Unterstützung durch **qualifiziertes Personal auf unterschiedlichen Ebenen**. Der Wissenschaftsrat misst daher der Schaffung und Bereitstellung eines Pools qualifizierten Studienpersonals und Integration der notwendigen Personalgruppen aus den unterschiedlichen Bereichen besondere Bedeutung zu.

Das betrifft zum einen **forschende Ärztinnen und Ärzte**: Diese sollten (1) über einschlägige Aus-, Fort- und Weiterbildungsangebote (etwa berufsbegleitende Masterstudiengänge *Clinical Research* o. ä.) sowie (2) über geschützte Forschungszeiten, etwa durch einen Pool an Rotationsstellen und (3) über gezielte Anreize (Förderprogramme, Preise) besser als bisher in klinische Studien eingebunden werden. Der Wissenschaftsrat empfiehlt der Universitätsmedizin insbesondere, dass sie Angebote für geschützte Forschungszeiten und Schulungen für die gezielte Qualifizierung als Studienleiterin oder Studienleiter einrichten und die studierendurchführenden Ärztinnen und Ärzte auch mit Blick auf den Umgang mit den relevanten rechtlichen Regularien unterstützen sollte. Der Wissenschaftsrat empfiehlt überdies der Industrie, gezielte Aus-,

Fort- und Weiterbildungsprogramme für klinische Studien finanziell zu unterstützen. |⁷⁶

Genauso betont der Wissenschaftsrat die Notwendigkeit, das wissenschaftliche Personal der **klinisch-theoretischen Fächer sowie der Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften in die Konzipierung und Durchführung klinischer Studien einzubeziehen**. Mit der noch jungen Entwicklung in der Pflege-, Therapie- und Hebammenwissenschaften einher geht die Notwendigkeit zur Schaffung struktureller Bedingungen zur systematischen Bearbeitung von klinischen Studien. |⁷⁷

Der Wissenschaftsrat spricht sich überdies angesichts des anspruchsvollen Tätigkeitsprofils und der stetig zunehmenden Anforderungen an klinische Studien dafür aus, langfristig eine **einheitliche Qualifizierung von Studienassistentinnen/-assistenten** anzustreben. Die Qualifizierung sollte über entsprechende weiterbildende, ggf. berufsbegleitende Studiengänge oder modulare Weiterbildungsangebote erfolgen. |⁷⁸ Diese entsprechend qualifizierten Studienassistentinnen und -assistenten sollten eine angemessene Vergütung erhalten, wofür eine **entsprechende tarifrechtliche Einordnung** erforderlich ist, die der Wissenschaftsrat für den Tarifvertrag für den öffentlichen Dienst der Länder (TV-L) nach dem Vorbild des Tarifvertrags für den öffentlichen Dienst (TVöD) empfiehlt.

Studienassistentinnen und -assistenten sollten an allen Standorten verfügbar sein, die klinische Studien mit einem hohen Qualitätsanspruch durchführen. Der Wissenschaftsrat empfiehlt den Standorten hierfür die **Einrichtung eines gemeinsamen Pools von Studienassistentinnen und -assistenten**, auf den die gesamte Universitätsmedizin zurückgreifen kann. Die Studienassistentinnen und -assistenten sollten durch die jeweils begleiteten klinischen Studien gegenfinanziert werden, der „Pool“ sollte aber über **unbefristete Stellen** eine kontinuierliche Vorhaltung erfahrenen Personals ermöglichen. |⁷⁹ Der Wissenschaftsrat empfiehlt, diesen Pool als Teil der empfohlenen Basisinfrastrukturen CTUs einzurichten.

|⁷⁶ DFG: Klinische Studien – Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, Bonn 2018.

|⁷⁷ Vgl. auch Wissenschaftsrat: Empfehlungen zu hochschulischen Qualifikationen für das Gesundheitswesen, Köln 2012, S. 98.

|⁷⁸ Vgl. auch Wissenschaftsrat: Empfehlungen zu hochschulischen Qualifikationen für das Gesundheitswesen, Köln 2012, S. 87: „Ferner sollten Studienangebote entwickelt werden, die für ausgebildete, erfahrene Kräfte attraktive Möglichkeiten zur akademischen Weiterbildung für spezialisierte patientenorientierte Aufgaben sowie für Tätigkeiten in der Lehre und im Gesundheitsmanagement eröffnen.“

|⁷⁹ Beispiele für solche Pool-Lösungen bestehen etwa am Uniklinikum Bonn, Uniklinikum Aachen und am Uniklinikum Freiburg.

Der Wissenschaftsrat empfiehlt für die Unterstützung der Durchführung früher wissenschaftsgetriebener klinischer Studien die Sicherung des Zugangs der Universitätsmedizin zu **Infrastrukturen für die qualitätsgesicherte Herstellung eigener Prüfpräparate** (sog. *GMP-Facilities*). Aufgrund der hohen damit verbundenen Kosten können und müssen diese nicht an jedem universitätsmedizinischen Standort vorgehalten werden, die Universitäten sind aber gefordert, sich um einen gesicherten Zugang zu einer solchen Infrastruktur zu bemühen.

Etablierung geeigneter IT-Strukturen

Eine wesentliche Infrastruktur für klinische Studien sind geeignete IT-Strukturen. Diese werden in vorliegendem Papier nicht näher behandelt, da sich derzeit die im Rahmen der Initiative Medizininformatik des BMBF neu gegründeten Konsortien |⁸⁰ dieses Themas umfassend annehmen, vor allem durch die Etablierung von Datenintegrationszentren. Die Zentren sollen beispielhaft demonstrieren, wie Daten, Informationen und Wissen aus Krankenversorgung, klinischer und biomedizinischer Forschung über die Grenzen von Standorten hinweg verknüpft werden können. Der Wissenschaftsrat erwartet hiervon substantielle Verbesserungen im Bereich medizinischer Informationsinfrastrukturen auch speziell für klinische Studien und möchte den Ergebnissen nicht vorgreifen. |⁸¹

Verbesserung der Registrierung klinischer Studien

Der Wissenschaftsrat hält ausdrücklich den weiteren Ausbau und die **Harmonisierung der Register** für klinische Studien für erforderlich, mit einheitlichen und breit gefassten Definitionen klinischer Studien, die auch Heilversuche und Studien mit kleinen Fallzahlen einschließen sollten. |⁸² Insbesondere eine **verbesserte Registrierungspraxis** über Phasen und Studientypen hinweg ist äußerst wünschenswert, um die Entwicklung klinischer Studien in Deutschland im internationalen Vergleich künftig auf gesicherter Datengrundlage weiterverfolgen zu können. Besonders wichtig erscheint dem Wissenschaftsrat eine einheitliche Registrierung und Dokumentation aller in Deutschland durchgeführten klinischen Studien, d. h. auch solcher Studien, die nicht der

|⁸⁰ <https://www.bmbf.de/de/medizininformatik-3342.html>, zuletzt abgerufen am 14.01.2018.

|⁸¹ Vgl. zu IT-Infrastrukturen in der klinischen Forschung und deren Vernetzung auch Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, Köln 2017, S. 76 ff.

|⁸² DFG: Klinische Studien – Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, Bonn 2018.

Regulierung durch GCP-Verordnung bzw. EU-Verordnung Nr. 536/2014 unterliegen. Der Wissenschaftsrat appelliert daher an die Hochschulen, unabhängig von den je nach Studienart (und Risiko) unterschiedlichen Registrierungs-pflichten, sämtliche klinische Studien in einem öffentlich zugänglichen, WHO-kompatiblen Register einzutragen.

Für eine erfolgreiche Patientenrekrutierung und -information ist auch die Verfügbarkeit der wesentlichen Informationen in deutscher Sprache wünschenswert. Deutschland stellt mit dem DRKS ein eigenes Register in deutscher Sprache bereit. Der Wissenschaftsrat begrüßt diesen Service für deutschsprachige Patientinnen und Patienten.

Einführung einer projektbegleitenden Beratung in Regulierungsfragen

Zur Stärkung der wissenschaftsgetriebenen klinischen Studien ist **eine intensive projektbegleitende Beratung** notwendig. Dies kann in Form einer intensiven regulatorisch-wissenschaftlichen Beratung der zuständigen Arzneimittel-Bundesoberbehörde, PEI bzw. BfArM erfolgen, aber auch in Form einer Beratung durch die mit den kommerziellen Arzneimittel-, IVD- oder Medizinprodukt-Entwicklungen vertrauten Expertinnen und Experten. |⁸³

Der Wissenschaftsrat empfiehlt eine weitergehende, strukturierte Einbeziehung regulatorischer Expertise im Sinne einer begleitenden Beratung bei der Förderung klinischer Studien in der Breite. Er geht davon aus, dass dies zu einer Qualitätsverbesserung bei der Planung und Durchführung der Studien führen wird, und dass die Aussicht auf Genehmigung eines Antrags steigt.

B.III ZUR PATIENTENORIENTIERUNG KLINISCHER STUDIEN

III.1 Analyse zur Patientenorientierung klinischer Studien

In der Entwicklung und Konzeption von klinischen Studien wird zunehmend das Potential anerkannt, welches das spezifische Erfahrungswissen und die spezifische Sichtweise der Patientinnen und Patienten darstellt: International richtet sich der Blick seit einiger Zeit und im Zuge der Entwicklung der evidenzbasierten Medizin verstärkt auf Interessen und Werte der Patientinnen und Patienten. Im Fokus stehen zunehmend sogenannte ***patient outcomes***, die gemeinsam mit Patientinnen und Patienten erarbeitet werden, bspw. in Bezug auf therapeutische Lücken, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Lebensdauer, Pa-

|⁸³ Dieser Einsicht folgend wurde beispielsweise mit Hilfe des PEI im DZIF eine „*Product Development Unit*“ (PDU) mit dem beim PEI angesiedelten „*Office for Scientific Regulatory Advice*“ (OSRA) und dem beim HZI-Braunschweig angesiedelten „*Translational Product Management Office*“ (TPMO) unter Koordination des PEI aufgebaut.

tientenzufriedenheit und Progressionsfreiheit. Vereinfacht gesagt wird in einer klinischen Studie nicht mehr nur die Frage gestellt, ob eine Therapie überhaupt wirksam ist, sondern auch, wie gut sie aus Sicht einer Patientin und eines Patienten verträglich ist, nicht nur, wie weit sie das Leben verlängert, sondern auch ob sie ein lebenswertes Leben ermöglicht, etc. In der Regel erfolgt die aktive Einbindung der Patientinnen und Patienten dabei über **Patientenorganisationen bzw. -vertretungen**.

III.2 Handlungsbedarf

In Deutschland ist die Einbeziehung der Patientenorganisationen bereits bei der Entwicklung und Konzeption klinischer Studien im internationalen Vergleich aus verschiedenen Gründen noch nicht gut verankert. |⁸⁴

III.3 Empfehlungen zur Patientenorientierung

Der Wissenschaftsrat sieht neben der oben bereits adressierten Notwendigkeit eines Förderformats für patientenbezogene klinische Studien insbesondere das Desiderat, Patientinnen und Patienten konsequent und systematisch in die Entwicklung und Durchführung klinischer Studien einzubinden und so die spezifische Patientensicht für klinische Studien nutzbar zu machen. Um dies zu erreichen, empfiehlt der Wissenschaftsrat die folgenden Maßnahmen:

- _ **Frühzeitige Einbindung der Patientenorganisationen bzw. -vertretungen:** Wissenschaft und Industrie sollten die systematische Einbindung von Patientenvertretungen in der Konzeption, der Definition der Endpunkte, der Entwicklung des Studiendesigns und der Durchführung der Studien stärker ausbauen und institutionalisieren. Der Wissenschaftsrat begrüßt in diesem Sinne, dass die Förderung klinischer Studien durch das BMBF bereits verpflichtend die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. deren Vertretungen vorsieht. Dies sollte auch für das oben empfohlene, neue patientenorientierte Förderformat selbstverständlich sein (s. oben, B.I.3).
- _ **Förderung wissenschaftlicher Kompetenzen der Patientenvertreterinnen und -vertreter:** Die Einbindung der Patientenvertretungen in Studienplanung und -durchführung im Sinne kollaborativer Forschung setzt eine gemeinsame Sprache und ein Grundverständnis wissenschaftlicher Methoden seitens der Patientenvertretungen voraus. Weiterbildungsprogramme für Patienten-

|⁸⁴ Im Gegensatz zur Phase der Konzeption und Entwicklung klinischer Studien ist im Bereich der Bewertung von klinischen Studien und bei der Entscheidungsfindung im Hinblick auf die Kostenübernahme der Leistungen durch die GKV die Patientenbeteiligung bereits sehr gut verankert (z.B. Mitberatungs- und Antragsrecht im G-BA, ebenso im Innovationsausschuss).

vertreterinnen und -vertreter sind in Deutschland bisher nicht verbreitet. |⁸⁵ Der Wissenschaftsrat empfiehlt den wesentlichen öffentlichen Förderern klinischer Studien, Netzwerke zur Schulung von Patientenvertretungen strukturell und finanziell zu fördern, um ein angemessenes Kompetenzniveau der Patientenvertretungen sicherzustellen und ihre Professionalisierung voranzutreiben.

– **Stärkung der Kommunikationsfähigkeit klinisch Forschender:** Der Ausbildung der Patientenvertretungen steht die Kommunikationskompetenz der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gegenüber. Die Fähigkeit, Fachwissen auch für Laien verständlich auszudrücken und umgekehrt das Wissen der Patientinnen und Patienten in die Studie zu überführen, kann erlernt werden. Hierfür soll bereits im zukünftigen Medizinstudium die Basis gelegt werden. |⁸⁶ Der Wissenschaftsrat unterstützt dieses Anliegen ausdrücklich und sieht die weitere Stärkung der Kommunikationskompetenz für klinische Studien in der Weiterbildung (bspw. im Rahmen von *Clinician Scientist*-Programmen oder im Rahmen von Prüfarztkursen) als kritischen Bestandteil der ärztlichen Portfolios an.

Ergänzend geht der Wissenschaftsrat davon aus, dass das oben empfohlene neue Förderprogramm für aufwendige, dezidiert patienten- und versorgungsbezogene klinische Studien wirkungsvolle Anreize setzen wird, die Zusammenarbeit mit den Patientinnen und Patienten zu befördern und den Stellenwert patientenbezogener Fragestellungen zu erhöhen.

B.IV ZUM REGULATORISCHEN RAHMEN

IV.1 Analyse des regulatorischen Rahmens

Die Durchführung klinischer Studien in Deutschland ist durch verschiedene Gesetze und Verordnungen der Länder, des Bundes und der EU reguliert. Derzeit gelten das **Arzneimittelgesetz** (AMG, letzte Novelle 2017) und das **Medizinproduktegesetz** (MPG, 2010). In den nächsten Jahren werden relevante EU-Verordnungen für die Regulierung klinischer Studien anwendbar sein: Die EU ***Clinical Trials Regulation*** (EU-Verordnung Nr. 536/2014) aus dem Jahr 2014 wird voraussichtlich ab 2019 Anwendung finden. Ab 2020 wird die Übergangsfrist der 2017 in Kraft getretenen EU ***Medical Device Regulation*** (EU-MDR, EU-Verordnung Nr. 745/2017) enden. Zusätzlich ist für klinische Studien, bei de-

|⁸⁵ EUPATI (<https://www.eupati.eu/>) ist ein Portal auf europäischer Ebene, welches Patientinnen und Patienten über den gesamten Arzneimittelentwicklungsprozess sowie die behördlichen Prozesse schult. EUPATI und andere Weiterbildungsformate ohne EU-Unterstützung wie in Großbritannien verbreitet, sind in Deutschland nur rudimentär verankert.

|⁸⁶ Laut Masterplan Medizinstudium 2020.

nen ionisierende Strahlen eingesetzt werden, ein Anzeige- bzw. Genehmigungsverfahren auf Basis **des Strahlenschutzgesetzes (StrlSchG)** vorgesehen, welches Ende 2018 in Kraft tritt. Der für die Durchführung klinischer Studien relevante Umgang mit Patienten- bzw. Gesundheitsdaten wird durch datenschutzrechtliche Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes, der Landesdatenschutzgesetze sowie teilweise einzelner Landeskrankenhausgesetze reguliert; seit Mai 2018 ist die **EU-Datenschutzgrundverordnung** in Kraft, die einen supranationalen Regelungsrahmen vorgibt, der der EU und den EU-Mitgliedstaaten allerdings Gestaltungsspielraum insbesondere in Bezug auf klinische Prüfungen lässt. Details zur Rechtslage bzgl. klinischer Studien s. Anhang, C.IV.

Eine Bewertung des regulatorischen Rahmens und seiner Auswirkungen auf die Praxis ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt dadurch erschwert, dass die wesentlichen Anpassungen infolge der o. g. EU-Verordnungen erst in den nächsten zwei Jahren Anwendung finden werden, zugleich aber eine Bewertung des Status quo angesichts dieser unmittelbar bevorstehenden Änderungen nicht sinnvoll erscheint. Gleiches gilt auf nationaler Ebene für das Anzeige- bzw. Genehmigungsverfahren des Strahlenschutzgesetzes: Gerade hier wird eine deutliche Verbesserung der derzeit als viel zu aufwendig kritisierten strahlenschutzrechtlichen Zusatzgenehmigungen erwartet. Die derzeit laufenden bzw. erst demnächst eintretenden Veränderungen erschweren eine abschließende Beurteilung.

Gleichwohl kann insgesamt mit einer **Erleichterung bei der Genehmigung und Durchführung klinischer Studien gerechnet werden**, bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards im Interesse der Patientinnen und Patienten. Insbesondere führt die Harmonisierung auf europäischer Ebene zu einer Vereinfachung multinationaler bzw. multizentrischer Studien. Eine wesentliche Änderung wird die durch die *EU-Clinical Trial Regulation* geforderte gemeinsame und zeitgleiche Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Studie durch die zuständigen Stellen eines Mitgliedstaates – in Deutschland der zuständigen Bundesoberbehörden und der Ethikkommission – sein („ein Land, ein Votum“). Dies dürfte voraussichtlich zu einer Vereinfachung und vor allem Beschleunigung des Verfahrens führen, an dem bislang teilweise zahlreiche Ethikkommissionen ohne einheitliche Stimme beteiligt sind. Positiv ist außerdem das vorgesehene europaweite Portal, über das künftig Antragstellung, Genehmigung, öffentliche Registrierung, Studienbegleitung sowie die Veröffentlichung der Ergebnisse nach der Auswertung durchgeführt werden sollen. Dadurch werden Vereinheitlichung und Verfahrenssicherheit unterstützt und auch der oben genannten Forderung nach einheitlicher Registrierung entsprochen (s. Abschnitt B.II.3). Positiv bewertet der Wissenschaftsrat überdies die möglichen Erleichterungen in der Regulierung von „minimalinterventionellen klinischen Prüfungen“ nach EU-Verordnung Nr. 536/2014. Gerade diese Prüfungen sind, wie in der Begründung

der Verordnung bereits dargelegt, „oft von grundlegender Bedeutung für die Bewertung von Standardbehandlungen und -diagnosen, und dienen der Optimierung der Arzneimittelanwendung und tragen so zu einem hohen Gesundheitsschutzniveau bei.“^{|87} Zu würdigen sind überdies die neuen Fristenregelungen im Strahlenschutzgesetz, die ab Ende 2018 eine deutliche Beschleunigung der strahlenschutzrechtlichen Zusatzgenehmigungen erwarten lassen. Allerdings ist schwer abzuschätzen, wie schnell der bestehende Trend umzukehren sein wird, dass für multinationale Studien der Standort Deutschland aufgrund des erhöhten Aufwands der zusätzlichen strahlenschutzrechtlichen Genehmigungen zum Teil unattraktiv ist: Den gravierenden Wettbewerbsnachteil und volkswirtschaftlichen Schaden durch zu aufwendige und langwierige Genehmigungsverfahren zur Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen hatte der Wissenschaftsrat bereits im Jahr 2014 in seiner Stellungnahme zum Bundesamt für Strahlenschutz deutlich kritisiert.^{|88} Hinsichtlich einer europaweit einheitlich geregelten Nutzung von Gesundheitsdaten zu Forschungszwecken ist mit Fortschritten durch die seit Mai 2018 geltende EU-Datenschutz-Grundverordnung zu rechnen, auch wenn diese nicht alle Fragen klären kann und in Bezug auf klinische Prüfungen auf europäischer und nationaler Ebene weiterhin spezifischere Regelungen zum Umgang mit Patienten- bzw. Gesundheitsdaten zu beachten sein werden.

IV.2 Handlungsfelder und Empfehlungen zum Regulatorischen Rahmen

Auch wenn sich die Rechtslage bzw. der regulatorische Rahmen klinischer Studien in den nächsten Jahren voraussichtlich verbessern wird, sieht der Wissenschaftsrat vor allem zwei Punkte weiterhin kritisch:

Effizienz und Professionalität im Umgang mit dem Regulierungsverfahren müssen verbessert werden. Die oben empfohlenen CTUs sollten genutzt werden, um die notwendige Erfahrung und Professionalität im Umgang mit den Genehmigungsverfahren kontinuierlich vorzuhalten. Ergänzt werden sollte dies um eine konsequente Nutzung der Beratungsangebote von BfArM und

^{|87} Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, Begründung, Abs. 11.

^{|88} Wissenschaftsrat: Stellungnahme zum Bundesamt für Strahlenschutz (Drs. 4201-14), Greifswald Oktober 2014, S. 13: „Die Bearbeitungszeiten des BfS bei Genehmigungsverfahren zur Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung gemäß § 23 Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) oder zur Anwendung von Röntgenstrahlung am Menschen in der medizinischen Forschung § 28a Röntgenverordnung (RöV) sind mit drei bis neun Monaten auch im Hinblick auf den internationalen Standard unverträglich lang. Dies hat nicht nur zum Teil hohe Kosten für die Antragsstellerinnen und Antragssteller, sondern im internationalen Vergleich auch einen gravierenden Wettbewerbsnachteil für die medizinische Forschung in Deutschland sowie einen hohen volkswirtschaftlichen Schaden zur Folge. Um Deutschland zu einem konkurrenzfähigen Standort für klinische Studien der Phasen 1 bis 3 zu machen, muss das BfS seine Bearbeitungszeiten erheblich verkürzen.“

PEI, um insgesamt eine intensive projektbegleitende Beratung in Regulierungsfragen zu erhalten (s. Abschnitt B.II.3). Dies sollte zu einer deutlichen Verbesserung der Situation in der Breite führen.

Die Anforderungen an klinische Prüfungen zur Generierung klinischer Daten zur Bewertung und Zertifizierung von Medizinprodukten sind derzeit noch nicht hinreichend transparent und verbindlich vorgegeben, so dass derzeit insbesondere seitens der kleinen und mittleren Unternehmen offenbar Unklarheit darüber besteht, wie eine Studie nach MPG für die Vielzahl an Medizinprodukten, für die bisher keine klinischen Studien erforderlich waren künftig EU-MDR angemessen designt und durchgeführt werden sollte. So verlangt die EU-MDR künftig neben dem Nachweis der klinischen Leistung eines Medizinprodukts auch einen Nachweis seines klinischen Nutzens, ohne jedoch näher auszuführen, wie diese Anforderung zu erfüllen ist (Bewertungskriterien). Es ist offen, welche Studiendesigns akzeptiert werden und es ist nicht gewährleistet, dass für die CE-Zertifizierung und die Kostenerstattung durch den G-BA die gleichen Studiendesigns genutzt werden können. Der Wissenschaftsrat sieht verschiedene offene Fragen, die Wissenschaft und Wirtschaft gemeinsam mit der Politik (auch auf europäischer Ebene) und der Gesundheitsseite (G-BA) beantworten müssen: Was sind die künftigen Anforderungen an die klinischen Studien im Kontext der Entwicklung, Zulassung und Kostenerstattung von Medizinprodukten? In welchem Verfahren und mit welchem Studiendesign sind diese Anforderungen zu erfüllen? Sicher ist, dass es neuer bzw. angepasster Methoden für die Generierung klinischer Daten und medizinischer Evidenz für die Medizinproduktentwicklung bedarf. Dafür müssen Industrie und Forschung zusammenarbeiten. Der Wissenschaftsrat begrüßt daher, dass die EU-MDR die Entwicklung von produktspezifischen Leitlinien oder Gemeinsamen Spezifikationen für die klinische Bewertung von Medizinprodukten auf EU-Ebene über die sog. **Koordinierungsgruppe Medizinprodukte (MDCG)** vorsieht, der benannte Expertinnen und Experten aller Mitgliedstaaten angehören. Er begrüßt außerdem, dass vorbereitend im „**Nationalen Arbeitskreis zur Implementierung des MDR und IVDR**“ (NAKI) beim BMG von den relevanten Akteuren in Industrie, Wissenschaft und Behörden Umsetzungsfragen identifiziert und so weit als möglich gelöst oder zur Lösung auf EU-Ebene beitragen sollen. |⁸⁹

|⁸⁹ s. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/naki/?L=0>, zuletzt abgerufen am 29.03.2018. Der NAKI beschäftigt sich in insgesamt sieben Untergruppen nicht nur mit Fragen der Anpassung des nationalen Rechts an die MDR, sondern in erster Linie mit Auslegungsfragen, die sich unmittelbar aus der MDR ergeben. Die Diskussionen und Ergebnisse aus dem NAKI sollen mit Implementierungsprozessen auf EU-Ebene verzahnt werden. Im NAKI sind vier Bundesministerien (BMG, BMBF, BMWi, BMVg), die Bundesoberbehörden BfArM, PEI, DIMDI und RKI, acht oberste Landesbehörden und die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten, zwölf Herstellerverbände, die Interessengemeinschaft der Benannten Stellen für Medizinprodukte in Deutschland, der Bundesverband des pharmazeutischen Großhandels, die Deutsche Krankenhausgesellschaft, der GKV-Spitzenverband, das Aktionsbündnis für Pati-

Der Wissenschaftsrat empfiehlt den Vertreterinnen und Vertretern der Industrie, der Wissenschaft und der zuständigen Behörden zu prüfen, ob – ggf. ausgehend vom NAKI – ein **nationales Dialogforum** auch über die konkrete Zwecksetzung der Begleitung der Umsetzung der EU-MDR hinaus als **dauerhafte Gesprächsplattform** etabliert werden könnte, in der neben konkreten technisch-regulatorischen Fragen auch grundsätzliche Fragen der Regulation erörtert werden könnten und ein regelmäßiger Austausch zwischen den relevanten Akteuren aus Wissenschaft, Industrie und Regulierungsbehörden stattfände.

- Ergänzend empfiehlt der Wissenschaftsrat den Akteuren in der Industrie die bessere Nutzung der bestehenden Möglichkeit einer **frühzeitigen Beratung durch den G-BA** (nach § 137e Absatz 8 SGB V) mit Blick auf die notwendigen Voraussetzungen und Anforderungen an ein Studienkonzept für die Kostenerstattung auf nationaler Ebene.

Der Wissenschaftsrat behält sich angesichts der bevorstehenden rechtlichen Anpassungen durch Anwendung der einschlägigen EU-Verordnungen vor, die veränderten rechtlichen Rahmenbedingungen klinischer Studien in ihren Auswirkungen auf die Durchführung klinischer Studien zu gegebener Zeit in den Blick zu nehmen und entsprechend einzuordnen. Besonderes Augenmerk wird auf die zwingend notwendige Verkürzung und Vereinfachung der Genehmigungsverfahren für klinische Studien zu richten sein, wie sie insbesondere in den jüngeren Änderungen des Strahlenschutzrechts angelegt sind. Ziel muss es sein, die Chancen zu nutzen, die sich aus den gegenwärtigen Änderungen am regulatorischen Rahmen v. a. auf Ebene der EU sowie durch das neue nationale Strahlenschutzgesetz ergeben. Hierdurch kann die bislang vielfach eher restriktive Regulierung im Bereich klinischer Studien, bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards im Interesse der Patientinnen und Patienten, künftig erleichtert werden.

Die relevanten Fragen des Datenschutzes im Kontext der Gestaltung der Rahmenbedingungen datenintensiver Wissenschaft werden derzeit vom Wissenschaftsrat in einer eigenen Arbeitsgruppe näher beleuchtet. |⁹⁰

entsicherheit sowie die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) vertreten. In der Untergruppe 6 des NAKI (klinische Bewertung – klinische Prüfung) arbeiten neben dem AWMF auch der MFT, das KKS Netzwerk e.V. sowie der Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen mit.

|⁹⁰ Wissenschaftsrat: Arbeitsprogramm des Wissenschaftsrates Juli 2018 – Januar 2019, München Juli 2018, S. 15. Mit einer Verabschiedung entsprechender Empfehlungen ist im Laufe des Jahres 2019 zu rechnen.

C. Anhang

C.1 BEGRIFFSBESTIMMUNG UND BESTANDAUFNAHME KLINISCHER STUDIEN

I.1 Phasen Klinischer Prüfungen zu Arzneimitteln

Viele klinische Studien lassen sich in Phasen einteilen. Dies betrifft vor allem Studien zu Arzneimitteln (insb. klinische Prüfungen nach AMG bzw. EU-Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln).

In der **Phase I** wird die Intervention meist an gesunden Probandinnen und Probanden getestet. Dabei wird geprüft, ob sich die Intervention im Körper eines Menschen so verhält, wie es aus den Ergebnissen der präklinischen Prüfungen abgeleitet wurde („*first in man*“). Darüber hinaus wird untersucht, ob unerwünschte Wirkungen auftreten und wie die Intervention vertragen wird. Wenn alle Ergebnisse dafür sprechen, dass weitere Studien als unbedenklich und sinnvoll anzusehen sind, schließt sich die nächste Phase der klinischen Studie an. Ausnahmen von der Phase I gibt es z. B. bei onkologischen oder pädiatrischen Studien, wenn hohe Toxizitäten zu erwarten sind, die nicht an gesunden Probanden getestet werden können. Stattdessen werden dann bereits als erste Phase in der Regel „*first in patient*“ Studien an austherapierten Patienten durchgeführt.

In der **Phase II** erhalten Patientinnen und Patienten zum ersten Mal die Intervention (*first in patient*). Untersucht wird dabei, ob das Medikament oder eine Intervention anderer Art so wirkt, wie der Hersteller es vorgesehen hat. Um dies nachzuweisen, findet ein Vergleich mit einem Placebo oder der herkömmlichen Behandlung statt (sogenannte kontrollierte Studien). Es wird auch geprüft, ob die Intervention Nebenwirkungen verursacht. Diese müssen im Vergleich zu seinem Nutzen vertretbar sein. Schließlich wird auch die optimale Dosierung festgelegt.

Die Fragestellung klinischer Studien in **Phase III** ist es, ob sich die Ergebnisse aus den vorangegangenen Studien auch auf eine große Gruppe unterschiedlicher Patientinnen und Patienten (mehrere 100 bis mehrere 1000) übertragen lassen und somit die Wirksamkeit der Intervention belegbar ist. Durch die große Patientengruppe lassen sich außerdem weitere Aussagen zu Neben- und Wechselwirkungen der Intervention treffen.

Wenn alle Studien der Phasen I-III erfolgreich beendet wurden, kann bei einer Prüfung nach AMG der pharmazeutische Unternehmer eine Zulassung für das Arzneimittel beantragen. |⁹¹

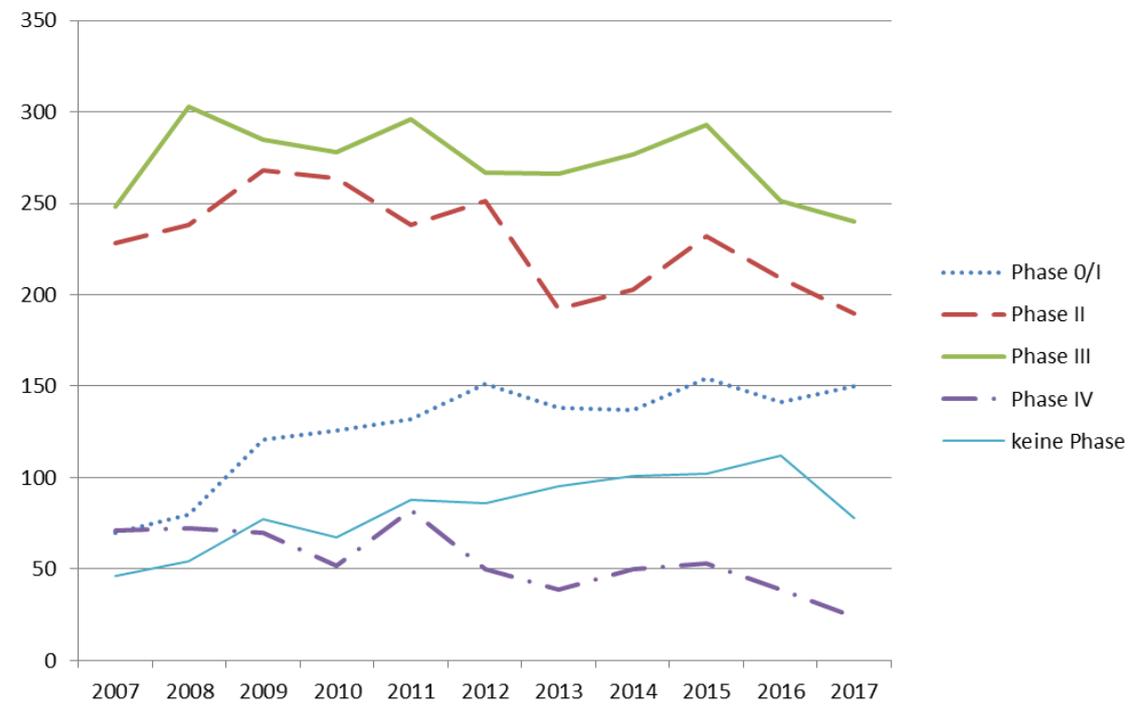
Die (optionale) **Phase-IV**-Studie dient dazu, den therapeutischen Einsatz eines zugelassenen Therapeutikums, Verfahrens oder medizintechnischen Produkts in der breiten Anwendung bzw. Regelversorgung zu untersuchen und eine Bestätigung der Nutzen-Risiko-Abwägung zu erhalten. Dabei rücken vor allem auch spezielle Patientengruppen in die engere Auswahl, wie z. B. Kinder, ältere Menschen oder Patienten, die an mehreren Erkrankungen gleichzeitig leiden. Phase IV-Studien sind meist nichtinterventionelle Beobachtungsstudien. Der große Nutzen der Phase IV liegt vor allem auch in der Erfassung und Charakterisierung von selten auftretenden Nebenwirkungen sowie der Feststellung von Wechselwirkungen mit anderen Interventionen.

|⁹¹ https://www.bfarm.de/DE/Buerger/Arzneimittel/Arzneimittelentwicklung/_node.html, zuletzt abgerufen am 07.02.2018.

	Auftragsforschung		Interne Investigator Initiierte Studien (IITs)		Kooperation		
	Zweckbindung	wirtschaftlich	nicht-wirtschaftlich	wirtschaftlich	nicht-wirtschaftlich	hoheitlich	
Allgemeine Kriterien	Erläuterung	Durch industriellen Auftraggeber / Sponsor finanzierte Studie mit industrieller (Teil-)Finanzierung	Durch externen Auftraggeber / öffentlichen Sponsor finanzierte Studie ohne industrielle Finanzierung	Selbstinitiierte Studie - ganz überwiegend - industriell gefördert (Sponsor UzK)	Selbstinitiierte Studie - ganz oder überwiegend - industriell geförderte Studie (Sponsor UzK)	Selbst- oder extern initiierte Studie - ganz oder teilweise industriell gefördert im Forschungsverb und /Außenvertrag ist durch den Partner/Sponsor offenzulegen)	Selbst- oder extern initiierte Studie - ausschließl. öffentlich gefördert - im Forschungsverb und
	Beispiele	Klinische Prüfungen MPG/AMG; Klinische Studien NIS	Externe IIT von z. B. anderer Universität mit ganz- oder teilweise industrieller Förderung	Externe IIT von z. B. anderer Universität mit oder ohne industrielle Beteiligung [-> "wirksame Zusammenarbeit"]	Industrielles Interesse schlägt sich in Vertragsausgestaltung nieder z. B. Data Transfer Agreement (DTA)	z. B. DTA nur in gesonderter Vereinbarung zu Marktpreisen -> "wirksame Zusammenarbeit"	Besonderes wissenschaftliches Interesse (z. B. seltene Erkrankungen) begründet ohne Marktrelevanz -> "wirksame Zusammenarbeit"
Vertragliche Kriterien	Idee/Prüfplan durch UzK	-	-	+	+	+	+
	Sponsorenhaftung UzK	-	-	-	+	+	+/-
Vertragliche Kriterien	Eigentum an (Roh-)Daten verbleibt bei UzK	-	-	+	+	+	+
	Kommerzielles Nutzungsrecht an (Roh-)Daten verbleibt bei UzK	-	-	+	-	+	+
	Erst-Publikationsrechte UzK	-	-	nicht relevant	+	+	nicht relevant
	Erfindungen/Patente UzK	-	-	+	+	+	+
	Erfindungen/Patente UzK bezogen auf unentgeltlich zur Verfügung gestellte Prüfmedikamente	-	-	nicht relevant	nicht relevant	nicht relevant	nicht relevant
Beihilferechtlich relevant (Gemeinkosten müssen gedeckt sein)	+	+	-	+	-	-	-

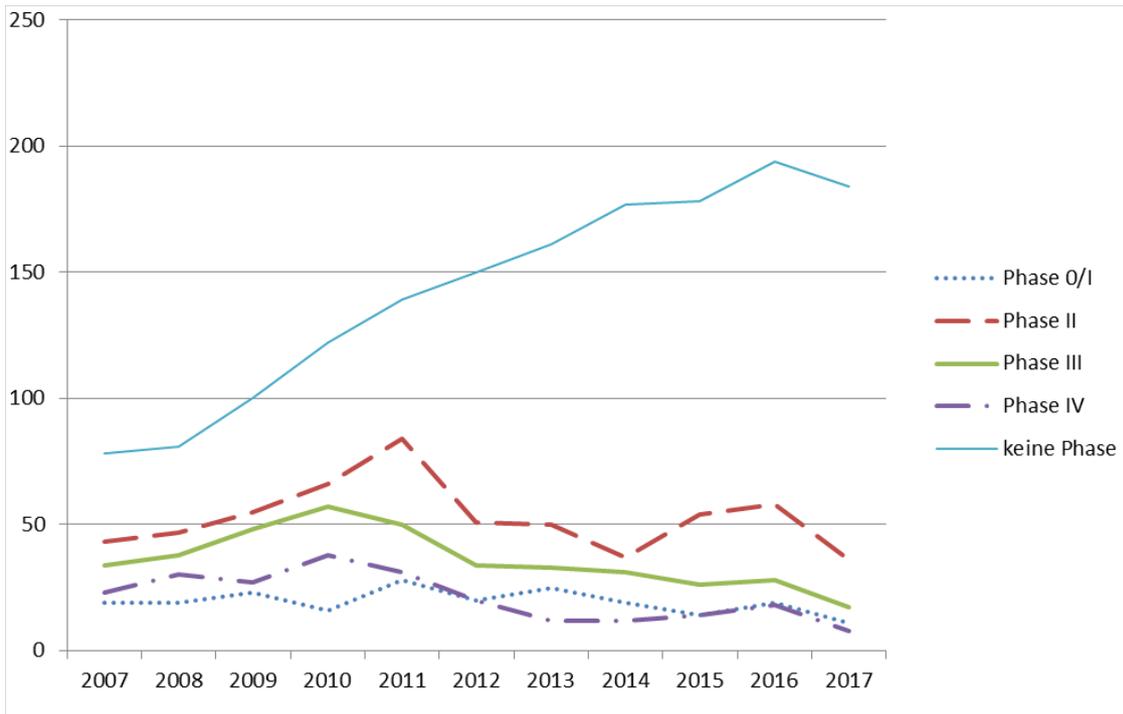
Quelle: Fink, Gereon et al.: Ergebnisse der Arbeitsgruppe Kategorisierung Klinischer Studien, Universität zu Köln, 2017, Kategorisierungsmatrix für Klinische Studien, leicht gekürzt.

Abbildung C.1: Kommerziell geförderte interventionelle klinische Studien in Deutschland, 2007-2017



Quelle: ClinicalTrials.gov, eigene Darstellung. Stand: 09/2018

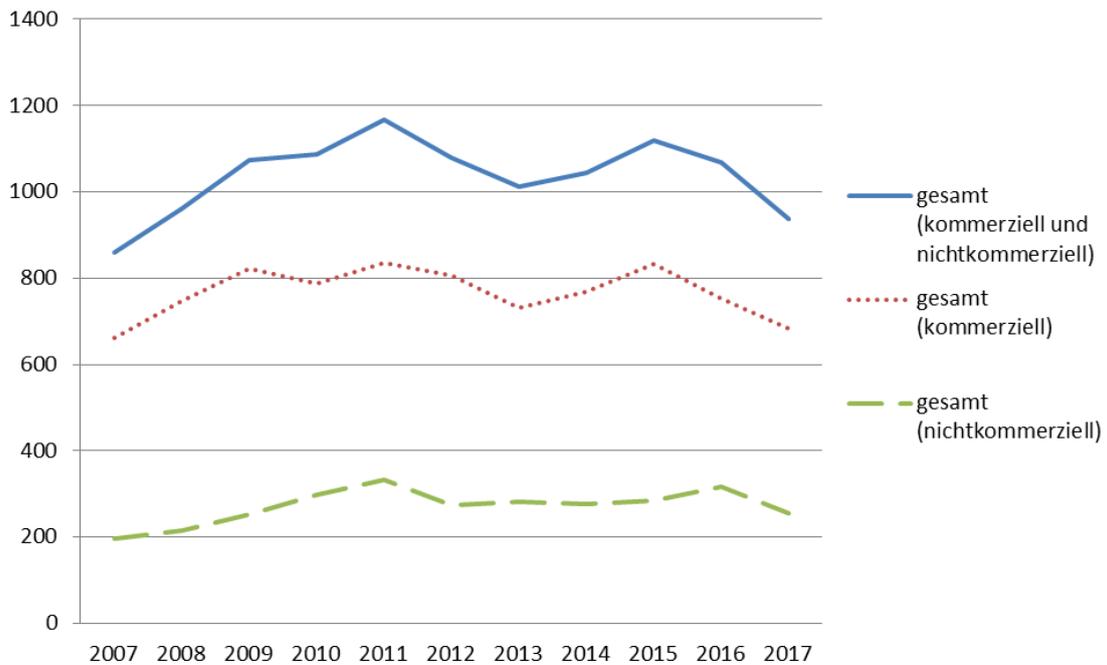
Abfrage: study type = interventional, country = Germany, Phase = [jeweilige Phase], funder = industry, study start = 01/01/YYYY - 12/31/YYYY.



Quelle: ClinicalTrials.gov, eigene Darstellung. Stand: 09/2018.

Abfrage: study type = interventional, country = Germany, Phase = [jeweilige Phase], funder = other, NIH, US Fed, study start = 01/01/YYYY - 12/31/YYYY.

Abbildung C.3. Gesamtzahlen interventioneller klinischer Studien in Deutschland, 2007-2017



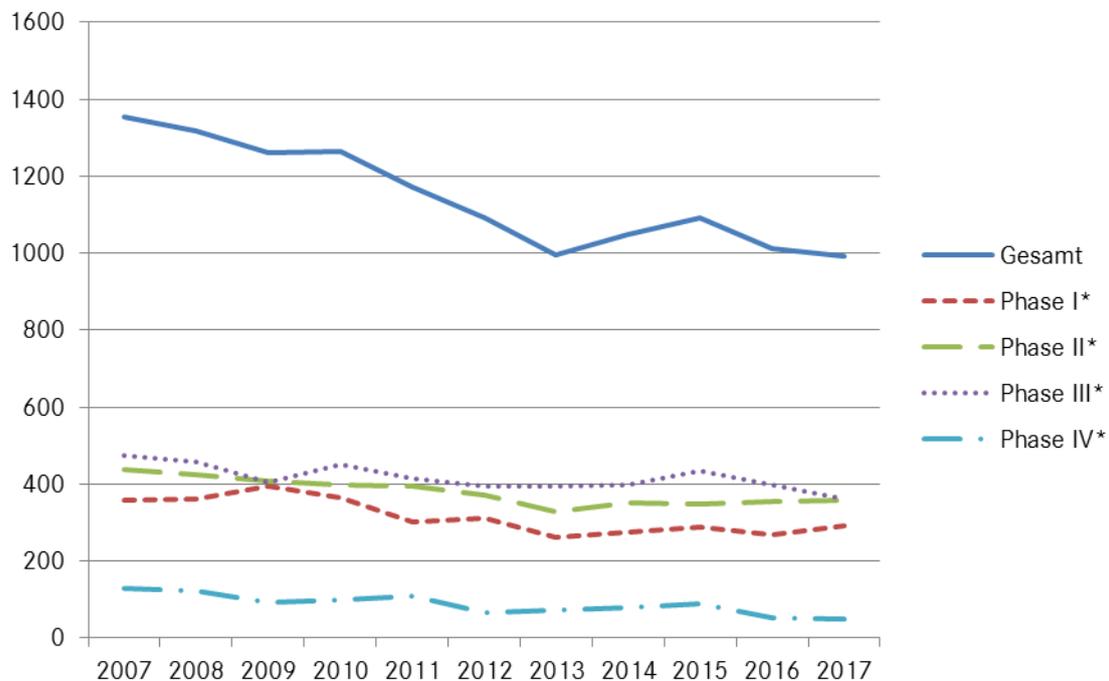
Quelle: ClinicalTrials.gov, eigene Darstellung. Stand: 09/2018.

Das in den Abb. C.1 bis C.3 ausgewertete Register ClinicalTrials.gov ist ein US-basiertes Register, das international klinische Studien erfasst (s. C.III.11.c). *Principal Investigators* der Studien tragen diese bei ClinicalTrials.gov ein und sind für eventuelle Updates verantwortlich. Neben klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten werden auch interventionelle Studien zu therapeutischen oder diagnostischen Verfahren und andere klinische Studien im Register erfasst.

Die in Abb. C.1 und C.2 enthaltene Phaseneinteilung enthält auch sog. „Early Phase I“, früher „Phase 0“ genannte Studien. Laut ClinicalTrials.org meint dies „A phase of research used to describe exploratory trials conducted before traditional phase 1 trials to investigate how or whether a drug affects the body. They involve very limited human exposure to the drug and have no therapeutic or diagnostic goals (for example, screening studies, microdose studies).“

Die in Abb. C.1 bis C.3 präsentierten Ergebnisse weichen teilweise deutlich von Auswertungen anderer Register (z. B. Deutsches Register Klinische Studien, EU-CTR, PharmNet.Bund, vgl. Abb. C.4) ab und sind daher nur bedingt belastbar. ClinicalTrials.gov wird von Experten dennoch als relevantes Register angesehen und dient deshalb hier als ein vorläufiger quantitativer Anhaltspunkt.

Abbildung C.4: Klinische Prüfungen nach AMG in Deutschland, nach Phasen, 2007-2017



Quelle: PharmNet.Bund, eigene Darstellung. Stand: 06/2018.

* Angaben für die Phasen addieren sich nicht zu 100 %, da Studien teilweise phasenüberlappend durchgeführt werden und daher doppelt aufgeführt sind.

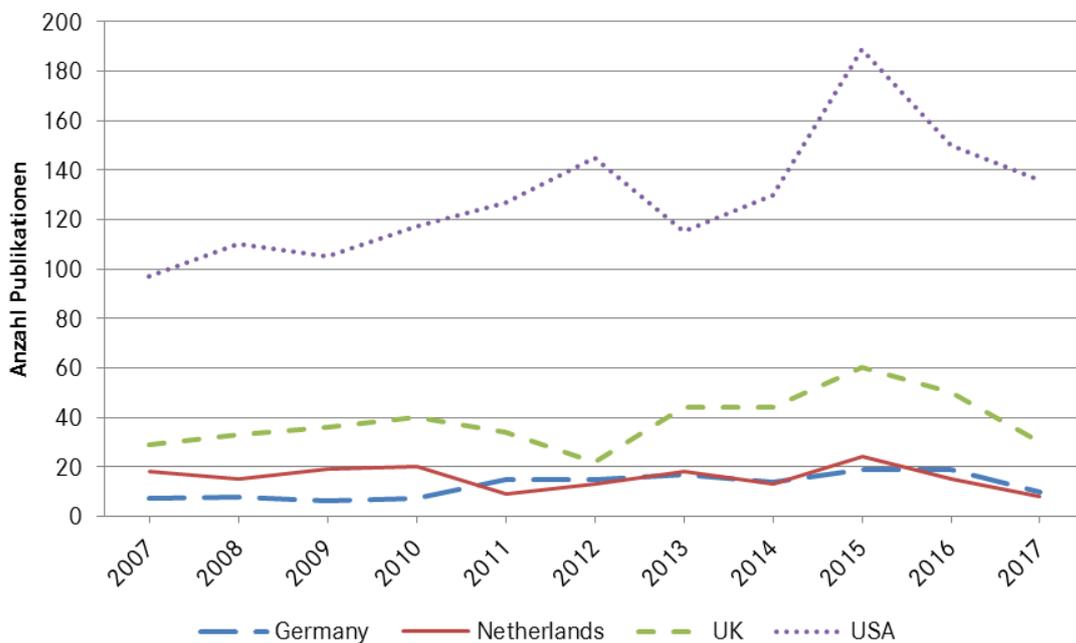
Abb. C.3 ergänzt die Auswertungen aus ClinicalTrials.gov um die nach AMG registrierten klinischen Prüfungen von Arzneimitteln. Dies umfasst alle Prüfungen, die von BfArM oder PEI genehmigt werden müssen.

Studien, die in einem Antrag verschiedene Phasen abdecken (z. B. Phase I-II), sind in Abb. C.3. sowohl in Phase I als auch Phase II aufgeführt. Die Gesamtzahl der eingegangenen Anträge liegt daher unter der Summe der einzelnen klinischen Prüfungen der Phasen I-IV.

Der rückläufige Trend der Gesamtzahl ist zumindest zum Teil auf den vermehrten Gebrauch von integrierten Prüfplänen im Genehmigungsverfahren zurückzuführen. Von 2004 – 2014 ist der Anteil integrierter Prüfpläne bei BfArM von 18 auf 28 % angestiegen. Das Motiv für die Nutzung integrierter Prüfpläne scheint die Zeit- und Kostenersparnis für die Sponsoren zu sein, die aus den Synergien entsteht. |⁹²

I.4 Auswertung der Publikationsaktivitäten im Vergleich Deutschland, Niederlande, UK, USA

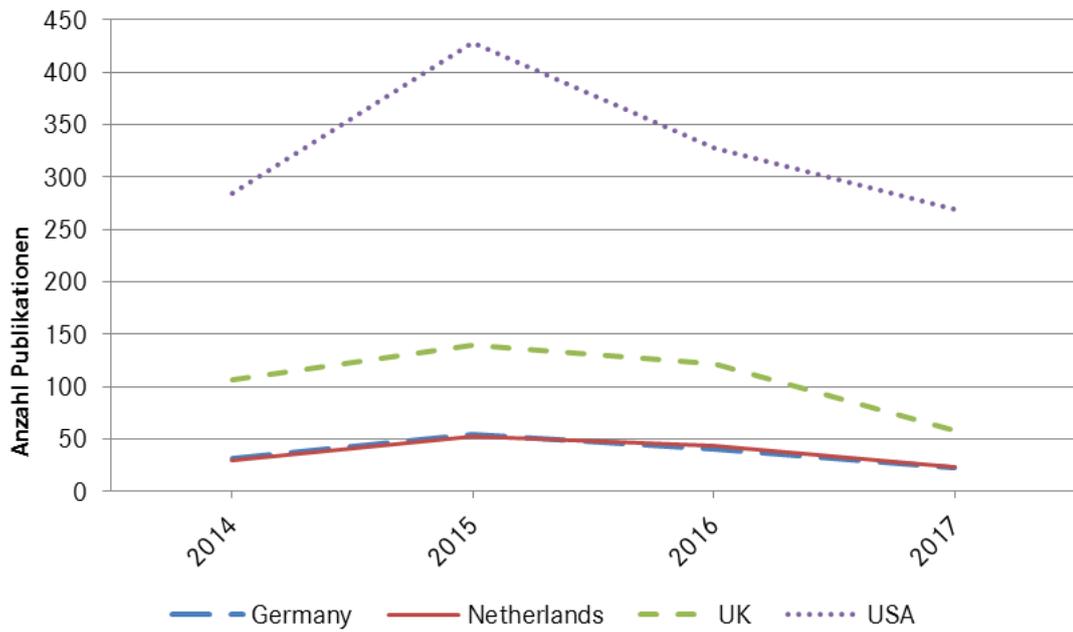
Abbildung C.5: Publizierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2007-2017 – Erstautorenschaft



Quelle: PubMed, eigene Darstellung.

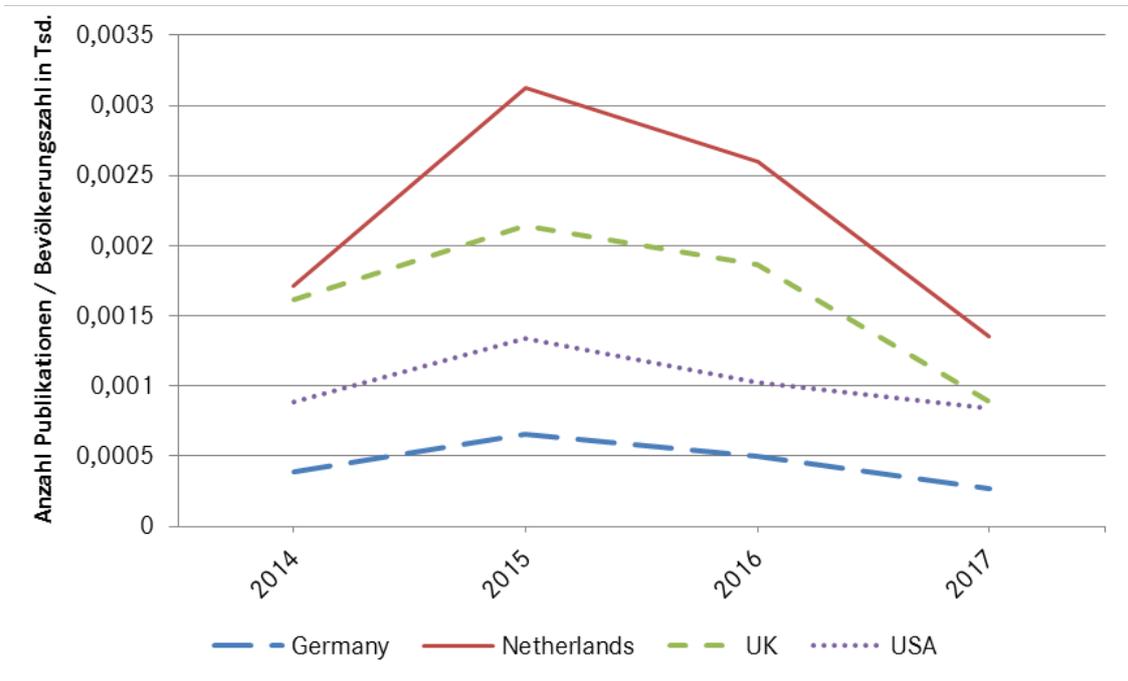
|⁹² *European Journal of Clinical Pharmacology* 2017, Volume 73, Issue 12, pp 1565–1577: “Analysis of integrated clinical trial protocols in early phases of medicinal product development.” <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-017-2335-y>.

Abbildung C.6: Publizierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2014-2017 – Erst-, Letzt- und Korrespondenzautorschaften



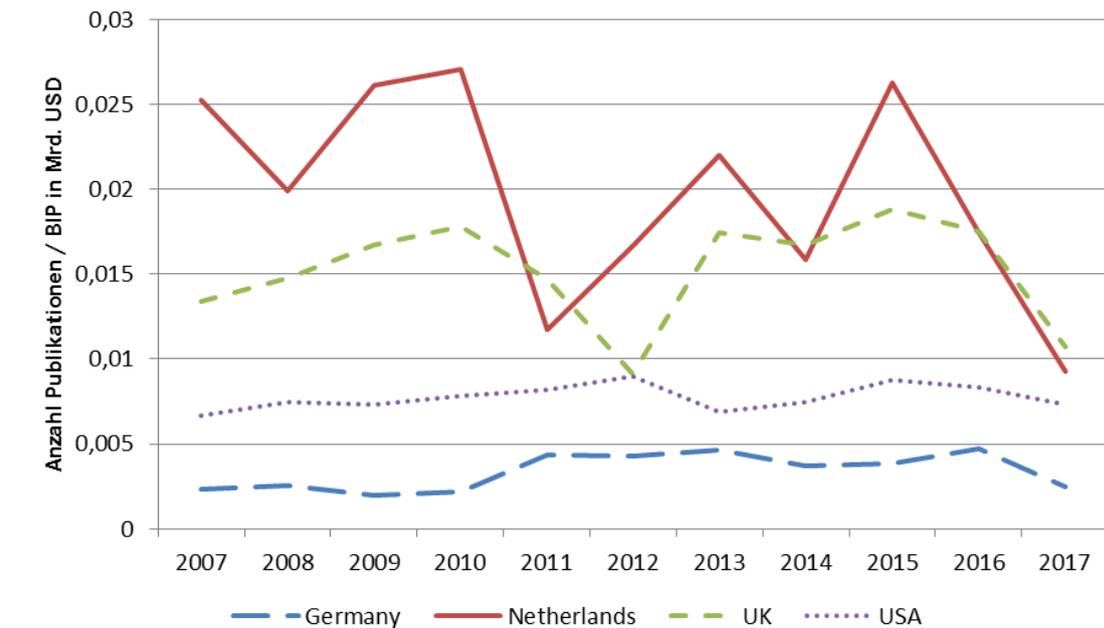
Quelle: PubMed, eigene Darstellung.

Abbildung C.7: Publizierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2014-2017 – Erst-, Letzt- und Korrespondenzautorschaften, normiert nach Bevölkerungszahl (tsd.)



Quelle: PubMed, UN World Population Prospects, eigene Darstellung.

Abbildung C.8: Publizierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2007-2017 – Erstautorenschaften, normiert nach BIP (Mrd. USD)



Quelle: PubMed, Weltbank. BIP kaufkraftbereinigt (in Mrd. USD), 2017 extrapoliert von 2016. Eigene Darstellung.

Die Geschäftsstelle des Wissenschaftsrates hat eine länderbezogene Auswertung substantieller Beteiligung an Publikationen zu klinischen Studien durch-

geführt. Die Auswertung diente einer Einordnung der deutschen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu ausgewählten, vom Ausschuss Medizin des Wissenschaftsrates als relevant eingeschätzten Ländern (USA, UK, Niederlande). Als „substantielle Beteiligung“ wurde die Erst-, Letzt- und korrespondierende Autorschaft definiert.

Erläuterungen zur Auswertung

- _ Die Auswertung erfolgte über die Publikationsdatenbank „PubMed“;
- _ ausgewertet wurden nach Aussprache im Ausschuss Medizin des Wissenschaftsrates die medizinischen Fachzeitschriften *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *Lancet* und *New England Journal of Medicine* (NEJM);
- _ ausgewertet wurden alle Publikationen, bei denen der Erst-, Letzt- oder korrespondierende Autor in Deutschland, USA, UK oder den Niederlanden tätig ist;
- _ Erhebungszeitraum waren die Jahre 2007 bis 2017, wobei nur für die Jahre 2014-2017 eine Auswertung nach Erst-, Letzt- und korrespondierender Autorschaft möglich war, da für die Jahre davor in PubMed lediglich die Affiliation des Erstautors erfasst ist;
- _ in die Auswertung flossen alle Publikationen ein, die in PubMed als „clinical trial“ oder „clinical study“ erfasst sind.

Die Auswertung erfasst für den Zeitraum 2014 bis 2017 alle Erst-, Letzt- und Korrespondierenden Autorschaften. Das bedeutet, dass beispielsweise eine Studie mit ausschließlich deutschen Autoren (Erst-, Letzt-, korrespondierende Autorschaft) dreimal für Deutschland gezählt wird. Die Analyse zählt also nicht die Zahl der Studien, sondern die Zahl der Erst-, Letzt- und korrespondierenden Autorschaften.

II.1 Übersicht: Fördermöglichkeiten für nichtkommerzielle klinische Studien

Förderprogramm	Förderziel	Fördervolumen	Förderdauer
DFG-Programm Klinische Studien	nähere Angaben s. u.		
BMBF- Fördermaßnahme Klinische Studien	nähere Angaben s. u.		
Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss	Über den Innovationsfonds werden nach § 92a SGB V insbesondere Vorhaben gefördert, die eine Verbesserung der sektorenübergreifenden Versorgung zum Ziel haben und hinreichendes Potential aufweisen, dauerhaft in die Versorgung aufgenommen zu werden.	jährlich jeweils 300 Mio. Euro von 2016-2019	Bis zu vier Jahre.
Förderung durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung	Ziel der Förderung durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung ist die Unterstützung der anwendungsorientierten klinischen und translationalen Forschung auf dem Gebiet der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie.		Förderung erfolgt bis zwei, maximal drei Jahre.
Deutsche Stiftung für Herzforschung	Förderung der grundlagenbezogenen und klinischen Forschung im Bereich der Vorbeugung, der Diagnostik, der Therapie und der Nachbehandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen bevorzugt bei patientenbezogenen Zielsetzungen.	max. 60.000 Euro	Bis zu zwei Jahre.
Elsbeth Bonhoff- Stiftung	Förderung klinischer Studien in Deutschland auf dem Gebiet der Osteoporose und artverwandter Krankheiten.	max. 50.000 Euro	bis zu einem Jahr.
Else Kröner Fresenius- Stiftung, Förderlinie "Schlüsselprojekte"	Förderung von Projekten die das Potenzial aufweisen, grundlegende für ein ganzes Forschungsfeld richtungweisende Entdeckungen zu zeitigen, bspw. Nachweis eines bisher fehlenden Kausalzusammenhangs, Testen einer bisher nicht da gewesenen oder nicht bearbeitbaren Hypothese, Infrage-Stellen einer bisher allgemein akzeptierten Theorie, ein „proof of principle“ oder eine „first in man“-Untersuchung eines innovativen Interventionsansatzes, eine klinische Studie, die das Potential hat, Leitlinien entscheidend zu verändern (ausgenommen pharmazeutische Phase III-Studien).		
José Carreras Leukämie-Stiftung	Förderung klinischer Studien im Bereich von Leukämien und verwandten Blutkrankheiten mit Fokus auf dem wissenschaftlichen Programm. Es werden daher Phase I-Studien und kleinere Phase II-Studien gefördert. Phase III-Studien werden nicht gefördert.		max. drei Jahre.

Förderprogramm	Förderziel	Fördervolumen	Förderdauer
Mukoviszidose e. V.	Mit der Projektförderung unterstützt Mukoviszidose e. V. CF-relevante Forschungsprojekte, die eine routinemäßige klinische Anwendung beim Patienten und/oder die Schaffung von krankheitsbezogenem Wissen erwarten lassen. Gefördert werden ausschließlich Projekte, deren Ergebnisse entweder direkten Patientennutzen oder neues krankheitsbezogenes Wissen versprechen.	max. 200.000 Euro	max. drei Jahre.
Stiftung Deutsche Krebshilfe	Unterstützung klinischer Studien im Bereich der Krebsforschung über Sachbeihilfen zur Durchführung thematisch und zeitlich begrenzter innovativer Forschungsvorhaben aus dem Bereich der klinischen Krebsforschung sowie zur Durchführung von nichtkommerziell ausgerichteten wissenschaftsgetriebenen Krebstherapiestudien (IITs).	in 2016 knapp 33 Mio. Euro für die Forschungsförderung insgesamt und Krebstherapiestudien.	
Wilhelm Sander-Stiftung	Förderung von Projekten der klinischen und klinisch-experimentellen Forschung insbesondere der Krebsbekämpfung. Vorrang sollen grundsätzlich Anträge genießen, die der Erforschung und Bekämpfung von Tumorerkrankungen dienen.		max. zwei Jahre

Quelle: Homepages der Förderer, eigene Darstellung.

Die DFG fördert seit 2013 wissenschaftsgetriebene klinische Studien in einem eigenen Programm, nachdem es zuvor, von 2005 bis 2013, ein gemeinsames Förderprogramm von DFG und BMBF gegeben hatte. Das Programm dient der Förderung klinischer Studien, mit denen die Wirksamkeit einer Therapie oder die Güte eines diagnostischen Verfahrens erprobt werden kann. In dem Programm werden (1) konfirmatorische, prospektive und multizentrische klinische Studien gefördert, d. h. kontrollierte interventionelle Therapiestudien und Diagnosestudien. Von der Förderung ausgeschlossen sind Studien, für die ein direktes kommerzielles Interesse eines Unternehmens besteht. Seit 2017 werden über das Programm auch (2) klinische Machbarkeitsstudien/Pilotstudien gefördert, d. h. Studien zur Erbringung erster Evidenz zur Wirksamkeit eines neuen Verfahrens sowie Studien zur Überprüfung der Machbarkeit eines Studiendesigns. Ebenfalls seit 2017 werden überdies (3) klinische Beobachtungsstudien gefördert, die der Bearbeitung einer hoch relevanten Fragestellung dienen, deren Beantwortung nachweislich nicht mit einem interventionellen Design möglich ist. Die Antragsbegutachtung erfolgt bei konfirmatorischen, multizentrischen Studien in einem mehrstufigen Prozess, bei Machbarkeitsstudien und Beobachtungsstudien in einem einstufigen Verfahren. Im Zentrum der Auswahlentscheidung steht die Frage, ob die Studie das Potential hat, die klinische Praxis zu verändern. |⁹³

Das bewilligte Fördervolumen liegt durchschnittlich bei ca. 1 Mio. Euro, wobei die Spanne von ca. 500.000 Euro bis 4,7 Mio. Euro (zuzüglich Programmpauschale) reicht. Mit Förderung der DFG ist auch die Durchführung langfristiger Studien möglich, wobei die Bewilligungsdauer formal zunächst drei Jahre beträgt. Die weitere Finanzierung erfolgt über die Bewilligung von Fortsetzungsanträgen. Ausnahme sind Machbarkeitsstudien, hier ist eine maximale Förderdauer von drei Jahren vorgesehen.

Die DFG gibt an, dass in ihrem Programm gestellte Anträge oftmals an methodischen Mängeln scheitern, etwa daran, dass die Evidenz für die zu testende Intervention nicht überzeugend belegt ist, dass die angenommene Effektgröße überschätzt wird, die biostatistische Planung unzureichend ist, die Machbarkeit zweifelhaft ist, oder relevante Literatur nicht einbezogen wird. Kritisiert wird seitens der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler teilweise die lange Dauer des Begutachtungsverfahrens von Antragstellung bis Bewilligung.

|⁹³ DFG: Merkblatt Programm Klinische Studien, DFG-Vordruck 17.01 - 04/18, http://www.dfg.de/foerderung/programme/einzelfoerderung/klinische_studien/, zuletzt abgerufen am 02.05.2018.

Das BMBF sieht in seiner „Richtlinie zur Förderung klinischer Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“ von 2018 folgende Förderbereiche vor: (1) wissenschaftsinitiierte, multizentrische, prospektive, kontrollierte klinische Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Therapiekonzepten. Jede Studie muss eine Intervention an Patientinnen und Patienten beinhalten und eine konfirmatorische Zielsetzung aufweisen. Monozentrisch aufgebaute konfirmatorische Studien können nur in begründeten Ausnahmefällen gefördert werden; (2) wissenschaftsinitiierte, explorative klinische Studien, die mit geringen Probandenzahlen einen ersten Wirksamkeitsnachweis für ein Therapiekonzept liefern und der Vorbereitung von multizentrischen klinischen Studien mit hohen Probandenzahlen dienen. Mögliche Studienziele können z. B. die Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte, die Erprobung von patientenrelevanten Therapieregimen, eine Nutzenabschätzung der neuen Therapie, eine Dosisfindung und/oder eine Abschätzung des „Benefit – Risk“-Verhältnisses sein. Insbesondere klinische Studien mit Maßnahmen zur Beteiligung von Patientinnen und Patienten bzw. deren Vertretungen sollen hier gefördert werden; (3) systematische Übersichtsarbeiten von klinischen Studien nach internationalen Standards. Studien können nur gefördert werden, wenn an ihren Ergebnissen Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft kein unmittelbares wirtschaftliches Interesse haben. |⁹⁴

Das BMBF stellt jährlich 15 Mio. Euro für das Programm zur Verfügung.

Das bewilligte Fördervolumen für konfirmatorische, klinische Studien liegt durchschnittlich bei 1,6 Mio. Euro, wobei die Spanne von 370.000 Euro bis 5,8 Mio. Euro reicht. Die Dauer der Förderung ist nicht vorgegeben. Es werden auch Studien mit einer Laufzeit von mehr als zehn Jahren gefördert.

Die Qualität der eingereichten Anträge ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Ablehnungsgründe waren fehlende Evidenz für eine konfirmatorische klinische Studie bzw. eingeschränkte methodische Qualität der Anträge.

BMBF und DFG stimmen sich bei der Förderung klinischer Studien in ihren jeweiligen Programmen eng ab, Doppelseinreichungen sind nicht zulässig.

|⁹⁴ s. BMBF, Richtlinie zur Förderung klinischer Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung, Bundesanzeiger vom 27.02.2018, <https://www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung-1609.html>, zuletzt abgerufen am 06.04.2018.

Nachfolgend eine alphabetische Übersicht der **wichtigsten professionellen Infrastrukturen zur Unterstützung klinischer Studien** (in alphabetischer Reihung):

III.1 Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)

Die zwischen 2009 und 2012 eingerichteten und von Bund und Ländern (90:10) mit jährlich ca. 265 Mio. Euro geförderten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) schaffen zum einen grundsätzlich durch die langfristig angelegte, translationsorientierte deutschlandweite Vernetzung geeigneter Partner sowie zum anderen auch konkret durch die Etablierung von zentralen Serviceeinrichtungen (v. a. sog. Studienplattformen) und Infrastrukturen (v. a. Kohorten, Informationsinfrastrukturen) wichtige strukturelle Rahmenbedingungen, um die Durchführung vor allem langfristiger multizentrischer klinischer Studien zu unterstützen. |⁹⁵

III.2 Else Kröner-Fresenius-Zentrum für klinische Forschung

Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung hat im Dezember 2017 erstmals ein sogenanntes „Else Kröner-Fresenius-Zentrum für klinische Forschung“ ausgeschrieben. Mit dieser Fördermaßnahme will die Stiftung insbesondere auch die Empfehlungen des Wissenschaftsrates zur Etablierung von „Profilbereichen“ |⁹⁶ aufgreifen: Die Stiftung stellt einer Hochschule über einen Zeitraum von 10 Jahren insgesamt bis zu 40 Mio. Euro zur Etablierung eines Profilbereiches zur Verfügung, der nach Auslaufen der Förderung weitergeführt werden soll. Die Mittel sollen zur Verbesserung der Forschungsressourcen und zur Schaffung innovativer forschungsunterstützender Organisationsstrukturen der Hochschulmedizin eingesetzt werden, um einen vorhandenen oder potenziellen fächerübergreifenden Schwerpunktbereich in der internationalen Spitzenforschung zu verstärken bzw. zu etablieren. Die Auswahl erfolgt über einen mehrstufigen Prozess mit internationaler Begutachtung. Anfang Juli 2018 hat der Stiftungsrat der EKFS beschlossen, welche fünf Fakultäten bis Ende 2018

|⁹⁵ <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/geoerderte-zentren-und-institute.php>, zuletzt abgerufen am 10.04.2017. Im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung, Berlin 2010, S. 12 wird ausgeführt, dass die DZG als langfristig angelegte Netzwerke das Ziel haben, „aufbauend auf einer starken Grundlagenforschung und einer leistungsfähigen klinischen Forschung gemeinsam besser und erfolgreicher klinische Studien durchführen, die Einführung neuer klinischer Ansätze analysieren und deren Wirksamkeit überprüfen zu können. Die Deutschen Zentren sollen entscheidend dazu beitragen, die Translation, also den Transfer von Forschungsergebnissen aus dem Labor in die breite medizinische Versorgung, deutlich zu beschleunigen.“ Zu den Infrastrukturleistungen der DZG siehe auch Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), Köln 2017.

|⁹⁶ Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016, S. 50-63.

mit einem Vollantrag in die nächste Runde gehen dürfen. Die endgültige Entscheidung, welche Fakultät die Förderung erhält, ist bis Mitte 2019 geplant. |⁹⁷

III.3 Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (IFB)

Von 2008 bis 2020 fördert das BMBF an acht universitätsmedizinischen Standorten Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (IFB) zu jeweils einem Krankheitsgebiet mit dem Ziel, innovative Forschung, eine hochwertige Ausbildung des medizinischen Nachwuchses und eine Krankenversorgung auf führendem Niveau zu verbinden. Mit dem Aufbau der Modellzentren mit einem Gesamtvolumen von ca. 390 Mio. Euro soll zugleich eine Strukturentwicklung in der Universitätsmedizin angestoßen werden, die darauf zielt, die Voraussetzungen für die Interaktion von grundlagen- und patientenorientierter Forschung und die Rahmenbedingungen für den klinischen Forschernachwuchs zu verbessern. Das Förderkonzept setzt daher Anreize zur Entwicklung geeigneter fächerübergreifender Strukturen und zur modellhaften Erprobung neuer Organisationsformen in der Hochschulmedizin. |⁹⁸

III.4 Interdisziplinäre Zentren für klinische Forschung (IZKF)

Zwischen 1996 und 2011 wurden elf Interdisziplinäre Zentren für klinische Forschung (IZKF) gefördert. Mittels der Zentren sollten die strukturellen Voraussetzungen für eine nachhaltige Stärkung und Verbesserung der klinischen Forschung in Deutschland geschaffen werden. Durch die Zusammenführung von Forscherinnen und Forschern unterschiedlicher Disziplinen sollten Zentren mit überregionaler Ausstrahlung geschaffen werden. Ziel der IZKF war es, das interne Forschungsmanagement zu optimieren, die fachübergreifende klinische Forschung zu intensivieren, die Qualität zu verbessern und den Nachwuchs gezielt zu unterstützen. |⁹⁹

III.5 Klinische Studienzentren

Aufsetzend auf der Förderung der KKS (s. u.) zielen die von 2007 bis 2015 vom BMBF mit einem Gesamtvolumen von 45 Mio. Euro geförderten fünf Klinischen Studienzentren darauf ab, eine nachhaltige Infrastruktur für die Koordination der patientenbezogenen klinischen Forschung zu etablieren (wissenschaftsini-

|⁹⁷ <https://www.ekfs.de/de/wissenschaftliche-foerderung/klinisches-zentrum/>, zuletzt abgerufen am 12.9.2018.

|⁹⁸ <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/2067.php>, zuletzt abgerufen am 10.04.2017. Die Ausstrahlungskraft der nur acht geförderten IFBs auf Organisationsstrukturen in der Universitätsmedizin ist allerdings beschränkt, so hat der Wissenschaftsrat 2016 konstatiert, Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016, S. 52 und S. 113.

|⁹⁹ Zum Hintergrund: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/163.php>; eine Liste der geförderten Zentren: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/590.php>, zuletzt abgerufen am 10.04.2017.

tierte klinische Studien und mögliche Kooperationen mit der Wirtschaft, z. B. im Rahmen industriebetriebener klinischer Studien), die methodische Studienkompetenz auszubauen und vor allem die beteiligten Kliniken mit den für die Durchführung klinischer Studien erforderlichen Ressourcen auszustatten. Wesentliche Elemente eines Studienzentrums umfassen infrastrukturelle und organisatorische Aspekte. Dies beinhaltet insbesondere den Aufbau von Studieneinheiten in den beteiligten Kliniken, die Einrichtung einer zentralen Einheit für das Management klinischer Studien und Maßnahmen zur Aus- und Weiterbildung von qualifiziertem Studienpersonal für die Durchführung klinischer Studien sowie zur Fortbildung von Medizinern im Bereich der Studienkonzeption und -koordination. |¹⁰⁰

III.6 KKS-Netzwerk

Die Expertise der KKS (s. u.), der Klinischen Studienzentren sowie der chirurgischen Regionalzentren des CHIR-Net wird in einem überregionalen KKS-Netzwerk gebündelt. Die Mitglieder des Verbundes arbeiten laut Selbstausskunft unter anderem an der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Qualitätskriterien, begleiten und kommentieren regulatorische Prozesse, entwickeln Tools, sorgen für eine vereinheitlichte Arbeitsorganisation nach GCP-Standards über die Pflege und Weiterentwicklung von *Standard Operating Procedures* (SOPs) und erarbeiten Curricula für bundesweit anerkannte Aus-, Fort- und Weiterbildungsangebote. |¹⁰¹

III.7 Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS)

Die initial vom BMBF geförderten Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) sollten alle Prozesse klinischer Studien wirksam unterstützen und die Qualität der patientenorientierten klinischen Forschung an den Universitäten weiterentwickeln. Ein KKS stellt eine zentrale Dienstleistungseinrichtung der Hochschule dar, die personelle und logistische Ressourcen und Kompetenzen zur Verfügung stellt, um klinische Studien zu planen, vorzubereiten, durchzuführen und auszuwerten. |¹⁰² Die von 1998 bis 2011 laufende Förderung war als Anschubförderung konzipiert, über die insgesamt 13 KKS mit einem Gesamtvolumen von rund 29 Mio. Euro gefördert wurden. Seit Ende des Förderprogramms werden die KKS in vielen Fällen durch die Universitäten selbst fortgeführt. |¹⁰³

|¹⁰⁰ <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/4302.php>, zuletzt abgerufen am 10.04.2017.

|¹⁰¹ <http://www.kks-netzwerk.de/startseite.html>, zuletzt abgerufen am 10.04.2017.

|¹⁰² <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/161.php>, zuletzt abgerufen am 10.04.2017.

|¹⁰³ In den „Perspektiven der Universitätsmedizin“ (2016) hat der Wissenschaftsrat festgestellt, dass die Dienstleistungsangebote bestehender KKS vielerorts noch nicht ausreichend sind, um innovative Ansätze in

Seit 1999 fördert das BMBF über verschiedene Ausschreibungen Krankheitsbezogene Kompetenznetze mit dem Ziel, durch Vernetzung innovative effiziente Forschung zu befördern und schneller in die Patientenversorgung zu bringen. Die zuletzt, in 2007, ausgeschriebenen „Krankheitsbezogenen Kompetenznetze in der Medizin“ werden in einer geplanten zwölfjährigen Gesamtlaufzeit mit vier je dreijährigen Förderphasen gefördert. In der ersten Förderphase (2007-2012) wurden für fünf Kompetenznetze ca. 46 Mio. Euro aufgewendet. |¹⁰⁴ Die Kompetenznetze sind teilweise in den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung aufgegangen (s. o.).

III.9 Onkologische Zentren, Onkologische Spitzenzentren und CCC-Netzwerk

Die Deutsche Krebshilfe unterstützt onkologische Forschung und Versorgung in einem dreistufigen Modell zertifizierter Zentren: mit den sog. Organkrebszentren, die auf ein Organ spezialisiert sind, den Onkologischen Zentren, die mehrere Organe unter einem Dach verbinden, und den Onkologischen Spitzenzentren, deren Schwerpunkt auf der Entwicklung neuer Therapiestrategien liegt. |¹⁰⁵

Über die Onkologischen Spitzenzentren der Deutschen Krebshilfe sollen innovative Konzepte in Forschung und Versorgung in einem interdisziplinären Ansatz umgesetzt werden. Ziel ist es, nationale Standards in der klinischen Versorgung onkologischer Erkrankungen zu setzen und die translationale Krebsforschung zu stärken. Derzeit unterstützt die Deutsche Krebshilfe deutschlandweit Onkologische Spitzenzentren an den universitären Standorten Berlin, Dresden, Essen, Frankfurt/Main, Freiburg, Hamburg, Heidelberg, Köln/Bonn, Mainz, München, Tübingen-Stuttgart, Ulm und Würzburg. Über das Programm wird ausschließlich die Infrastruktur und regionale Vernetzung gefördert, keine Projekte. Die Auswahl erfolgt durch ein internationales Gutachtendenpanel. |¹⁰⁶

einem qualitätsgesicherten Prozess in frühe klinische Studien umzusetzen. Der Wissenschaftsrat hat daher eine personelle und strukturelle Weiterentwicklung der KKS empfohlen, um eine professionelle Planung, Begleitung und Überwachung insbesondere von Phase I- und Phase II-Studien zu gewährleisten. Wissenschaftsrat: Perspektiven der Universitätsmedizin, Köln 2016, S. 37f.

|¹⁰⁴ <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/4314.php>, zuletzt abgerufen am 10.04.2017; zunächst wurden „Kompetenznetze in der Medizin“, dann Kompetenznetze in: Infektiologie, Demenzen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, schließlich seit 2007 „Krankheitsbezogene Kompetenznetze in der Medizin“ gefördert.

|¹⁰⁵ <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/das-zentrenmodell-der-dkg.html>, zuletzt abgerufen am 30.07.2018.

|¹⁰⁶ <http://www.ccc-netzwerk.de/spitzenzentren.html>, zuletzt abgerufen am 30.07.2018.

Die Onkologischen Spitzenzentren sind in einem Netzwerk Onkologischer Spitzenzentren bzw. CCC-Netzwerk miteinander verbunden. Über das Netzwerk sollen gemeinsame Strategien erarbeitet, gemeinsame Programme/Aktivitäten in allen Bereichen der onkologischen Versorgung, Forschung, Prävention, Früherkennung, Öffentlichkeitsarbeit und Ausbildung durchgeführt werden und der Austausch mit regionalen onkologischen Versorgern intensiviert werden. |¹⁰⁷

III.10 PAED-Net und CHIR-Net

Ebenfalls vom BMBF gefördert wurden spezifische Netzwerke zur fachbezogenen Unterstützung klinischer Studien, das „Pädiatrische Netzwerk zur Arzneimittelforschung und -prüfung bei Kindern und Jugendlichen an KKS“ (PAED-Net) und das „Studiennetzwerk Chirurgie“ (CHIR-Net). CHIR-Net wurde 2006 gegründet und bis 2014 vom BMBF gefördert. Als deutschlandweites chirurgisches Studiennetzwerk ist CHIR-Net eine vernetzte Infrastruktur für chirurgische Studien, die die Etablierung und Weiterentwicklung von Qualitätssicherung, Studienmethodik und Fortbildung im Bereich chirurgischer Studien vorantreibt. CHIR-Net bietet umfassende Beratungsleistungen im Zusammenhang mit klinischen Studien für Chirurgen, erstellt Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, berät und unterstützt den Aufbau von Registern, bietet Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten für professionelles Studienpersonal an, und ist breit vernetzt. PAED-Net wurde 2002 eingerichtet und bis 2008 mit insgesamt 5,4 Mio. Euro vom BMBF gefördert. Über die vernetzte Struktur des PAED-Net führten die darin zusammengeschlossenen KKS gemeinsam mit anderen Kooperationspartnern (z. B. niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten oder anderen Krankenhäusern) gesonderte klinische Prüfungen bei Kindern durch. |¹⁰⁸

III.11 Relevante Register für klinische Studien

III.11.a Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Das DRKS wurde in enger Zusammenarbeit mit der *World Health Organisation* (WHO), speziell mit der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) konzipiert. Die WHO hat das DRKS 2008 als Primär-Register anerkannt, so dass mit einer Registrierung im DRKS die Voraussetzung für eine Publikation in führenden medizinischen Fachzeitschriften erfüllt ist. |¹⁰⁹ Seit 1. Juli 2017 ist das

|¹⁰⁷ <http://www.ccc-netzwerk.de/das-netzwerk/aufgaben.html>, zuletzt abgerufen am 30.07.2018.

|¹⁰⁸ Vgl. <http://www.chir-net.de/>, zuletzt abgerufen am 05.01.2018, und Loos, Stefan et al.: Evaluation von Fördermaßnahmen der Strukturförderung im Bereich der patientenorientierten klinischen Forschung, Studie für das Bundesministerium für Bildung und Forschung, IGES-Institut, Berlin, Oktober 2011.

|¹⁰⁹ Das *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) hat die prospektive Registrierung klinischer Studien zur Voraussetzung für eine Veröffentlichung in führenden Fachzeitschriften gemacht.

DRKS dauerhaft beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) angesiedelt. Das DRKS bietet die Möglichkeit, Informationen zu laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien in Deutschland zu suchen oder eigene Studien über die Registrierung anderen zugänglich zu machen. Das Register will als zentrale Anlaufstelle der Öffentlichkeit einen vollständigen und aktuellen Überblick über in Deutschland durchgeführte klinische Studien anbieten und dabei nicht nur als Informationsquelle für Patientinnen und Patienten dienen, sondern auch das Fachpublikum unterstützen. | ¹¹⁰

III.11.b EU Clinical Trials Register (EU CTR)

Das von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) betriebene EU Clinical Trials Register (EU CTR) enthält Informationen über genehmigungspflichtige interventionelle klinische Studien mit Arzneimitteln (nicht: Medizinprodukte, chirurgische Verfahren, psychotherapeutische Verfahren), die seit dem 1. Mai 2004 in der EU durchgeführt wurden bzw. werden. Das Register ist ein anerkanntes Primärregister der WHO. | ¹¹¹

Via EudraCT, die Datenbank des EU CTR, werden die Informationen über die genehmigungspflichtigen klinischen Studien durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten verfügbar gemacht. | ¹¹²

III.11.c ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov wurde im Jahr 2000 eingerichtet und wird von der US National Library of Medicine (NLM) getragen, die wiederum zu den National Institutes of Health (NIH) gehört. Klinische Studien mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten, die zur Einreichung einer Marktzulassung an die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA gedacht sind, müssen bei ClinicalTrials.gov eingereicht (d. h. registriert) werden. Die Datenbank richtet sich sowohl an Patientinnen und Patienten als auch an klinisch Forschende und die Öffentlichkeit. | ¹¹³

III.11.d International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization

Die WHO ICTRP ist eine Plattform, über die weltweit verschiedene Register klinischer Studien auf freiwilliger Basis miteinander verknüpft werden. Vo-

| ¹¹⁰ S. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/weitere-fachdienste/deutsches-register-klinischer-studien/>; nähere Informationen über die Homepage des DRKS: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=start, zuletzt abgerufen am 30.07.2018.

| ¹¹¹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html>, zuletzt abgerufen am 30.07.2018.

| ¹¹² <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>, zuletzt abgerufen am 30.07.2018.

| ¹¹³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>, zuletzt abgerufen am 30.07.2018.

raussetzung ist die einheitliche Registrierungspraxis nach WHO-Vorgaben. Ziel der Plattform ist es, einen international einheitlichen „point of access“ zu klinischen Studien weltweit zu bieten. |¹¹⁴

III.12 Beratung durch die Arzneimittelzulassungsbehörden BfArM und PEI

Die Arzneimittel-Zulassungsbehörden bieten Unterstützung für klinische Studien in Form regulatorisch-wissenschaftlicher Beratungen als Bestandteil von Projektplänen zur Arzneimittelentwicklung an. Sie helfen Entwicklern, potentielle regulatorische Hürden für die Genehmigung klinischer Studien frühzeitig zu erkennen und Maßnahmen und Ressourcen für das Nehmen dieser Hürden realistisch vorzunehmen und einzuplanen. Neben Beratungen zu Qualitäts- und Nicht-Klinik-Aspekten sowie klinischen Studienprotokollen für eine erfolgreiche klinische Entwicklung werden vereinfacht zugängliche Translationsgespräche für kleine und mittlere Unternehmen sowie akademische Entwickler angeboten. Diese sollen eine regulatorische und rechtliche Orientierung beim Übergang vom explorativen Therapiekonzept zum *good clinical practice*-konformen Arzneimittelkandidaten geben.

C.IV RECHTLICHER RAHMEN FÜR KLINISCHE STUDIEN

IV.1 Klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln

Die EU-Verordnung Nr. 536/2014 (EU *Clinical Trial Regulation*) |¹¹⁵ dient insbesondere dem Ziel einer europaweiten Harmonisierung der Verfahren für die Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Mit der Verordnung wird eine weitgehende **Harmonisierung der Rechtsvorschriften** für die Durchführung von klinischen Prüfungen in Europa erreicht. Zudem wird das **Genehmigungsverfahren beschleunigt** und vor allem für multinationale klinische Prüfungen vereinfacht. |¹¹⁶ Unter anderem soll es künftig ein **zentrales, elektronisches Portal** bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geben, über das sämtliche Anträge zur Genehmigung klinischer Prüfungen zentral eingereicht werden sollen. Erst nach Fertigstellung dieses Portals ist die Verordnung anzuwenden. Die Verordnung zielt neben der Harmonisierung auf erhöhte Patien-

|¹¹⁴ <http://www.who.int/ictrp/about/en/>, zuletzt abgerufen am 01.08.2018.

|¹¹⁵ Verordnung (EU) Nr. 536 / 2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001 / 20 / EG.

|¹¹⁶ Frech, M.: Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in Europa: Was ändert sich durch die Verordnung (EU) Nr. 536 / 2014?, S. 24-28, in: BfArM, PEI (Hrsg.): Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3, September 2014.

ten-/Probandensicherheit, Transparenz und erleichterte Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten. | ¹¹⁷

Das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (AMG-Novelle) aus dem Jahr 2016 nimmt notwendige Anpassungen entsprechend der EU-Verordnung 536/2014 vor. Mit den darin enthaltenen gesetzlichen Änderungen werden insbesondere die nationalen Zuständigkeiten und Verfahren für die Genehmigung klinischer Prüfungen geregelt. Zuständige Behörden sind weiterhin das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Ein Teil des Gesetzes trat am 24. Dezember 2016 in Kraft, wesentliche Änderungen zum Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln werden voraussichtlich im zweiten Halbjahr 2019 in Kraft treten. | ¹¹⁸

IV.2 Klinische Prüfungen von Medizinprodukten

Klinische Prüfungen von Medizinprodukten werden künftig durch die **EU-Verordnung über Medizinprodukte 2017/745 (EU-MDR)** neu geregelt. Ähnlich der EU *Clinical Trial Regulation* ist es den Mitgliedstaaten der EU überlassen, das Verfahren bei den Ethikkommissionen national zu gestalten. Geltungsbeginn der unmittelbar in allen Mitgliedstaaten geltenden Verordnung ist der 26. Mai

| ¹¹⁷ Nähere Informationen zur EU-Verordnung finden sich u. a. auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp&mid=WCOb01ac05808768df, zuletzt abgerufen am 13.4.2017.

| ¹¹⁸ Nähere Informationen zur AMG-Novelle finden sich u. a. auf der Internetseite des Bundesgesundheitsministeriums: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2016/4-amg-novelle-verabschiedet.html>, zuletzt abgerufen am 12.4.2017. Ausführlich zum neuen Genehmigungsverfahren nach EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen s. Nickel, L. et al.: Änderungen des Arzneimittelgesetzes durch die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen, in: Bundesgesundheitsblatt 8/2017, S. 804-8011: Das novellierte Genehmigungsverfahren nach EU-Verordnung sieht ein zweiteiliges Antragsdossier vor. In Teil I sind fachlich-inhaltliche Fragen adressiert, die von den beteiligten Mitgliedstaaten gemeinschaftlich auf europäischer Ebene bewertet werden, u. a.: Vorliegen einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung (sofern vom Sponsor beantragt); Erwarteter therapeutischer Nutzen und Nutzen für die öffentliche Gesundheit; Risiken und Nachteile für die Prüfungsteilnehmer; Erfüllung der Anforderungen an Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten; Erfüllung der Etikettierungsvorschriften; Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformation. Zuständig für Teil I sind in Deutschland die Bundesoberbehörden (BfArM oder PEI). Eine beim BfArM registrierte, nach Landesrecht gebildete, öffentlich-rechtliche Ethikkommission nimmt zu bestimmten Aspekten in Teil I Stellung – insbesondere zur Nutzen-Risiko-Bewertung und zur Angemessenheit der Prüferinformation – und ist überdies für die Bewertung in Teil II umfassend zuständig. In Teil II geht es u. a. um folgende Aspekte: Voraussetzungen für die Einwilligung nach Aufklärung; Vorkehrungen für Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfungsteilnehmer und der Prüfer; datenschutzrechtliche Anforderungen; Eignung der an der klinischen Prüfung mitwirkenden Personen; Eignung der Prüfstellen; Schadensersatzregelungen; Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben. Die Bewertung der Teile I und II kann parallel erfolgen. Die Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und der Ethikkommissionen bei der Bewertung von Anträgen auf Genehmigung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ist durch eine entsprechende Verordnung geregelt: Verordnung über das Verfahren zur Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und der registrierten Ethik-Kommissionen bei der Bewertung von Anträgen auf Genehmigung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung – KPBV) vom 12. Juli 2017 (BGBl. I S. 2333).

2020. Für multinationale klinische Prüfungen ist ein sogenanntes koordiniertes Bewertungsverfahren vorgesehen, das dem Verfahren nach EU *Clinical Trial Regulation* ähnelt, und für den Sponsor nicht obligat ist, sondern frei gewählt werden kann. Eine wesentliche Neuerung dieser Verordnung ist, dass sie auch Anforderungen an klinische Prüfungen vorgibt, die primär zu wissenschaftlichen Zwecken und nicht zur Gewinnung von Daten für die Konformitätsbewertung und damit den Marktzugang eines Medizinprodukts durchgeführt werden. Leistungsstudien von In-vitro-Diagnostika werden künftig durch die EU Verordnung über In-vitro-Diagnostika 2017/746 (IVDR) geregelt. Geltungsbeginn der IVDR ist der 26. Mai 2022.

Konkrete Gesetzgebungsinitiativen zur Anpassung des nationalen Medizinprodukterechts an die EU-Verordnung gibt es seitens des BMG derzeit noch nicht, d. h. die derzeit geltende nationale Rechtslage ist die des **Medizinproduktegesetzes (MPG)** von 2010. Danach erfordert die Durchführung einer klinischen Prüfung von Medizinprodukten eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission und eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM). Die Genehmigung der Bundesoberbehörde gilt als erteilt, wenn die Behörde innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des vollständigen Antrags keine begründeten Einwände erhoben hat. Die Ethikkommission muss ihre Bewertung innerhalb von 60 Tagen nach Eingang des vollständigen Antrags abgeben. Bei klinischen Prüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko kann die zuständige Bundesoberbehörde auf Antrag des Sponsors von einer Genehmigung absehen. Eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission ist aber auch in diesem Fall erforderlich. Für klinische Prüfungen von Medizinprodukten, die das CE-Kennzeichen tragen dürfen, gelten diese Vorschriften nicht, es sei denn, die Prüfung hat eine andere Zweckbestimmung zum Inhalt oder es werden zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt. Die seit März 2010 geltenden Vorschriften über die klinische Prüfung von Medizinprodukten bedeuteten eine Annäherung an die bis dato strengere Regulierungspraxis von Arzneimitteln. |¹¹⁹

Auf Leistungsbewertungsstudien von In-vitro-Diagnostika finden die für klinische Prüfung von Medizinprodukten geltenden Vorschriften entsprechend Anwendung, wenn sie unter den in § 24 MPG näher genannten Voraussetzungen durchgeführt werden.

|¹¹⁹ Zum MPG s. Lehmann, E. et al.: Klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen. Neuregelung des Rechts der klinischen Prüfung von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika in Deutschland, in: *Medizinprodukte-Journal* 17, H. 3, 2010, S. 172-183 und Dieners, P., Oeben, M.: Die 4. MPG-Novelle – Änderungen und praktische Auswirkungen, in: *Medizinprodukterecht* 4, 2009, S. 121-127.

Klinische Prüfungen, bei denen mit ionisierenden Strahlen oder radioaktiven Stoffen gearbeitet wird, unterliegen dem **Strahlenschutzgesetz (StrlSchG)** vom 27. Juni 2017, das Ende 2018 in Kraft tritt. Sie erfordern eine zusätzliche Anzeige bzw. Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS): Ein Genehmigungsverfahren ist nur erforderlich in den Fällen, die nicht anzeigepflichtig sind. (Lediglich) anzeigepflichtig sind Forschungsvorhaben, die die Prüfung von Sicherheit oder Wirksamkeit eines Verfahrens zur Behandlung volljähriger, kranker Menschen zum Gegenstand haben und in denen die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung nicht selbst Gegenstand des Forschungsvorhabens ist.

Bei anzeigepflichtigen Prüfungen darf, sofern eine zustimmende Stellungnahme einer Ethikkommission vorliegt, begonnen werden, wenn das BfS sie nicht explizit untersagt. Das BfS muss die inhaltliche Prüfung der Anzeige innerhalb von 28 Kalendertagen nach Eingang der vollständigen Unterlagen durchführen. |¹²⁰ Verstreicht diese Frist, kann mit der Prüfung begonnen werden. Auch bei genehmigungspflichtigen Prüfungen gilt eine strikte Fristenregelung, wonach das BfS innerhalb von 90 Kalendertagen nach Eingang der vollständigen Antragsunterlagen über die Genehmigung entscheiden muss. Das BfS kann die Frist um 90 Kalendertage verlängern, wenn dies wegen der Schwierigkeit der Prüfung erforderlich ist und entsprechend begründet wird. Die Genehmigung gilt als erteilt, wenn das BfS nicht innerhalb der verlängerten Frist über den Genehmigungsantrag entschieden hat. Auch für die beteiligte Ethikkommission gilt eine klare Fristenregelung: Sie muss innerhalb von 60 Kalendertagen nach Eingang der erforderlichen Unterlagen eine schriftliche Stellungnahme abgeben.

Das Strahlenschutzgesetz vereinfacht das Genehmigungsverfahren gegenüber dem status quo ante in zweierlei Hinsicht: Erstens werden **klare Fristen** für die zuständige Behörde eingeführt, deren Ablauf einer Zustimmung gleich kommt. Zweitens wird die **Einbindung der Ethikkommissionen** erheblich vereinfacht. Bei Multi-Center-Studien genügt die Stellungnahme einer Ethikkommission, und: Wird das Forschungsvorhaben durch eine Ethikkommission sowohl nach Arzneimittelrecht oder Medizinprodukterecht als auch nach Strahlenschutzgesetz geprüft, soll die Stellungnahme sowohl die arzneimittelrechtliche oder medizinprodukterechtliche als auch die strahlenschutzrechtliche Bewertung enthalten.

|¹²⁰ Nach § 33 Abs. 2 Sätze 2 und 3 StrlSchG gibt es allerdings bei Einwänden des BfS zusätzlich die Möglichkeit einer Frist für den Anzeigenden von 21 Kalendertagen und einer Prüfung durch das BfS innerhalb von 21 Kalendertagen.

AMG	Arzneimittelgesetz
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMVg	Bundesministerium der Verteidigung
BMWi	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
CCC	Netzwerk der Onkologischen Spitzenzentren
CF	<i>cystic fibrosis</i> (Mukoviszidose)
CHIR-Net	Studiennetzwerk Chirurgie
CRO	Clinical Research Organisation
CSAW	<i>Can Shoulder Arthroscopy Work</i>
CTU	<i>Clinical Trial Unit</i>
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
DZG	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
EFI	Expertenkommission Forschung und Innovation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)

EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EU-MDR	<i>EU Medical Device Regulation</i> (EU-Medizinprodukte-Verordnung)
EUPATI	Europäische Patientenakademie
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (USA)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>good clinical practice</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IFB	Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren
IITs	<i>investigator initiated trials</i>
IP	<i>Intellectual Property</i>
IVDR	<i>In-vitro Diagnostika</i>
IZKF	Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
JAMA	<i>The Journal of the American Medical Association</i>
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KKS	Koordinierungszentren für klinische Studien
KPBV	Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung
MDCG	<i>Medical Device Coordination Group</i> , Koordinierungsgruppe Medizinprodukte
MFT	Medizinischer Fakultätentag
MPG	Medizinproduktegesetz
MS	Multiple Sklerose
NAKI	Nationaler Arbeitskreis zur Implementierung des MDR und IVDR
NEJM	<i>The New England Journal of Medicine</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i> (USA)

NLM	<i>National Library of Medicine (USA)</i>
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OSRA	<i>Office for Scientific Regulatory Advice</i>
PAED-Net	Pädiatisches Netzwerk zur Arzneimittelentwicklung und -prüfung bei Kindern und Jugendlichen an KKS
PDU	<i>Product Development Unit</i>
PEI	Paul Ehrlich-Institut
PPP	<i>Public Private Partnerships</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SCTU	<i>Specialized Clinical Trial Unit</i>
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SGKF	Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung der DFG
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz
SVR	Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen
TPMO	<i>Translational Product Management Office</i>
TV-L	Tarifvertrag für den öffentlichen Dienst der Länder
TVöD	Tarifvertrag für den Öffentlichen Dienst
UzK	Universität zu Köln
vfa	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
VUD	Verband der Universitätsklinika Deutschlands e. V.
WHO	<i>World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</i>
WMA	<i>World Medical Association (Weltärztebund)</i>
WR	Wissenschaftsrat
ZEFQ	Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen

Abbildung 1: Publierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2007-2017 - Erstautorenschaft, normiert nach Bevölkerungszahl (tsd.)	30
Abbildung C.1: Kommerziell geförderte interventionelle klinische Studien in Deutschland, 2007-2017	74
Abbildung C.2: Nichtkommerziell geförderte interventionelle klinische Studien in Deutschland, 2007-2017	75
Abbildung C.3. Gesamtzahlen interventioneller klinischer Studien in Deutschland, 2007-2017	75
Abbildung C.4: Klinische Prüfungen nach AMG in Deutschland, nach Phasen, 2007- 2017	76
Abbildung C.5: Publierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2007-2017 - Erstautorenschaft	77
Abbildung C.6: Publierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2014-2017 - Erst-, Letzt- und Korrespondenzautorenschaften	78
Abbildung C.7: Publierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2014-2017 - Erst-, Letzt- und Korrespondenzautorenschaften, normiert nach Bevölkerungszahl (tsd.)	79
Abbildung C.8: Publierte klinische Studien in Lancet, NEJM und JAMA, 2007-2017 - Erstautorenschaften, normiert nach BIP (Mrd. USD)	79

Gemeinsame Erklärung des Ausschusses Medizin des Wissenschaftsrates und der AG Klinische Studien der DFG- Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung zu Klinischen Studien

Klinische Studien sind ein essentielles Element der medizinischen Forschung. Sie ermöglichen zum einen die Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen und dienen daher dem Erkenntnisgewinn, zum anderen sind sie das Instrument, Ergebnisse der Grundlagenforschung zur Pathophysiologie und sich daraus ableitenden therapeutischen Ansätzen unter kontrollierten Bedingungen zu überprüfen und zu testen. Die Ergebnisse von klinischen Studien sind von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung, von hoher translationaler und unmittelbarer klinischer Relevanz für Prävention, Diagnostik und Therapie. Klinische Studien sind damit die Grundlage des medizinischen Fortschritts. Aufgrund der immer stärker wachsenden Bedeutung klinischer Studien nicht nur für die medizinische Forschung, sondern vor allem für den Erhalt der Gesundheit und für die optimale Behandlung von Patientinnen und Patienten, haben der Medizinausschuss des Wissenschaftsrates und die Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung (SGKF) der DFG einander ergänzende Empfehlungen entwickelt, die zur Förderung und Verbesserung der Situation wissenschaftsinitiiert klinischer Studien in Deutschland beitragen sollen.

Der von den Arbeitsgruppen gewählte Ansatz einer breiten Definition klinischer Studien umfasst nicht nur klinische Prüfungen gemäß dem Arzneimittelgesetz, sondern alle qualitätsgesicherten klinischen Untersuchungen, einschließlich Studien mit kleinen Fallzahlen. Diese Definition grenzt sich gleichzeitig eindeutig von reinen retrospektiven Datenanalysen ab. Ohne die Bedeutung von großen prospektiven Register-Studien in Frage zu stellen, fokussieren die Empfehlungen auf interventionelle Studien.

Rezente Analysen zeigen, dass die Leistungsfähigkeit Deutschlands in bestimmten Feldern klinischer Studien und im internationalen Vergleich derzeit nicht den Erwartungen Deutschlands als führende Wissenschaftsnation entspricht. Allerdings wurden in letzter Zeit eine Reihe von Strukturmaßnahmen ergriffen, wie z. B. Förderprogramme der DFG und des BMBF, die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die Koordinierungszentren für Klinische Studien und die Medizininformatik-Initiative, die die Grundlage für ein zukunftsorientiertes Konzept klinischer Forschung bilden. Die damit verbundenen Chancen für gesellschaftliche Innovationen für Gesundheitsversorgung, Wissenschaft und Wirtschaft sollten genutzt werden, um der Bedeutung Deutschlands als Standort klinischer Studien entsprechend dem Anspruch eines Landes mit herausragender Wirtschaftsleistung und Wissenschaftskultur künftig besser gerecht zu werden. Die Förderung der Attraktivität klinischer Forschung ist nicht zuletzt von zentraler Bedeutung für die Lösung des nicht nur nationalen, sondern weltweiten Problems der Gewinnung von wissenschaftlichem klinischem Nachwuchs.

Die Durchführung klinischer Studien erfordert heute mehr denn je die Zusammenarbeit unterschiedlicher Berufsgruppen und hat die Bildung von interprofessionellen Teams als positive Entwicklung zur Folge. Während gegenwärtig klinische Studien überwiegend von klinisch forschenden Ärztinnen und Ärzten initiiert und verantwortet werden, sind für andere Wissenschaftsdisziplinen die Voraussetzungen zur Einbindung in klinische Studien noch unzureichend geklärt. Vor diesem Hintergrund richten sich besondere Empfehlungen hier an die Förderung klinisch forschender Ärztinnen und Ärzte (*Clinician Scientists*). Darüber hinaus sind klinische Studien heute ohne Beteiligung von Patientinnen und Patienten von der Planung einer Studie bis zur Langzeitbeobachtung von Kohorten nicht durchführbar. In diesem Sinne haben alle Empfehlungen die Patientenorientierung im Fokus.

Die Empfehlungen weisen aber auch auf die Notwendigkeit einer vergleichbaren Grundausstattung an professionellen Infrastrukturen für klinische Studien hin. Besonderes Augenmerk ist auf die Vernetzung vorhandener und neuer Infrastrukturen zu legen, da nur so die Kooperation zwischen Studienzentren intensiviert und großangelegte, multizentrische bzw. nationale klinische Studien ermöglicht werden.

Auf Basis bestehender Förderprogramme besteht der Bedarf nach einem Förderportfolio, das das ganze Spektrum klinischer Studien von unterschiedlicher Zielstellung und Umfang sowohl mittels Struktur- als auch Projektförderung abdeckt. Das Förderhandeln der öffentlichen Hand sollte insbesondere den Bereich von klinischen Studien abdecken, für die kein wirtschaftliches Verwertungsinteresse, aber große wissenschaftliche, gesellschaftliche und gesundheitspolitische Notwendigkeit besteht. Im Rahmen dieses umfassenden Förderkonzepts empfiehlt der Wissenschaftsrat daher die Entwicklung von Förderangeboten für sehr aufwendige klinische Studien mit dezidiert praxisveränderndem Potenzial. Solche

Förderangebote würden nicht nur die Zahl hochqualitativer industrieunabhängiger klinischer Studien stimulieren und der Nachwuchsförderung dienen, sondern sollten die Konkurrenzfähigkeit und Attraktivität Deutschlands als Standort klinischer Studien in vielen Themenfeldern im internationalen Vergleich künftig deutlich steigern.