

Strategien zur Überwindung von Hürden der Wertschöpfungskette in der Gesundheitsforschung

Dieses Dokument wurde von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Wertschöpfungskette“ des Forums Gesundheitsforschung erarbeitet, unterstützt durch die Geschäftsstelle des Forums. Nach abschließender Beratung und Beschluss hat das Forum Gesundheitsforschung dieses Dokument dem Bundesministerium für Bildung und Forschung am 09.05.2017 als Empfehlung übergeben.

Inhalt

I. Zusammenfassung.....	3
II. Wertschöpfungskette in der Gesundheitsforschung.....	5
III. Validität und Qualität der Forschung.....	6
1. Handlungsbedarf.....	6
2. Bisherige nationale und internationale Initiativen.....	7
3. Empfehlungen.....	8
3.1 Erhöhung der Prädiktivität und Reproduzierbarkeit der Forschung	8
3.2 Strukturierte Qualitätsverbesserung der Forschung durch Hochschulen und Forschungseinrichtungen.....	9
3.3 Beiträge zur Verbreitung und Verankerung von qualitätssichernden Maßnahmen durch Forschungsförderer.....	10
3.4 Beiträge weiterer Akteure.....	12
4. Herausforderungen bei der Umsetzung.....	13
IV. Präklinische Entwicklung und frühe klinische Prüfungen.....	14
1 Handlungsbedarf.....	14
2 Bisherige nationale und internationale Initiativen.....	15
3 Empfehlungen.....	15
3.1 Aufbau eines Translationsfonds.....	16
3.1.1 Ziel und Aufgabe	16
3.1.2. Struktur und Organisation.....	17
3.1.3 Ausgestaltung	19
3.1.4 Finanzierung	21
3.1.5 Erfolgskriterien	22
3.1.6 Mehrwert gegenüber bestehenden Initiativen	22
3.2 Maßnahmen zur Vorbereitung und Unterstützung des Translationsfonds	23
4 Herausforderungen bei der Umsetzung.....	24

I. Zusammenfassung

Demografischer Wandel und die Veränderung des Lebensstils führen dazu, dass Volkskrankheiten und Mehrfacherkrankungen in der Bevölkerung zunehmen. Das stellt die Gesellschaft vor große Herausforderungen. Neue und innovative Präventionskonzepte, Diagnose- und Therapieverfahren sowie neue, bessere und bezahlbare Wirkstoffe für Arzneimittel werden dringend gebraucht.

Die für die zukünftige Gesundheitsversorgung der Menschen vielversprechendsten Forschungsansätze und neue Wirkstoffkandidaten müssen deshalb konsequenter und frühzeitiger identifiziert werden. Zudem müssen sie durch alle Entwicklungsschritte der Wertschöpfungskette professionell begleitet werden, so dass die industrielle Anschlussfähigkeit nachhaltig hergestellt werden kann.

Die Entwicklung neuer Verfahren und Wirkstoffe ist jedoch schwierig und mit hohen Entwicklungsrisiken verbunden. Denn sie ist zeitaufwändig und verursacht hohe Kosten. Damit Entwicklungskosten nicht weiter steigen und neue Produkte die Patienten schneller erreichen, müssen Hürden in der Wertschöpfungskette abgebaut werden, die die Translation behindern. Die Arbeitsgruppe Wertschöpfungskette des Forums Gesundheitsforschung empfiehlt hierzu an zwei Punkten anzusetzen. Zum einen sollte die Validität und Qualität der biomedizinischen Grundlagenforschung verbessert werden. Zum anderen sollte ein Translationsprogramm aufgelegt werden, in dem akademische und industrielle Partner früher und systematischer zusammenarbeiten.

Validität und Qualität der Forschung verbessern

Die Validität und Qualität der biomedizinischen Forschung sollte verbessert werden. Dies ist eine entscheidende Voraussetzung dafür, dass sich wissenschaftliche Ergebnisse in den späteren Schritten der Therapieentwicklung als reproduzierbar und verlässlich erweisen. Die Arbeitsgruppe empfiehlt hierzu konkrete Maßnahmen und Instrumente, die von verschiedenen Akteuren umzusetzen sind.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sollten insbesondere in konfirmatorischen tierexperimentellen Untersuchungen Studiendesigns mit höherer Validität einsetzen. Sie sollten Ergebnisse, die für die weitere Translation von hoher Bedeutung sind, replizieren. Ihre Ergebnisse sollten sie als Open Access publizieren und ihre Daten so verfügbar machen, dass eine gegenseitige Nutzung möglich ist.

Die Forschungseinrichtungen und Forschungsförderer sollten die Wissenschaft aktiv dabei unterstützen, den notwendigen Paradigmenwechsel und Kulturwandel umzusetzen. Hierzu sollten die Forschungseinrichtungen Strukturen etablieren, die eine Implementierung der Guten Wissenschaftlichen Praxis befördern. Die Forschungsförderer sollten in einem konzertierten Vorgehen eine verbesserte Qualitätssicherung als Fördervoraussetzung einfordern. Darüber hinaus sollten sie Förderprogramme für Replikationsstudien sowie zur Qualitätssicherung und Entwicklung von Qualitätsstandards auflegen.

Die Industrie sollte auch weiterhin hohe Qualitätsanforderungen als Voraussetzung für Kooperationen an die Akademia stellen. Genehmigungsbehörden für Tierversuche und Ethikkommissionen sollten im Rahmen ihrer Möglichkeiten ebenfalls auf eine Verbesserung der Validität der Forschung und der Veröffentlichung von Studienergebnisse hinwirken.

Systematische Zusammenarbeit von Industrie und Akademia in einem Translationsfonds

Begrenzte finanzielle Ressourcen, hohe Entwicklungskosten und verteilte Expertisen fordern einen Paradigmenwechsel bei der Entwicklung neuer Impfstoffe und Therapeutika. Die ver-

schiedenen Schritte in Akademia und Industrie dürfen nicht mehr sukzessive und voneinander abgetrennt erfolgen. Sie müssen viel früher miteinander verzahnt und gemeinsam durchgeführt werden. Die Akademia sollte bei der Identifizierung und Entwicklung von Wirkstoffkandidaten frühzeitig industrielle Standards berücksichtigen und auf die Produktentwicklungsexpertise der Industrie verstärkt bauen.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt, eine zukunftsweisende Form der Zusammenarbeit zwischen Akademia und Industrie zu initiieren, die neue Impulse aus Open Innovation Ansätzen berücksichtigt. Hierzu sollte ein Translationsprogramm aufgelegt werden, das der Bund und Industriepartner durch einen gemeinsamen Fonds¹ finanzieren. Der Translationsfonds sollte Projekte zur Entwicklung von potentiellen Wirkstoffen fördern. Nach einer ersten Kostenabschätzung würde der Fonds ein jährliches Budget von ca. 60 Millionen Euro (je zur Hälfte öffentliche und Industriemittel) erfordern. Aufgrund der langen Entwicklungszeiten von Wirkstoffen sollte der Förderungszeitraum mindestens zehn bis fünfzehn Jahre betragen. Die Projekte sollten regelmäßig meilensteinabhängig überprüft werden und klaren Go-/NoGo-Entscheidungen unterliegen.

Der Translationsfonds sollte durch einen Lenkungskreis gesteuert werden. Dieser würde durch Review Boards unterstützt. Auswahlkriterien für zu fördernde Projekte wären u.a. medizinischer Bedarf, Reifegrad der Projekte und technische Umsetzbarkeit.

Kernelement des vorgeschlagenen Translationsfonds ist die professionelle Beratung durch präklinisch und klinisch kompetente Projektmanagerinnen und -manager mit langjähriger Erfahrung in der Wirkstoffentwicklung, die die Projekte verantwortlich betreuen sollten. Darüber hinaus sollte eine Beratung zu regulatorischen Fragen, zu Intellectual Property Rights (IPR) und zum Technologietransfer die Projekte unterstützen. Diese sollten bei ihrer Umsetzung auf vorhandene Einrichtungen und Infrastrukturen für translationale Forschung zurückgreifen. Alle Projekte sollten entsprechend ihrer Meilensteinplanung einen engmaschigen Review Prozess durchlaufen.

Zentrale Erfolgskriterien für den Translationsfonds wären die Anzahl der initiierten klinischen Prüfungen mit erstem Wirksamkeitsnachweis im Menschen, die Anzahl der Projekte, die ihre definierten Meilensteine erreicht haben sowie die Anzahl der industriellen Kooperationen und Lizensierungen bzw. die Anzahl der Spin-off-Unternehmen.

Zur erfolgreichen Umsetzung des Translationsfonds werden vorbereitende und unterstützende Maßnahmen empfohlen. Ein Mapping sollte zunächst eine Übersicht zu Infrastrukturen für die verschiedenen Schritte der Arzneimittelentwicklung und deren Nutzungs- und Zugangsbedingungen erstellen, um diese in den Translationsfonds zu integrieren und keine neuen Strukturen aufbauen zu müssen. Akademische Projekte sollten in Konsortien mit komplementären Expertisen so weiterentwickelt werden, dass sie Eingang in den Translationsfonds finden können. Hierzu sollten spezifische Fördermaßnahmen für konfirmatorische tierexperimentelle Studien und für Screening-Prozesse aufgelegt werden. Darüber hinaus sollten Universitäten in Zusammenarbeit mit industriellen Partnern Postgraduierten-Programme für translationsrelevante Bereichen entwickeln.

¹ Im Folgenden wird das Programm als „Translationsfonds“ bezeichnet.

II. Wertschöpfungskette in der Gesundheitsforschung

Mission:

Dank der Erfolge der Gesundheitsforschung und verbesserter Lebensbedingungen leben die Menschen in Deutschland immer länger. Doch zugleich führen der demografische Wandel und die Veränderung des Lebensstils dazu, dass Volkskrankheiten und Mehrfacherkrankungen in der Bevölkerung zunehmen. Das stellt die Gesellschaft vor große Herausforderungen. Um sie meistern zu können, sind bezahlbare Innovationen in der Gesundheitsforschung gefragt. Neue Präventionskonzepte, Diagnose- und Therapieverfahren sowie bessere und sichere Wirkstoffe für Arzneimittel werden gebraucht.

Die Empfehlungen zielen deshalb darauf, dass die für die zukünftige Gesundheitsversorgung der Menschen vielversprechendsten Forschungsansätze und Wirkstoffkandidaten konsequenter und frühzeitiger identifiziert und professionell weiterentwickelt werden. Zudem müssen sie durch alle Entwicklungsschritte professionell begleitet werden, so dass die industrielle Anschlussfähigkeit entlang der Wertschöpfungskette hergestellt werden kann.

Hintergrund:

Deutschland ist dafür gut aufgestellt. Doch innovative Ideen aus der Forschung müssen künftig schneller und zielgerichteter zu den Patientinnen und Patienten gelangen. Die Entwicklung neuer Impfstoffe, Therapieverfahren und Wirkstoffe ist zeit- und kostenintensiv. So beansprucht die Entwicklung eines neuen Therapeutikums bis zur Zulassung ca. 10 bis 15 Jahre und bis zu 1 Milliarde Euro². Die durchschnittliche Erfolgsrate liegt bei nur 5-10 Prozent¹. Diese Zahlen verdeutlichen wie wichtig es ist, Innovations- und Entwicklungsprozesse in der Gesundheitsforschung zu optimieren.

Zwei Stufen in der Wertschöpfungskette sind dabei entscheidend. Punkt 1: Zu Beginn des Prozesses sind Validität und Qualität der biomedizinischen Grundlagenforschung sicher zu stellen. Denn dies ist Basis für eine rasche Translation von Forschungsergebnissen in die präklinische und klinische Entwicklung. Deren Ergebnisse müssen sich in den späteren Schritten der Wirkstoff- und Therapieentwicklung jedoch als reproduzierbar und verlässlich erweisen. Zudem sind sie eine Voraussetzung für den effizienten Umgang mit Forschungsressourcen und für die Glaubwürdigkeit und Konkurrenzfähigkeit der Wissenschaft – nach innen wie nach außen.

Der zweite entscheidende Punkt: Um Innovationsprozesse zu beschleunigen, müssen akademische Forschungsergebnisse reibungslos in die präklinische Entwicklung und die Durchführung klinischer Prüfungen überführt werden. Die Zahl der überführten innovativen Ideen gilt es zu erhöhen. Damit dies besser gelingt, sollten akademische und industrielle Partner früher und systematischer zusammenarbeiten. Auch die wissenschaftliche Beratung durch Arzneimittelbehörden und –agenturen muss bereits im Anfangsstadium der Entwicklung gesucht und intensiver gestaltet werden, um eine möglichst zielgerichtete Entwicklung anzubahnen. Alleine ist ein akademisches Institut nur bedingt in der Lage, Wirkstoffe oder Präventions- und Thera-

² DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J. Health Econ. 2003; 22: 151-185.

Di Mase J.A., Grabowski H.G., Hansen R.W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. J. Health Econ. 2016; 47: 20-33.

pieverfahren in die präklinische Entwicklung und die frühe klinische Prüfung zu führen. Universitäten und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen (Akademia) sollten sich künftig stärker an der konkreten Umsetzbarkeit ihrer innovativen Ideen orientieren und können dabei von den Erfahrungen der Industrie und der regulatorischen Behörden erheblich profitieren. Auf der anderen Seite besteht ein Bedarf der Industrie, sich mit der Akademia über innovative Forschungsansätze auszutauschen. Die Zusammenarbeit von Akademia und Industrie, begleitet von den Arzneimittelbehörden, sollte daher durch geeignete Strukturen sowie unterstützende und beratende Prozesse begleitet werden.

III. Validität und Qualität der Forschung

1. Handlungsbedarf

Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit von Ergebnissen der Grundlagenforschung weisen darauf hin, dass weniger als ein Viertel aller Publikationen repliziert werden können³. Zudem sind die in Tiermodellen und anderen Modellsystemen gewonnenen Forschungsergebnisse nur teilweise auf den Menschen übertragbar. Unter dem Strich kommen so zu wenige Innovationen aus der biomedizinischen Forschung in der Patientenversorgung an. Das Problem der mangelhaften Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wird zurzeit international intensiv diskutiert. Diese Debatte wurde umgehend auch von den Medien aufgegriffen und beeinträchtigt das öffentliche Vertrauen in die Qualität wissenschaftlicher Erkenntnisse.

In der Wissenschaftsgemeinschaft wächst die Erkenntnis, dass es tatsächlich ein erhebliches Qualitätsproblem gibt. Umstritten ist dagegen das Ausmaß. Umstritten ist auch, welche Ursachen für die „Reproducibility Crisis“ verantwortlich sind. Qualitätsgesicherte Forschung ist mit höheren Kosten und einem höheren Zeitaufwand verbunden. So muss zum Beispiel eine höhere Gruppengröße gewählt werden oder Experimente müssen repliziert werden, um Ergebnisse zu überprüfen. Das gegenwärtige System honoriert diesen Mehraufwand nicht. Darüber hinaus hängen Karriere- und Anreizsysteme im Wissenschaftssystem derzeit vor allem von der Anzahl und dem Impact Faktor von Publikationen und Drittmitteln ab. Dies und kurze Projektlaufzeiten führen zu einem hohen Leistungs- und Zeitdruck bei den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern. Dadurch veröffentlichen sie vielversprechende Forschungsergebnisse oft zu schnell und ohne diese vorher genügend zu überprüfen. Null- und negative Ergebnisse werden hingegen selten publiziert. Ein Teil der Forschung wird zudem von Personal durchgeführt, das noch in der Ausbildung ist und oft nicht ausreichend angeleitet und betreut wird.

Den Forschenden sind oft die natürlichen Grenzen der experimentellen Modelle zu wenig bewusst oder sie verdrängen sie. Dazu gehören insbesondere die biologisch bedingte Variabilität von Tier- und Zellmodellen, ihre Störgrößen, und die eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Für eine Beurteilung und Einordnung der gewonnenen Ergebnisse fehlt ein methodenkritischer Diskurs. Zudem lässt die Anwendung geeigneter Biometrie in präklinischen und klinischen Studien oft zu wünschen übrig. Die Ergebnisse werden häufig nicht kritisch hinterfragt, es fehlt eine kritische Diskussionskultur.

Es gibt auch wenig formalisierte Qualitätssicherung in der akademischen Forschung bzw. sie wird nicht ausreichend umgesetzt. Wissenschaftsverlage und Forschungsförderer fordern „Good Practice Guidance“ bisher zu wenig ein. Die Dokumentation und Berichte über For-

schungsergebnisse sind wenig standardisiert und häufig unvollständig. In der klinischen Forschung wurde mit Hilfe der evidenzbasierten Medizin, der Priorisierung von randomisierten, multizentrischen Studien sowie von Vorschriften zur adäquaten Dokumentation ein Umdenken und damit eine Qualitätssteigerung eingeleitet. Dieser Prozess fehlt bisher in der Grundlagenforschung und in der präklinischen Forschung.

Darüber hinaus versagt zunehmend der Peer-Review-Prozess der wissenschaftlichen Zeitschriften. Immer mehr Publikationsmöglichkeiten überlasten den Review-Prozess oder werden zunehmend ohne angemessene Qualitätssicherung durchgeführt und führen zur Veröffentlichung von Arbeiten mit nicht ausreichender Aussagekraft und von unvollständigen Arbeiten.

Eine immer größer werdende Abhängigkeit der akademischen Forschung von Drittmitteln und kurze Förderzyklen mit hohem Ergebnisdruck verleiten zu „Erwartungsforschung“, die oftmals mit Bias und einer unzureichenden Validierung einhergeht.

2. Bisherige nationale und internationale Initiativen

Verschiedene europäische und internationale Förderorganisationen und Stiftungen⁴ haben auf die Problematik reagiert und Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität und Erhöhung der Reproduzierbarkeit von biomedizinischer Forschung ergriffen. Zum einen haben sie die Fördervoraussetzungen⁵ verschärft, zum anderen haben sie Zuwendungen zur Unterstützung von Verbesserungsmaßnahmen angeboten⁶. Die Förderer wenden zum Teil auch differenziertere Bewertungskriterien an, die sich auf die Qualität und die Signifikanz der bisherigen Arbeiten der Antragsteller beziehen. Sie haben hierzu detaillierte Erläuterungen für Antragsteller und Gutachter veröffentlicht.

Auch in Deutschland haben DFG und BMBF die Probleme erkannt und damit begonnen, einzelne Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität der Forschung zu ergreifen⁷.

² <http://www.nature.com/nature/journal/v483/n7391/pdf/483531a.pdf>
<http://www.nature.com/nrd/journal/v10/n9/full/nrd3439-c1.html>

⁴ USA (National Institutes of Health, NIH; Laura and John Arnold Foundation); UK (Medical Research Council, MRC; National Health Service, NHS; Research Excellence Framework, REF); NL (The Netherlands Organization for Scientific Research, now; The Netherlands Organization for Health Research and Development, ZonMW); Italien (National Research Council, CNR); EU (Innovative Medicines Initiative, IMI).

⁵ Die erhöhten Anforderungen umfassen: Detailliertere Darlegung der wissenschaftlichen Prämissen in den Forschungsanträgen; Authentifizierung der wichtigsten biologischen und chemischen Ressourcen (Zelllinien, Antikörper, Tiere, Chemikalien usw.); Nachweis der Verwendung validierter Verfahren und Modelle; Strukturiertes Qualitätsmanagement in den Laboren: standardisierte Verfahren, Datenmanagement, Reporting Standards; Ausführlichere Darlegung des experimentellen Designs und der Statistik; Open Data Strategie: Open Access Publikationen, Publikation von negativen Daten, komplette Datenablage in Repositorien, Zugänglichkeit und Teilen von Daten; Aus- und Weiterbildungsmaßnahmen zu experimentellem Design, Statistik, Regulation, transparenter Umgang mit Daten.

⁶ Die Förderangebote umfassen: Replikationsexperimente; Förderung von Open Access bzw. Open Science Strategien; Metaforschung; Entwicklung von besseren Laborstandards und strukturiertem Qualitätsmanagement für Forschungslabore; Entwicklung von Trainingskursen und Karrierewegen; Zugang zu wissenschaftlichen Infrastrukturen.

⁷ Grundlage der Qualitätssicherung in den Förderverfahren von BMBF und DFG sind die 1999 von der DFG entwickelten Regeln zur Guten Wissenschaftlichen Praxis, die das BMBF seit 2002 übernommen hat. Besonders strenge Anforderungen an die Qualität stellen BMBF und DFG in den Förderangeboten für klinische Studien.

3. Empfehlungen

Die bisher von den Förderern ergriffenen Maßnahmen reichen noch nicht aus. Das Maßnahmenbündel ist zum einen weder umfassend noch systematisch umgesetzt. Zum anderen können viele der notwendigen Schritte nicht von den Förderern allein umgesetzt werden, sondern es gehören weitere Akteure dazu.

Die folgenden Empfehlungen richten sich an verschiedene Adressaten. Sie beschreiben konkrete Ziele, Verbesserungsmaßnahmen sowie Instrumente zu deren Umsetzung.

3.1 Erhöhung der Prädiktivität und Reproduzierbarkeit der Forschung

Die Adressaten der folgenden Empfehlungen sind die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler selbst. Die Leitungsorgane der Universitäten und der außeruniversitären Forschungseinrichtungen sowie die Forschungsförderer sollten die Einhaltung und Umsetzung dieser Regeln und Grundsätze von den Forschenden einfordern, unterstützen und kontrollieren (s. auch die Punkte 3.2 und 3.3).

Experimente und Studiendesign zur Erhöhung der Validität von präklinischer Forschung sorgfältig planen

Zunächst muss die grundlegende Einsicht vorliegen, wo, auf der Basis des aktuellen Forschungsstandes, man sich im Erkenntnisprozess befindet. Darauf aufbauend braucht es eine Reflektion darüber, wie mit explorativen und/oder konfirmatorischen Ansätzen die Fragestellungen weiter verfolgt werden sollen. Insbesondere für die konfirmatorischen Ansätze gehören die Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien, Randomisierung und Verblindung (interne Validität) und Positiv- und Negativkontrollen dazu. Der prädiktive Wert von Studien kann erhöht werden, indem biometrische Fallzahlen berechnet und Effektgrößen bei der Studienplanung realistisch eingeschätzt werden. Weiterhin sollten Geschlecht, Alter, Komorbiditäten etc. bei der Entwicklung von aussagekräftigen Krankheitsmodellen für den Menschen berücksichtigt werden (externe Validität). Internationale Guidelines zur Planung, Durchführung und „Reporting“ von präklinischer Forschung wie z. B. ARRIVE-Guidelines⁸, Good Cell Culture Practice (GCCP⁹) sollten eingehalten werden. Schließlich sollten Reagenzien, Chemikalien, Biologika und Zelllinien authentifiziert und standardisiert werden.

Relevante Ergebnisse replizieren

Seit Ende der 1990er Jahre initiiert das BMBF verschiedene Fördermaßnahmen, die die Umsetzung von Qualitätsstandards unterstützen und als Anreiz dafür dienen sollen. Hierzu gehören u.a. die Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS), die Studienzentren (ZKS), die Nationale Biobankeninitiative und die Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) sowie die Anschubfinanzierung für das Deutsche Cochrane Zentrum und für ein Deutsches Register für Klinische Studien. Weiterhin fördert das BMBF seit 2016 über alle Fördermaßnahmen hinweg explizit Open Access Publikationen. Das BMBF hat auch in einigen Fördermaßnahmen bereits Vorgaben zur Langzeitarchivierung von biomedizinischen Forschungsdaten und zu „Data Sharing Policy“ umgesetzt. Reporting Guidelines sind für BMBF-geförderte Projekte bereits bei der Planung der (Tier-)Studien zu berücksichtigen.

Die DFG verlangt bei jedem Forschungsantrag fachspezifisch angemessene Konzepte zum Umgang mit Forschungsdaten. Sie fördert die Langzeitarchivierung von biomedizinischen Forschungsdaten und den Aufbau eines Suchportals für Forschungsinfrastrukturen. Ferner begleitet und unterstützt die DFG den fachspezifischen Diskurs und die Etablierung von geeigneten Mindestanforderungen für die unterschiedlichen Fachbereiche

⁸ ARRIVE: Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments

⁹ s. British Journal of Cancer (2014) 111, 1021–1046 | doi: 10.1038/bjc.2014.166

„Kritische“, d. h. für die weitere präklinische und klinische Entwicklung relevante Befunde, sollten einer unabhängigen Replikation unterzogen werden („Konfirmation“).

Alle Daten und Erkenntnisse für die Wissenschaft und die Allgemeinheit verfügbar machen

Dazu gehört auch die Präregistrierung von präklinischen konfirmatorischen Studien¹⁰. Wichtig ist zudem die Publikation von negativen Resultaten sowie von Resultaten, die die Hypothese nicht bestätigen (NULL-Resultate). Veröffentlichungen sollten grundsätzlich als Open Access Publikation erfolgen. Originaldaten zu den Publikationen sollten zur Verfügung gestellt werden. Dies kann zum Beispiel über Anbieter wie Figshare¹¹ oder DRYAD erfolgen. Alternativ können institutionelle Repositorien genutzt oder aufgebaut werden.

3.2 Strukturierte Qualitätsverbesserung der Forschung durch Hochschulen und Forschungseinrichtungen

Die Adressaten der folgenden Empfehlungen sind die Leitungsorgane an den Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. Sie sollten entsprechende organisatorische und strukturelle Maßnahmen ergreifen. Akteure wie der Medizinische Fakultätentag, der Wissenschaftsrat, die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und die Hochschulrektorenkonferenz können durch eigene Prozesse zur Qualitätssicherung beitragen. Beispielsweise können sie in Audits oder Evaluationsberichten spezifische Qualitätsindikatoren abfragen.

Gute Wissenschaftliche Praxis implementieren

Alle Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen sollten Büros für Gute Wissenschaftliche Praxis (GWP) etablieren. Diese dürfen sich nicht nur auf die Untersuchung von wissenschaftlichem Fehlverhalten fokussieren, sondern sollten gute wissenschaftliche Praxis proaktiv vermitteln und Hilfestellungen anbieten. Hierzu gehören u. a. die Etablierung eines Qualitätsmanagement-Konzepts, die Koordinierung von Ausbildungsmaßnahmen, die Bereitstellung/Koordination von biostatistischer Expertise, die Koordination der Archivierung von Originaldaten sowie die Durchführung von Stichproben auf Einhaltung der GWP-Satzungen. Für eine adäquate Qualitätssicherung sollten Stellen für Qualitätsmanager in den Laboren geschaffen werden.

In den Laboren sollte eine Fehlerkultur etabliert und das gesamte Laborteam einbezogen werden, zum Beispiel über die Einführung eines Labor-Berichtssystems über kritische Vorkommnisse (LAB-CIRS: „Critical Incident Reporting System“ für Labore¹²). Es sollten elektronische Laborbücher eingeführt werden. Sie unterstützen die Qualitätssicherung der Dokumentation erheblich. Auditierungs- und Zertifizierungsverfahren sollten auch für die akademische präklinische Forschung entwickelt und eingeführt werden, insbesondere für translational ausgerichtete Labore. Das Personal in den Laboren sollte entsprechend ausgebildet werden.

¹⁰ Dies ist möglich über die Formate verschiedener Journale (z.B. CORTEX: Preregistered Study) oder auch PeerJ, PlosOne, BioRxiv, oder ScienceOpen.

¹¹ Figshare und Dryad sind internetbasierte, digitale Repositorien / Speicherdienste, in dem Wissenschaftler vollständige Ergebnisse, aber auch Datensätze, Grafiken, Abbildungen und Videos veröffentlichen können. Im Gegensatz zu klassischen wissenschaftlichen Publikationen können damit nicht nur gefilterte und bearbeitete Daten, sondern auch die zugrundeliegenden Originaldaten für andere Forscher öffentlich gemacht werden. Die Daten sind zitierfähig. Hinter Figshare steht das Verlagshaus Macmillan Publishers. (<https://figshare.com/>) Dryad ist eine not-for-profit Mitgliederorganisation, die aus führenden Journalen und wissenschaftlichen Vereinigungen der Evolutionsbiologie hervor gegangen ist. (<https://www.datadryad.org/pages/organization>)

¹² Dirnagl U, Przesdzing I, Kurreck C, Major S (2016) A Laboratory Critical Incident and Error Reporting System for Experimental Biomedicine. PLoS Biol 14(12): e2000705. doi:10.1371/journal.pbio.2000705

Um einen Kulturwandel voranzutreiben, ist essentiell, dass der wissenschaftliche Nachwuchs von Anfang an ein Bewusstsein für die Notwendigkeit der Qualitätssicherung entwickelt und dieses Bewusstsein kontinuierlich gefestigt und regelmäßig an sich ändernde Anforderungen angepasst wird.

Für eine fundierte Aus- und Weiterbildung zu Studiendesign und Statistik sollten entsprechende Ausbildungsmodulare als Pflichtveranstaltung in medizinischen und naturwissenschaftlichen Studiengängen und Graduierten-Programmen etabliert bzw. ausgebaut werden. Lehrangebote über Verfahren guter Forschungspraxis sollten in die Curricula integriert werden. Zudem sollten spezielle Postgraduierten-Programme aufgelegt werden.

Mit Kulturwandel eine bessere Qualität in der Forschung schaffen

Universitäten, außeruniversitäre Forschungseinrichtungen, Länder und Drittmittelförderer sollten Forschung nach ihrer Qualität und Werthaltigkeit – im Sinne von Prädiktivität und Reproduzierbarkeit – bewerten. Dazu sollten zusätzlich zu den bereits existierenden reinen Leistungskriterien (Drittmittel, Publikationen) geeignete Kriterien für Qualität und Robustheit von Forschung implementiert werden. Diese Kriterien sollten bei Berufungen, Verstetigungen, Promotionen, Vergabe von Projektmitteln sowie bei der leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM) angewendet werden.

Verfügbarkeit und Nutzung von wissenschaftlichen Erkenntnissen vereinfachen

Die Universitäten und Forschungseinrichtungen sollten eine Policy zur Unterstützung von Open Data verabschieden und die „Berliner Erklärung über den offenen Zugang zu wissenschaftlichem Wissen“¹³ unterzeichnen. Sie sollten Repositorien und Konzepte für das Teilen von Forschungsdaten etablieren. Auch Negativdaten sollten veröffentlicht bzw. zugänglich gemacht werden. Open Data Officers¹⁴ sollten zur Unterstützung der Forschenden etabliert werden. Das Personal sollte entsprechend fortgebildet werden.

Für eine evidenzbasierte Evaluierung von präklinischer Forschung sollten sich Forschungseinrichtungen und Universitäten aktiv an der Schaffung und Unterstützung von Sammlungen systematischer Reviews zu präklinischen Methoden und Resultaten beteiligen. Diese sind – ähnlich wie die Cochrane Collaboration oder GRADE¹⁵ in der klinischen Forschung - zur Evidenzbasierung der Ergebnisse der präklinischen Forschung wichtig. Erste Beispiele sind CAMARADES¹⁶, SYRCLE¹⁷ oder EBTC¹⁸.

3.3 Beiträge zur Verbreitung und Verankerung von qualitätssichernden Maßnahmen durch Forschungsförderer

Die folgenden Empfehlungen richten sich an die Forschungsförderer in Deutschland. Das sind vor allem BMBF, DFG, die Länder sowie Stiftungen.

Strukturen und Instrumente zur Qualitätssicherung einfordern

¹³ https://openaccess.mpg.de/68053/Berliner_Erklaerung_dt_Version_07-2006.pdf

¹⁴ Ein "data officer" ist eine Service-Funktion, die sowohl strategische als auch beratende Tätigkeiten im Kontext von Datenverwaltung (Datenspeicherung, -nutzung, -zugang, -qualität) übernimmt. s. <https://project-open-data.cio.gov/>

¹⁵ GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

¹⁶ CAMARADES: Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies

¹⁷ SYRCLE: SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation

¹⁸ EBTC: Evidence-based Toxicology Collaboration

Die Zuwendungsgeber sollten die unter 3.2. dargestellten notwendigen strukturellen Maßnahmen von Hochschulen und institutionell geförderten außeruniversitären Forschungseinrichtungen einfordern. Hierzu zählen die Etablierung von Richtlinien und Strukturen wie Qualitätsmanagement-Konzepte, Büros für Gute Wissenschaftliche Praxis und Qualitätsmanagement sowie die Etablierung eines Open Data Officers (s.o.). Darüber hinaus sollten spezifische Lehr- und Weiterbildungsangebote für alle Berufsgruppen etabliert werden.

Qualitätssicherungsmaßnahmen einfordern

Im Rahmen der Projektförderung sollten Antragstellende aufgefordert und verpflichtet werden, ihre Verfahren zur Steigerung der Reproduzierbarkeit ihrer Forschung in den Anträgen und Ergebnisberichten darzustellen. Darüber hinaus sollten Datenmanagementpläne¹⁹ vorgelegt, präklinische und klinische Studien registriert und eine Open Data Policy etabliert werden. Forschungsdaten sollten zur Verfügung gestellt und auch Null- und negative Daten veröffentlicht werden. Bei der Bewertung und Auswahl von Forschungsanträgen sollten die oben genannten Punkte berücksichtigt werden. Die Publikation von Forschungsergebnissen, welche den Open Data Kriterien entsprechen, sollte nachverfolgt werden. Die Dauer der Förderphasen sollte – wenn möglich – verlängert werden. Dies würde Leistungs- und Zeitdruck verringern und die Stabilität in der Forschung erhöhen.

Förderprogramme zur Qualitätssicherung auflegen

Hierzu zählen Programme, die spezifische Maßnahmen zur Qualitätssicherung unterstützen und den Kulturwandel einleiten sollen. Die Programme sollten Förderangebote zu folgenden Themen beinhalten:

- Replikationen kritischer, d. h. insbesondere für die Translation relevanter Befunde,
- Meta research, d. h. Forschung zu Robustheit von Forschung und zu Forschungsethik; Forschung zu qualitätsorientierten Formen der Anreizsetzung (Entwicklung von Metriken und Indikatoren); Implementierungsforschung (Analyse der Wirksamkeit von qualitätssichernden Maßnahmen),
- Einführung von qualitätssichernden Maßnahmen, zum Beispiel elektronische Laborbücher, strukturierte Dokumentation und Speicherung der Daten für die Nachnutzung durch andere Wissenschaftler (Open Data), Infrastruktur- und Personalkosten für die kontrollierte Herausgabe der Daten,
- Validierung von Reagenzien, Biologika, Zelllinien und Modellsystemen,
- Entwicklung von innovativen gradualen und postgradualen Ausbildungsformaten, welche auf Qualität und Kompetenz (Studiendesign, Analyse, Reporting) zielen,
- Systematische Reviews in der präklinischen Forschung sowie geeignete Publikationsplattformen,
- Entwicklung von Qualitätsstandards für Labormethoden, für die noch keine Qualitätsstandards existieren,
- Entwicklung von Auditierungs- und Zertifizierungsverfahren für Labore.

¹⁹ zum Beispiel nach dem Vorbild des MRC, UK <http://www.mrc.ac.uk/funding/guidance-for-applicants/2-the-application/#dmplans>

Gemeinsames Vorgehen der Förderer

BMBF, DFG und ggf. Stiftungen sollten bei der Etablierung ihrer Qualitätsmaßstäbe in ihren Antragsverfahren konzertiert vorgehen. Sie sollten einheitliche Qualitätskriterien vereinbaren und publizieren. Sie sollten gemeinsam einheitliche Informationen für Begutachtende zu Qualitätskriterien erstellen und einheitliche Checklisten für Antragstellende bereitstellen. Qualitätsfördernde Maßnahmen sollten zuwendungsfähig sein.

Kulturwandel für eine bessere Qualität in der Forschung unterstützen

Die Länder sollten die Kriterien bei der leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM) im Austausch mit den Universitäten und weiteren Akteuren des Wissenschaftssystems überdenken. Es sollten besser geeignete Bewertungskriterien entwickelt und eingeführt werden. Denn die bisherigen Kriterien (zum Beispiel Impact-Faktoren) bilden die Qualität und Werthaltigkeit (im Sinne von Prädiktivität und Reproduzierbarkeit) von Publikationen nicht ab. Damit sich Universitäten nach den genannten Qualitätsmaßstäben ausrichten, sollten zusätzliche Kriterien wie zum Beispiel Beiträge²⁰ zu Open Science und etablierte Qualitätsmanagement-Konzepte in die Mittelvergabe „eingepreist“ werden. Die Länder sollten außerdem die Entwicklung und dauerhafte Etablierung geeigneter Systeme zur Zertifizierung akademischer Labore unterstützen.

3.4 Beiträge weiterer Akteure

Weitere wichtige Adressaten sind die Industrie und die Genehmigungsbehörden sowie Ethikkommissionen.

Empfehlungen an die Industrie

Neben eigener Forschungstätigkeit sollte die Expertise der Industriepartner bei der präklinischen Entwicklung von neuen Produkten auf der Basis der oben genannten Standards in die Kooperation mit der Akademia eingebracht werden. An Partner aus der Akademia sind auch weiterhin von der Industrie hohe Qualitätsanforderungen als Voraussetzung für Kooperationen zu stellen und zu kontrollieren (s. 3.1. und 3.2.). Insbesondere sollte sie präklinische Studien- und Daten auf Evidenz und Robustheit hinsichtlich der Arzneimittel-Wirksamkeit überprüfen. Sie selbst sollte sich verstärkt an Open Innovation Initiativen beteiligen und sowohl präklinische als auch klinische Daten ohne Bias zur Verfügung stellen, sobald dies nach Sicherung des intellektuellen Eigentums und unter dem gebotenen Schutz von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen möglich ist.

Empfehlungen an die Genehmigungsbehörden für Tierversuche und Ethikkommissionen

Die für Tierversuche zuständigen Genehmigungsbehörden sollten klare, einheitliche, qualitätsassoziierte Kriterien formulieren, von welchen die Genehmigungen bzw. Zulassungen von Tierversuchen abhängig sind. Diese sollten auch stichprobenartig auditiert werden. Bereits vorliegende Kriterien sollten hinsichtlich ihrer Wirkung überprüft werden. So sollten zum Beispiel Effektgrößen und die Fallzahlberechnungen hinsichtlich ihrer biologisch/wissenschaftlichen Plausibilität intensiver überprüft werden. Begründete Replikationsstudien mit erforderlicher statistischer Aussagekraft sollten auf dieser Basis auch weiterhin genehmigungsfähig sein. Die Genehmigungsbehörden sollten ferner darauf hinwirken, dass Studienbefunde – auch die negativen und neutralen – publiziert werden. Dies könnte in Zusammenarbeit mit den Ethikkommissionen erfolgen. Die Behörden sollten einen Überblick über

²⁰ Hierzu zählen Publikationen in Open Access Journalen, Bereitstellung der Daten zur Nachnutzung, Einstellung eines Open Data Officers etc.

alle laufenden Verfahren haben. Sie könnten (stichprobenartig) einige Zeit nach Beendigung der Studien oder bei Stellung eines Neuantrages prüfen, ob die Ergebnisse – auch die Null- und negativen Ergebnisse – publiziert wurden.

4. Herausforderungen bei der Umsetzung

Um den notwendigen Kulturwandel herbeizuführen, sollte die Wissenschaft in der Breite mitgenommen werden. Hierzu ist es wichtig, dass die Wissenschaft dieses Problem nicht länger verdrängt und verharmlost. Einige gute Ansätze hierzu wurden bereits von einzelnen Forscherinnen und Forschern sowie Organisationen ergriffen. Diese gilt es fortzuführen und auszuweiten. Hierfür sollten insbesondere die Leitungs- und Führungsebenen der wissenschaftlichen Einrichtungen gewonnen werden.

Die bisherigen Bewertungsmaßstäbe für wissenschaftliche Leistungen, wie Publikationszahlen und Impact-Faktoren, werden bereits an verschiedenen Stellen kritisch diskutiert und in Frage gestellt. Es bestehen jedoch zurzeit noch Schwierigkeiten, alternative, einfach messbare Bewertungskriterien zu identifizieren und neue Anreizsysteme zu schaffen.

Die Erhöhung der Qualität und Validität der Forschung ist für alle Akteure mit finanzieller Mehrbelastung und Zeitaufwand verbunden (z.B. Kosten für Open Data Officers, elektronische Laborbücher). Dementsprechend werden ggf. weniger Forschungsarbeiten durchgeführt werden können. Die Verwertbarkeit und der Nutzen ihrer Ergebnisse werden dafür steigen. Im Rahmen der künftigen Umsetzung könnten die Kosten anhand von existierenden Beispielen abgeschätzt werden.

IV. Präklinische Entwicklung und frühe klinische Prüfungen

1 Handlungsbedarf

Die Entwicklung eines neuen Impfstoffs oder eines therapeutischen Arzneimittels ist schwierig und mit hohen Entwicklungsrisiken verbunden. Sie ist darüber hinaus zeitaufwändig und verursacht hohe Kosten. Die in Kapitel III beschriebenen Maßnahmen müssen daher konsequent umgesetzt werden, damit die Validität und Qualität der zugrundeliegenden Ergebnisse der biomedizinischen Forschung sichergestellt ist. Nur so werden diese sich in den späteren Schritten der Wirkstoff- und Therapieentwicklung als reproduzierbar und verlässlich erweisen. Es müssen jedoch weitere Maßnahmen ergriffen werden, damit die Entwicklung beschleunigt wird und neue Produkte in einem kompetitiven Markt die Zulassung und damit die Patienten zeit- und kosteneffektiver erreichen. Es gilt die für die Gesundheitsversorgung der Menschen vielversprechendsten Wirkstoffkandidaten konsequent und frühzeitig zu identifizieren und professionell zu entwickeln.

Die Institute und klinischen Einrichtungen der Universitäten, die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung und die außeruniversitären Forschungseinrichtungen sind durch ihr breites Spektrum an Kompetenzen, Methoden und Infrastrukturen wissenschaftlich sehr gut aufgestellt. Sie repräsentieren eine enorme fachliche Breite und Tiefe zu fast allen Krankheitsbildern, deren Prävention, Diagnose und Therapie. Die Universitätsmedizin hat einen breiten Zugang zu Patienten und die Bedarfe von Patienten und Ärzten sind hier unmittelbar erfassbar. Zusammen mit den außeruniversitären Forschungseinrichtungen wird (angewandte) Grundlagenforschung und klinische Forschung auf zumeist hohem nationalen sowie internationalen Niveau betrieben. Damit bietet sich ein breites Reservoir an Expertise und Ideen, das die Grundlage dafür bildet, auch auf neue medizinische Herausforderungen immer wieder schnell reagieren zu können. Die pharmazeutische und medizintechnologische Industrie ist heute mehr denn je auf dieses Wissen und innovative Ideen aus der akademischen Forschung angewiesen.

Für eine effektivere Translation ihrer Forschungsergebnisse fehlen der Akademia jedoch häufig spezifische Kenntnisse und finanzielle Ressourcen. Erfahrene Biotech- bzw. Medizintechnikunternehmen, die Fraunhofer Gesellschaft und die pharmazeutische Industrie sind hinsichtlich der präklinischen und klinischen Entwicklung punktuell besser aufgestellt: Sie verfügen über die notwendigen Infrastrukturen und Akkreditierungen, besitzen das nötige Know-how und sind mit den regulatorischen Anforderungen vertraut. Zudem sind in der pharmazeutischen Industrie Entwicklungsschritt-spezifische Qualitätskriterien und Prozesse etabliert, die die Entwicklung von Wirkstoffkandidaten frühzeitig priorisieren bzw. terminieren.

Begrenzte finanzielle Ressourcen, hohe Entwicklungskosten und verteilte Expertisen fordern einen Paradigmenwechsel bei der Entwicklung neuer Impfstoffe und Therapeutika. Die verschiedenen Schritte in Akademia und Industrie dürfen nicht mehr sukzessive und voneinander abgetrennt erfolgen. Sie müssen viel früher miteinander verzahnt und gemeinsam durchgeführt werden. Die Akademia sollte bei der Identifizierung und Entwicklung von Wirkstoffkandidaten frühzeitig industrielle Standards berücksichtigen und auf die Produktentwicklungsexpertise der Industrie verstärkt bauen. Damit all dies gelingt, bedarf es neuer Formen der Zusammenarbeit und neuer Fördermodelle, die neue Impulse aus Open Innovation Ansätzen berücksichtigen.

2 Bisherige nationale und internationale Initiativen

International sind einige neue Formen der Kooperation zwischen akademischen Einrichtungen und der Industrie bereits etabliert. Ein Beispiel dafür bietet das „Centre for Drug Research and Development“ (CDRD) in Kanada oder das „MRC Technology“ (MRCT) im Vereinigten Königreich. Das 2007 gegründete CDRD stellt zusammen mit Pharmafirmen und gemeinnützigen Institutionen „Innovation Funds“ bereit, die die Translation von Erkenntnissen aus der Akademie fördern. Die „Innovation Funds“ haben bis heute bereits fast 100 Millionen Dollar an Fördermitteln vergeben. Gleichzeitig hat die pharmazeutische Industrie 60 Millionen Dollar in die Arzneimittelforschung und –entwicklung investiert. Ganz ähnlich kooperiert auch das MRCT mit mehreren pharmazeutischen Firmen, akademischen Einrichtungen und Stiftungen.

Ein Beispiel für ein regionales Joint Venture zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Akademie ist die Kooperation „Apollo Therapeutics“. Hier arbeiten AstraZeneca, GlaxoSmithKline und Johnson & Johnson Innovation mit den Technologietransfer-Büros des Imperial College London, des University College London und der University of Cambridge zusammen. Diese 40 Millionen Pfund-Initiative ist für sechs Jahre angelegt. Sie bietet translationale Fördermöglichkeiten für biomedizinische Projekte, die die oben genannten Einrichtungen entwickeln. Das Ziel der Projekte ist, Produktkandidaten bis zu dem Punkt weiterzuentwickeln, zu dem sie von industriellen Partnern übernommen werden. Alle von Apollo geförderten Projekte haben Zugang zu Wirkstoffentwicklungsexpertisen nach Industriestandard und Entwicklungspartnern.

In Deutschland bieten das BMBF, das BMWI, die DFG und die außeruniversitären Forschungseinrichtungen verschiedene Programme an, die akademische Gruppen bei der Validierung ihrer Ergebnisse frühzeitig unterstützen. Das BMBF fördert auch die Zusammenarbeit von Akademie und Industrie mit speziellen Programmen. Dabei geht es jedoch in der Regel um befristete Einzelkooperationen zwischen Universitäten und Industrie. Diese Programme decken bisher nur Teile der Wertschöpfungskette in der Gesundheitsforschung ab. Und sie berücksichtigen die in diesem Papier genannten spezifischen Hürden noch nicht systematisch. Die Folge: Vielversprechende Ansätze in der Entwicklung bleiben in Deutschland heute wegen fehlender Entwicklungspartner und -ressourcen sowie nicht nachhaltiger Förderprogramme stecken.

3 Empfehlungen

Die folgenden Empfehlungen fokussieren auf die Entwicklung chemischer und biologischer Wirkstoffe für Therapie und Impfung. Bei der konkreten Umsetzung des Translationsprogramms sollten zudem die Spezifika innovativer neuartiger Therapeutika sowie Kombinationen mit Medizinprodukten berücksichtigt werden. Bereits zugelassene Wirkstoffe sollten ebenfalls innerhalb dieses Programms auf ihre Wirksamkeit bei anderen Krankheitsindikationen getestet werden können (Drug Repurposing).

Die Gesundheitsforschung in Deutschland braucht eine breit aufgestellte, nachhaltige und synergetische Zusammenarbeit zwischen Akademie, regulatorischen Einrichtungen und Industrie entlang der Wertschöpfungskette. Hierzu sollte ein Translationsprogramm mit ausreichendem Budget aufgelegt werden. Die Maßnahmen sollten gezielt an kritischen Punkten der Translation ansetzen und Partner mit einander ergänzenden Expertisen vernetzen.

Bei neuen Impfstoffen und Therapeutika handelt es sich um chemische (z.B. sog. small molecules) oder biologische Wirkstoffe (zum Beispiel Peptide, Antikörper, Nukleinsäuren) oder auch um Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP²¹). Wirkstoffe oder neuartige Therapien werden teilweise auch als Kombinationsprodukte mit Medizinprodukten entwickelt. Arzneimittelbehandlungen begleitende Diagnostika („Companion Diagnostics“) werden ebenfalls parallel zu bestimmten Arzneimitteln entwickelt. Die Entwicklungsschritte, Zulassungsbedingungen und Kommerzialisierungsstrategien für Impfstoffe und Therapeutika unterscheiden sich grundlegend von denen für Diagnostika und Medizinprodukte. Arzneimittel und Medizinprodukte müssen spezifischen unterschiedlichen Anforderungen genügen.

3.1 Aufbau eines Translationsfonds

3.1.1 Ziel und Aufgabe

Das Translationsprogramm sollte als Fonds (Translationsfonds) eingerichtet werden, der gemeinsam von BMBF und Industrie finanziert wird. Dabei sollte es sich in der Regel um finanzielle Beiträge durch die Industriepartner handeln. Aus diesem Fonds werden die ausgewählten Projekte zur Entwicklung von potentiellen Wirkstoffen gefördert.

Kern des vorgeschlagenen Translationsfonds sollte der Aufbau einer umfassenden Beratungsstruktur und eines professionellen Projektmanagements sein. Durch die strategische Partnerschaft mit der Industrie soll sichergestellt werden, dass geförderte Projekte eine realistische Chance auf eine präklinische Validierung und eine klinische Anwendung haben, konkurrenzfähig sind und letztlich vermarktet werden können. Außerdem gewährleisten erfahrene Projektmanagerinnen und -manager das Aufstellen wichtiger Go/NoGo-Meilensteine, schnelle Entscheidungen und eine kompetitive Entwicklung der Wirkstoffkandidaten.

Der Translationsfonds sollte auf bereits vorhandene Einrichtungen und Infrastrukturen zurückgreifen, die translationale Forschung in Deutschland betreiben und die wesentlichen Akteure zusammenbringen. In einem solchen Modell profitieren die akademischen Partner von der Unterstützung und Einlizenzierung ihrer Projekte durch die Industrie und werden an der Realisierung ihrer Innovationsideen teilhaben. Im Gegenzug zur Beteiligung am Translationsfonds bietet er den beteiligten Unternehmen einen Zugang zu innovativen Ideen und Mitwirkung bei der Projektauswahl. Darüber hinaus sollten beteiligte Firmen das Recht auf Information und eine Option auf den ersten Zugriff erhalten.

Der Translationsfonds sollte Themenschwerpunkte auf Gebieten mit hohem medizinischem Bedarf adressieren. Entsprechende Schwerpunkte könnten z.B. sein: Antibiotika, Impfstoffe, seltene Erkrankungen, bisher nur schlecht und/oder sehr teuer therapierbare Erkrankungen. Es sollten sowohl chemische als auch biologische oder neue Therapieansätze gefördert werden. Zu neuen Therapieansätzen zählen Immuntherapeutika, Gentherapeutika, Nukleinsäurebasierte Therapeutika, ATMPs, individualisierte Therapiekonzepte, Bioimplantate und innovative Kombinationsprodukte aus Arzneimitteln und Medizintechnik.

Themenschwerpunkte, die die Industrie weniger intensiv bearbeitet, bzw. Mandate für Pandemiefälle sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Dafür sind insbesondere bereits existierende

²¹ Unter dem Begriff Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) werden Gentherapeutika (gene therapy medicinal products), somatische Zelltherapeutika (somatic cell therapy medicinal products) sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (tissue engineered products) zusammengefasst.

Maßnahmen wie Produktentwicklungspartnerschaften zu erwägen. Darüber hinaus könnten marktorientierte Anreize (sog. pull-Mechanismen) in Pilotmaßnahmen getestet werden.

3.1.2. Struktur und Organisation

Für die Ausgestaltung des Translationsfonds sind mehrere Varianten denkbar. Einige mögliche Strukturelemente werden im Folgenden skizziert. Der Translationsfonds und seine Struktur sollten auf der Basis einer regelmäßigen und unabhängigen Evaluation stetig angepasst und weiterentwickelt werden.

Lenkungskreis

Hier sollten Zuwendungsgeber, Industriepartner, Akademia und Arzneimittel-regulatorische Bundesoberbehörden vertreten sein. Der Lenkungskreis sollte entscheiden, welche der nominierten Projekte durchgeführt werden. Grundlage hierfür ist die Evaluierung durch die Review Boards und ein transparenter Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten. Anhand des Fortschritts der Projekte sollte der Lenkungskreis auch über deren Weiterführung bzw. Abbruch entscheiden.

Review Boards

Die Review Boards sollten aus erfahrenen Expertinnen und Experten aus Wissenschaft und Industrie bestehen. Die Auswahl der Mitglieder ist so zu treffen, dass alle Bereiche der Wirkstofffindung und -entwicklung abgedeckt werden, zum Beispiel Chemie, Biologie, Pharmakologie, Toxikologie und Klinik. Wenn notwendig, sollten Expertinnen und Experten für unterschiedliche Entwicklungsstufen und/oder einzelne Projekte eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere für die Bewertung der Qualität und Validität der präklinischen Daten. Regulatorische Experten sollten Gaststatus haben.

Projektmanagement

Professionelle präklinisch und klinisch kompetente Projektmanagerinnen und -manager mit langjähriger Erfahrung in der Wirkstoffentwicklung sollten die Projekte verantwortlich betreuen. Sie sollen erkennen, welche Validierungsschritte notwendig sind, um das Interesse an einer Übernahme durch die pharmazeutische Industrie so früh wie möglich zu wecken bzw. die Weiterentwicklung in einem Spin-off-Unternehmen zu ermöglichen. Zu den notwendigen Kompetenzen der verantwortlichen Projektmanagerinnen und -manager gehören u.a. Know-how in der Arzneimittelentwicklung von der späten Grundlagenforschung über Präklinik bis zur frühen klinischen Erprobung, Expertise in regulatorischen Fragestellungen, Intellectual Property Rights (IPR) und Vertragsmanagement, Richtlinien zur Wirkstoffentwicklung²², Entwicklung von Projektplänen, Projektmanagement und Outsourcing-Management. Die Projektmanagerinnen und -manager sollten die deutsche Forschungslandschaft detailliert kennen und sicher bewerten können, welche Einrichtung einen bestimmten projektspezifischen Meilenstein methodisch effizient und auf hohem Niveau mit der größten Erfolgswahrscheinlichkeit bearbeiten kann und daher in das Projekt integriert werden sollte. So fließen die Forschungsmittel an Arbeitsgruppen mit der jeweils besten Kompetenz und Expertise. Die Kosten für die Projektmanagerinnen und -manager sollten wettbewerblich angemessen sein und aus dem Fonds finanziert werden.

Regulatorische Beratung

²² Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP), Gute Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) und Gute Klinische Praxis (Good clinical practice, GLP)

Zur regulatorischen Beratung sollten alle Projekte die Angebote der Innovationsbüros des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nutzen (Kick-Off-Meetings, informelle Beratungen, Scientific Advice). Darüber hinaus sind Formen einer intensiveren regulatorischen Beratung und Begleitung der Produktentwicklung vorzusehen. Hierfür sollten beim PEI bzw. BfArM Strukturen geschaffen werden, die einerseits die Beratung und andererseits die unabhängige Bewertung von Anträgen ermöglichen.

Intellectual Property Rights (IPR) und Technologietransfer

Alle Projekte sollten im Hinblick auf IPR und Technologietransfer professionell unterstützt werden. Die Kosten für die Beratung und die Patentanmeldung sollten aus den Projektmitteln finanziert werden. Die Projekte sollten darlegen, ob sie eigene Schutzrechte haben und ob „freedom to operate“ besteht. Darüber hinaus ist darzustellen, inwieweit die Erlangung weiterer Schutzrechte oder Schutzrechtsfamilien angestrebt wird.

Die zu gewährenden Rechte an den Projekten sollten vor dem Start des Translationsfonds verhandelt werden. Das bestehende IPR (sog. background-IP) sollte bei der Einrichtung, die das Projekt einbringt, bleiben. Das neu generierte IPR wird für den Partner, der das IP generiert, angemeldet bzw. bei mehreren Partnern wird das IPR entsprechend der Beteiligung angemeldet. Unabhängig davon sollte zwischen den Partnern vertraglich sichergestellt werden, dass über die Verwertung nur einer der Partner im Namen aller mit der Industrie verhandelt. Die Beratung zum IP kann durch verschiedene einschlägige Patentanwaltskanzleien und Patentagenturen erfolgen. Es könnte auch eine gemeinsame etablierte Patent- und Technologietransferagentur für alle Projekte festgelegt werden.

Über die Verteilung der Rückflüsse aus der Veräußerung der Rechte sollte zu Beginn der Projekte verhandelt werden. Bedingungen, unter denen Rückflüsse an den Translationsfonds vorzusehen sind, sollten näher definiert werden.

Die am Translationsfonds beteiligten Unternehmen sollten eine Option auf den ersten Zugriff erhalten, um die späte Phase der Produktentwicklung bis zur Zulassung zu übernehmen. Bei gleichzeitigem Interesse mehrerer Industriepartner an einem Projekt sollte es einen vorher abgestimmten Prozess geben, bei dem alle Beteiligten über die kompetitive Vergabe der Rechte entscheiden. Sollte es kein Interesse seitens der beteiligten Industriepartner geben, können die Rechte an den Projekten auch extern vergeben werden. Hierzu könnte das Projekt Pharma- oder Biotechnologiefirmen sowie Investoren zur weiteren Entwicklung angeboten bzw. die Weiterentwicklung in einem Spin-off-Unternehmen evaluiert werden.

Eine Übertragung an eine Pharma-/Biotechnologiefirma sollte nach Möglichkeit bereits vor dem Erreichen des Proof of Concept im Menschen erfolgen. Spätestens nach Abschluss der Phase IIa sollten sämtliche Rechte auslizensiert werden.

Translationsfonds



Abb. 1: Struktur und Organisation des Translationsfonds

3.1.3 Ausgestaltung

Zugangsvoraussetzungen

In der Regel sollten nicht-industrielle akademische Einrichtungen der biomedizinischen Forschung in Deutschland, die Forschungsergebnisse in translationale Entwicklungsprojekte überführen wollen, Projekte für eine Translationsförderung einreichen können. In einer zweiten, zeitlichen späteren Ausbauphase sollten auch KMU unter bestimmten Voraussetzungen Projekte beantragen dürfen. Voraussetzung für eine Förderung sollte die Berücksichtigung von Maßnahmen zu einem verbesserten Qualitätsmanagement sein (siehe III Punkt 3.1. Erhöhung der Prädiktivität und Reproduzierbarkeit der Forschung).

Auswahlkriterien

Medizinischer Bedarf bzw. Benefit für die Patienten und Patientinnen sowie für das Gesundheitssystem

Gefördert werden sollten die jeweils innovativsten, erfolgversprechendsten Projekte innerhalb von Indikationsbereichen mit hohem medizinischen Bedarf. Der medizinische Bedarf sollte auf der Basis der Prävalenz, Inzidenz, Mortalität, den Krankheitskosten, der sozioökonomischen Belastung und weiterer Daten zur Krankheitslast (zum Beispiel DALYS²³) beschrieben werden. Die Neuheit des Therapieansatzes, seine möglichen Auswirkungen auf die klinische Praxis

²³ DALYS: Disability adjusted life years

und Versorgung, der Benefit für Patientinnen und Patienten sowie der sozioökonomische Benefit sind darzulegen. Rein marktgetriebene „Me-too-Ansätze“ sowie Generika- oder Biosimilar-Entwicklungen sollten nicht gefördert werden.

Entwicklungsstand/Reifegrad der Projekte

Durch das zunehmende Verständnis zellbiologischer und physiologischer Prozesse können (neue) Angriffspunkte (Targets, Zielstrukturen) für medizinische Interventionen identifiziert werden. Bei den Targets oder Zielstrukturen handelt es sich um in den Krankheitsprozess eingebundene Moleküle wie Enzyme oder Rezeptoren.

Zugang zum Translationsfonds sollten Projekte haben, in denen die biologischen Zielstrukturen für die zu entwickelnden Wirkstoffe bereits in Testsystemen weitgehend validiert worden sind. Die Testsysteme müssen eine Relevanz für die angestrebte Indikation besitzen und eine Vorhersage zur Wirksamkeit des Wirkstoffes ermöglichen. Idealerweise sollten Leitstrukturen²⁴ (Vorläufer für Wirkstoffkandidaten) möglichst bereits identifiziert sein. Es ist nachzuweisen, dass die Leitstruktur die Zielstruktur erreichen kann und sie entsprechend der therapeutischen Absicht reguliert und steuert. Für therapeutische Innovationen, die keine klassischen Wirkstoffe sind, können analoge Voraussetzungen²⁵ definiert werden. Da jedoch davon auszugehen ist, dass die aus der Akademia vorgeschlagenen Leitstrukturen nicht in jedem Fall alle Kriterien für einen Wirkstoffkandidaten erfüllen, können im Rahmen des Translationsfonds auch die Leitstrukturentwicklung (Hit to Lead) und -optimierung durchgeführt werden.

Innerhalb der Projekte sollten auch schon Vorstellungen über mögliche Biomarker existieren, die die Beeinflussung der Zielstruktur im Menschen robust und zuverlässig abbilden und die mit dem klinischen Ausgang korreliert werden können. Es sollte ein pharmakodynamischer Biomarker verfügbar sein, der nach Gabe des Wirkstoffkandidaten dessen Wirkungsweise zuverlässig widerspiegelt. Pharmakodynamische Biomarker sollten auch die Basis für die Entwicklung von aussagekräftigen therapiebegleitenden Diagnostika (Companion Diagnostics) sein.

Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien sollten über eine hohe Validität verfügen und statistisch gesichert sein (siehe III 3). Sie sollten möglichst auf konfirmatorischen Tierstudien beruhen. Falls erforderlich können die Review Boards zunächst eine konfirmatorische tierexperimentelle Studie oder eine unabhängige Replikation der Daten empfehlen (s. auch 3.2 Maßnahmen zur Vorbereitung und Unterstützung des Translationsfonds). Originaldaten sollten wenn möglich offengelegt werden (siehe III 3.4). Das Qualitätsmanagement und die Berücksichtigung internationaler Richtlinien sollten dargestellt werden (siehe III 3).

Für die weitere Entwicklung der Kandidaten sollten bereits klinische Studienkonzepte angedacht sein, mit denen die Wirkungsweise und Wirksamkeit im Menschen überprüft werden können. Hierzu sollten geeignete Patientenpopulationen identifiziert sein.

Technische Umsetzbarkeit

Die prinzipielle Einsetzbarkeit (Druggability) potentieller neuer Impfstoffe und Therapeutika (Applikationsart, Dosis, Formulierung) in der Versorgung sollte gegeben sein. Die Findung und

²⁴ sowohl chemische Leitstrukturen als auch biologische Substanzen wie Antikörper, andere Proteine, DNA oder RNA etc

²⁵ Beispielsweise sollte bei Companion Diagnostics-Projekten die Phase der Biomarker-Findung abgeschlossen sein und ein Testsystem zur Bestimmung des Markers vorliegen.

Herstellung des Produktes sollte verfahrenstechnisch und kostentechnisch unter vertretbaren Risiken umsetzbar sein.

Durchführung

Die/Der jeweilige verantwortliche Projektmanagerin oder -manager sollte in Zusammenarbeit mit den ausgewählten Projekten alle weiteren Schritte erarbeiten. Dafür ist zunächst in enger Konsultation mit der zuständigen regulatorischen Bundesoberbehörde ein Forschungs- und Entwicklungsplan zu erstellen. Dieser legt die Kosten und die zeitlichen Abläufe bis zum anvisierten Lizenzierungszeitpunkt bzw. bis zum ersten Proof-of-Concept dar. Der Plan sollte Meilensteine und Go/NoGo Entscheidungspunkte enthalten. Alle wichtigen therapeutischen, regulatorischen und wirtschaftlichen Ziele und die hierfür notwendigen Informationen sollten in einem Dokument zusammengestellt werden (Target Product Profile²⁶). Darüber hinaus sollte gemeinsam das Projektteam zusammengestellt werden. Dies kann neben Vertreterinnen und Vertretern der an der Entwicklung beteiligten Arbeitsgruppen auch andere akademische oder industrielle Einrichtungen umfassen. Hierbei sollten bestehende Infrastrukturen genutzt werden. Für die jeweiligen Arbeiten sind die am besten geeigneten Einrichtungen mit nachgewiesener Qualifikation auszuwählen. Dies können forschungsstarke akademische Institutionen oder auch spezialisierte Dienstleistungsunternehmen sein.

Die/Der Projektmanagerin bzw. -manager sollte regelmäßig über den Fortschritt des Projektes und zeitnah über das (Nicht)Erreichen von Meilensteinen und Go-/NoGo-Entscheidungspunkten berichten.

Alle Projekte sollten regelmäßig entsprechend der Meilensteinplanung einen Review Prozess durchlaufen: Das Review Board evaluiert den Fortschritt eines jeden Projektes und prüft, ob sich die Einschätzungen zu den oben genannten Kriterien geändert haben. Hierbei wird die Projektmanagerin oder -manager einbezogen. Darauf basierend empfiehlt das Review Board das Projekt weiterzuführen oder zu beenden; ggf. kann es auch einen neuen Go-/NoGo-Entscheidungspunkt hinzufügen.

Die endgültige Entscheidung über Weiterführung bzw. Abbruch der Projekte liegt beim Lenkungskreis.

3.1.4 Finanzierung

Den *Translationsfonds* sollten die öffentliche Hand und die Industrie gemeinsam tragen. Die Beteiligung der Industrie sollte dabei „in cash“ erfolgen. Nur in begründeten Ausnahmefällen, sollten auch „in kind“-Beiträge der Partner möglich sein. Umfang und Bewertung dieser „in kind“-Leistungen müssen transparent dargelegt werden und vor Beginn der Projekte zwischen

²⁶ Das Target-Produkt-Profil (TPP) soll

- alle therapeutischen und wirtschaftlichen Ziele umfassend abbilden
- essentielle wissenschaftliche, technische, klinisch-medizinische, und Markt-relevante Informationen (beispielsweise '(unmet) medical need', 'room for improvement') enthalten und
- den Forschungs- und Entwicklungsprozess als wichtige Entscheidungshilfe begleiten und unterstützen.

Das TPP soll entsprechend der Hauptabschnitte der zukünftigen (projizierten) Arzneimittelkennzeichnung strukturiert sein (für Wirkstoffe: Primary Indication, Patient Population, Treatment Duration, Delivery Mode, Dosage Form, Regimen, Efficacy, Risks/Side Effects; für Medizinisches Gerät: Intended use, Device description, Contraindications, Non-clinical testing, Clinical studies) und den Entwicklungsprozess konzeptionell mit spezifischen Anforderungen und Zielen für eine Zulassung verbinden. Das TPP ist als dynamisch-strategisches Dokument zu verstehen und während des Entwicklungsprozesses regelmäßig zu überprüfen, zu hinterfragen, zu überarbeiten und anzupassen.

den Partnern in projektbezogenen Kooperationsverträgen klar festgelegt werden („pre-agreed deal“). Bei der detaillierten Ausgestaltung ist unbedingt darauf zu achten, dass potenzielle Interessenskonflikte sowohl die Auswahl der Projekte als auch die ausführenden Stellen betreffend vermieden werden müssen. In Arbeitsplänen werden die Aufgaben und Leistungen der Partner festgelegt.

Die für seine Umsetzung notwendige finanzielle Ausstattung hängt von der Anzahl und dem Stadium der geförderten Projekte ab. Auch die Art der geförderten Projekte beeinflusst den Budgetbedarf, da die Herstellung von biologischen Wirkstoffen kostenintensiver ist als die von chemisch synthetisierten Substanzen. Es ist erforderlich viele frühe Projekte, d.h. Projekte in der Leitstrukturfindung und -optimierung, zu fördern, um eine gewisse kritische Masse zu haben, aus der dann erfahrungsgemäß einige wenige Wirkstoffe zur klinischen Prüfung gebracht werden können.

Nach erster Kostenabschätzung würde der Translationsfonds ein jährliches Budget von ca. 60 Millionen Euro erfordern. Aufgrund der langen Entwicklungszeiten pharmazeutischer Wirkstoffe sollte der Förderungszeitraum mindestens zehn bis fünfzehn Jahre betragen. Zusätzlich könnten Rückflüsse aus Auslizensierungen den Translationsfonds finanzieren.

3.1.5 Erfolgskriterien

Der Beitrag des Translationsfonds zur Erhöhung der Wertschöpfung durch die deutsche akademische Gesundheitsforschung ließe sich an folgenden Erfolgskriterien messen:

Anzahl der initiierten klinischen Prüfungen mit erstem Wirksamkeitsnachweis im Menschen (Proof of Concept²⁷),

Anzahl der Projekte, die einen wichtigen Meilenstein des Translationsfonds erreicht haben,

Anzahl der industriellen Kooperationen und Lizenzierungen bzw. Anzahl der Spin-off-Unternehmen,

Anzahl der Projekte, die förderungswürdig sind,

Anzahl der industriellen Partner, die in den Fonds einzahlen, und Höhe ihrer finanziellen Beteiligung.

3.1.6 Mehrwert gegenüber bestehenden Initiativen

Die Einrichtung eines Translationsfonds würde einen deutlichen Mehrwert entfalten.

Der gemeinsame Translationsfonds würde zahlreiche zentrale Initiativen, Organisationseinheiten und wissenschaftliche Infrastrukturen zu einer kritischen Masse bündeln, die für die erfolgreiche Arzneimittelentwicklung in Deutschland notwendig ist. Das könnte Deutschland zu einer hohen internationalen Sichtbarkeit verhelfen und das Interesse weiterer Industriepartner an Kooperationen wecken. Die Kooperationen innerhalb der öffentlichen Hand (BMBF, BMWI,

²⁷ Definition Proof of Concept (PoC):

Mit dem Erreichen des PoC normalerweise nach Phase I oder II der klinischen Prüfungen wird gezeigt, dass der Entwicklungskandidat das pharmakologische Target erreicht, die zu erwartenden und gewünschten pharmakodynamischen Effekte auslöst, in der klinischen Anwendung nachweisbare physiologische Aktivität besitzt und keine großen und häufigen Sicherheits- bzw. Toxizitätsprobleme aufwirft. Erwartet werden erste Hinweise auf klinische Wirksamkeit, auf Aspekte des Sicherheits- bzw. Toxizitätsprofils und häufige pharmakologisch-toxikologische Effekte, die Risiken für den Patienten oder Dritte darstellen. Alternativ zu ersten klinischen Wirksamkeitshinweisen kann eine gewünschte Änderung in einem Biomarker, der nachgewiesenermaßen mit der angestrebten klinischen Wirksamkeit korreliert, als ein PoC-Korrelat dienen.

BMG und Zulassungsbehörden) sowie zwischen öffentlicher Hand und Industrie könnten die politische – und die öffentliche – Sichtbarkeit/Akzeptanz der Gesundheitsforschung erhöhen. Darüber hinaus würde die enge Zusammenarbeit mit den Unternehmen die Chance auf eine spätere Übernahme des Produktkandidaten durch die Industrie verbessern. Schließlich würde die vorgesehene intensive Beratung und Begleitung der Entwicklungsprojekte deren Qualität deutlich erhöhen.

Fortschritte in der Forschung könnten so effektiver und schneller zum Wohl der Menschen beitragen.

Der Translationsfonds komplementiert mit seiner Fokussierung auf Produktentwicklungen aus dem akademischen Umfeld andere schon bestehende Fördermaßnahmen des Bundes, u.a. die translationale Forschung der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG). Im Unterschied zu den DZGs soll der Translationsfonds gemeinschaftlich von öffentlicher Hand und Industrie getragen werden sowie für alle Indikationen und alle akademischen Einrichtungen in Deutschland offen sein.

3.2 Maßnahmen zur Vorbereitung und Unterstützung des Translationsfonds

Zur erfolgreichen Umsetzung des Translationsfonds werden vorbereitende und unterstützende Maßnahmen empfohlen.

Vorbereitende Maßnahme: Mapping

Zurzeit fehlt eine umfassende Übersicht darüber, wo welche Infrastrukturen, die für die verschiedenen Schritte der Arzneimittelentwicklung erforderlich sind, in Deutschland vorhanden sind und wie sie von wem genutzt werden können. Es wird daher empfohlen, zur Vorbereitung des Translationsfonds eine Übersicht vorhandener Ressourcen zu erstellen (Mapping). Diese Übersicht sollte z. B. Einrichtungen wie klinische Prüfungszentren der Phasen I und II, klinische Koordinationszentren (KKS- und ZKS-Einrichtungen), Herstellungsstätten und Labore für Wirkstoffentwicklung sowie industrielle Service-Anbieter im Bereich Arzneimittelentwicklung erfassen. Deren spezifische Expertise, einschlägige Referenzprojekte bei der Arzneimittelentwicklung sowie der konkret angebotene Service sollten erhoben werden. Die Bereitschaft und die Kapazitäten der Infrastrukturen, ihren Service für den Translationsfonds zur Verfügung zu stellen, sind ebenfalls abzufragen. Hierzu sollten die Auslastung der Infrastrukturen und die konkreten Nutzungs- und Zugangsbedingungen für externe Nutzer beschrieben werden.

Unterstützende Maßnahmen

Die Vernetzung akademischer Gruppen/Institutionen mit unterschiedlichen Expertisen ist notwendig für die Wirkstoffentdeckung und die ersten Entwicklungsschritte. Zu vernetzen sind Arbeitsgruppen aus den Bereichen Grundlagenforschung, Chemie/Pharmazie, Pharmakologie, Entwicklung und Klinik.

Die unterstützenden Maßnahmen dienen dazu, akademische Projekte so weiterzuentwickeln, dass sie Eingang in den Translationsfonds finden können. Darüber hinaus sollen sich komplementäre Expertisen in entsprechenden Konsortien vernetzen.

Strukturierte Fördermaßnahmen für die Konfirmation

Als Basis für die Entwicklung neuer therapeutischer Arzneimittel oder Verfahren müssen die tierexperimentellen Daten eine hohe Zuverlässigkeit und Qualität aufweisen. Die in explorativen tierexperimentellen Studien erarbeiteten Hypothesen müssen auf ihre Validität und statistische Aussagekraft überprüft werden. Dafür fehlen bisher Förderangebote. Deshalb sollten

konfirmatorische tierexperimentelle Studien gefördert werden. Sie sollten wenn möglich als multizentrische tierexperimentelle Studien durchgeführt werden, in denen zudem die breitere Anwendbarkeit der erarbeiteten Hypothesen untersucht werden kann.

Screening

Arbeitsgruppen mit pharmakologisch relevanten und neuen *in vivo* oder *in vitro* Testsystemen sollten Zugang zu hochwertigen Substanzbibliotheken und Screening-Systemen von Akademia und Industrie erhalten. Diesbezügliche Infrastrukturen sind bereits vorhanden und können genutzt werden. Hierzu sollten flexible Geschäftsmodelle zwischen den Partnern entwickelt und deren Zusammenarbeit gefördert werden. Die Neuanschaffung von Substanzbibliotheken oder Screening-Systemen innerhalb einzelner akademischer Organisationen wird hingegen nicht als sinnvoll angesehen.

Ausbildung in translationsrelevanten Bereichen

Die Ausbildung in Bereichen wie Medizinalchemie, klinische Pharmakologie, Produktentwicklung, Entrepreneurship oder Medizinischer Statistik sollte verstärkt werden. Es sollen Aus- und Fortbildungen angeboten werden, die das Verständnis und die Kenntnisse des wissenschaftlichen Nachwuchses über die Entwicklung neuer Therapeutika verbessern. Die Universitäten sollten hierzu ggf. in Zusammenarbeit mit industriellen Partnern entsprechende Postgraduierten-Programme für translationale Forschung entwickeln.

4 Herausforderungen bei der Umsetzung

Der Erfolg des Translationsfonds hängt maßgeblich davon ab, dass Akademia und Industrie verstärkt aufeinander zugehen und erkennen, dass sie Forschungsergebnisse gemeinsam effektiver und schneller zum Menschen bringen können, was letztlich Ziel aller biomedizinischer Forschung sein sollte. Es geht dabei nicht um eine „Industrialisierung“ der Wissenschaft oder um eine beherrschende Stellung einer der Akteure. Es geht darum, neue Wege gemeinsam zu gehen und alle für die Arzneimittelentwicklung notwendigen Akteure und ihre jeweiligen Stärken entlang der Wertschöpfungskette erfolgreich zusammenzubringen. Dafür müssen für alle Beteiligten attraktive Strukturen und Anreize geschaffen werden und eine Partnerschaft auf Augenhöhe gewährleistet werden.

Ein weiterer grundlegender Punkt ist ein gutes IPR-Management. Hierzu sollte für den Translationsfonds ein umfassendes IPR-Konzept erarbeitet werden, das ein professionelles, von allen Akteuren akzeptiertes IPR-Management der Projekte gewährleistet. Ein besonderes Augenmerk ist auch auf die Auswahl und Kompetenzen der Projektmanagerinnen und –manager zu legen. Schließlich sind auch hier Validität und Qualität der wissenschaftlichen Arbeiten für eine erfolgreiche und nachhaltige Umsetzung des Translationsfonds entscheidend.