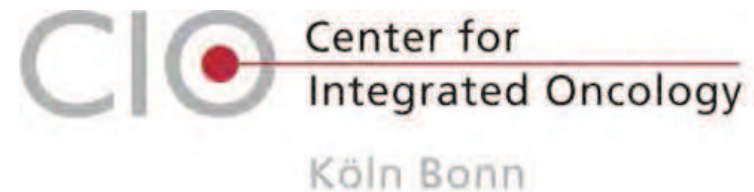


Strukturelle Rahmenbedingungen der klinischen Forschung in Deutschland

Michael Hallek
Universität zu Köln

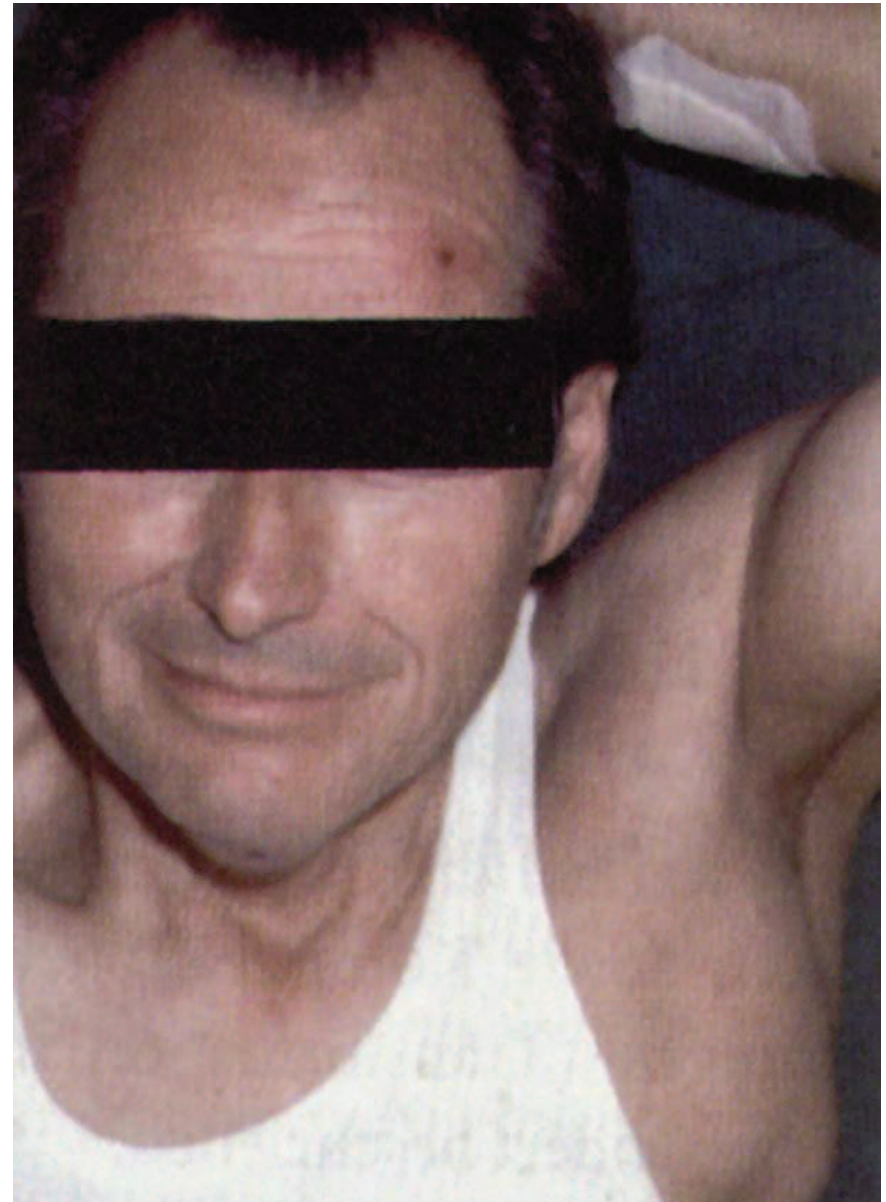


Klinische, Praxis-verändernde Forschung an Patienten

Ein Beispiel

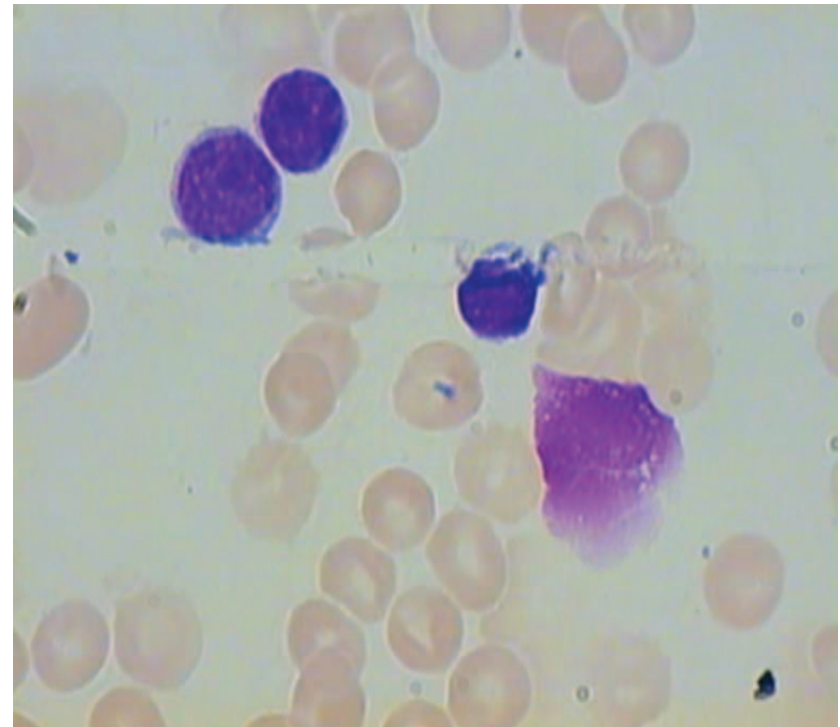
Chronische lymphatische Leukämie

- Häufigste Leukämie der westlichen Welt; Inzidenz 3/100.000.
- Bislang unheilbar.
- Medianes Alter bei Diagnose: 72 Jahre

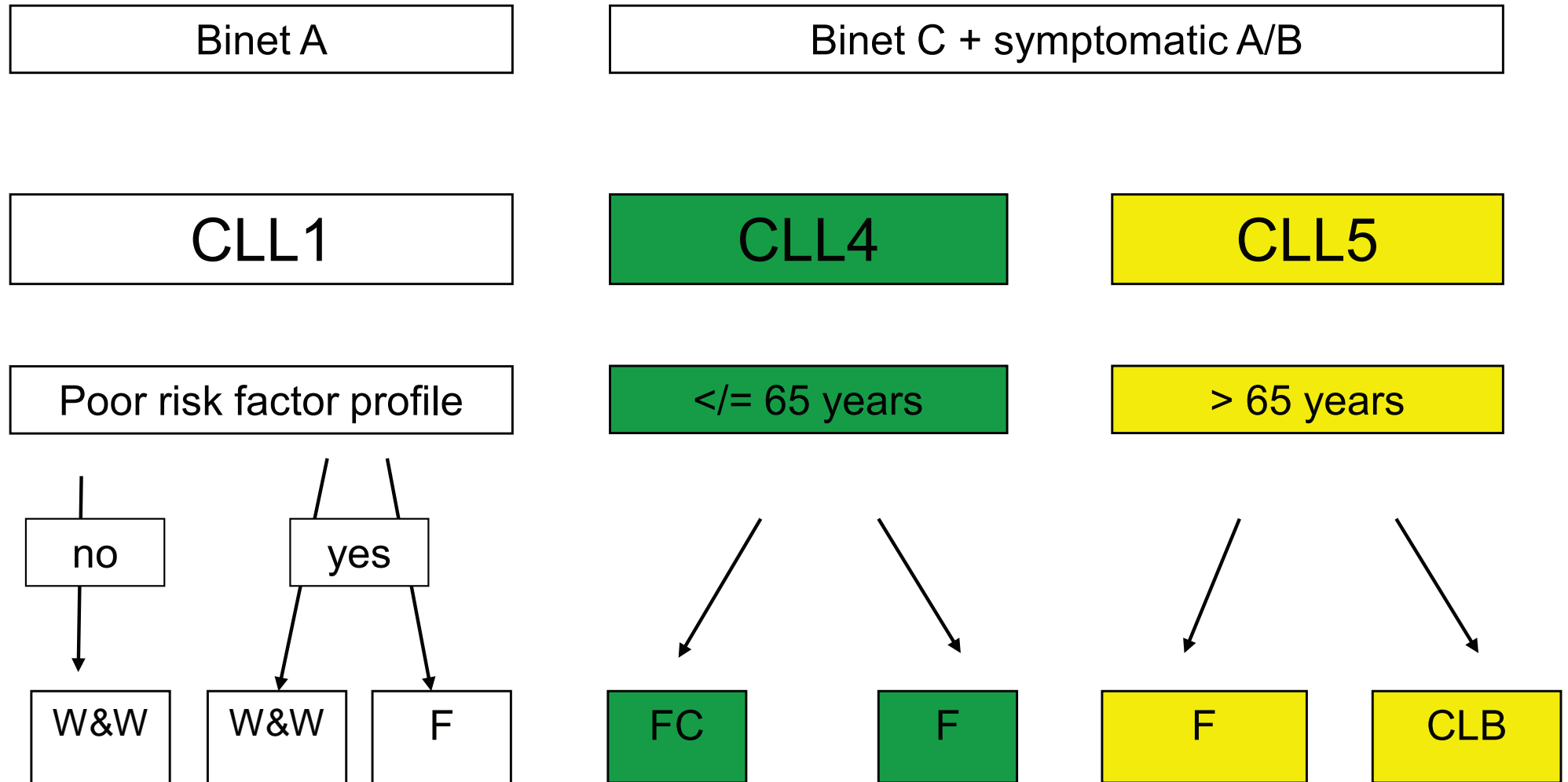


Chronische lymphatische Leukämie

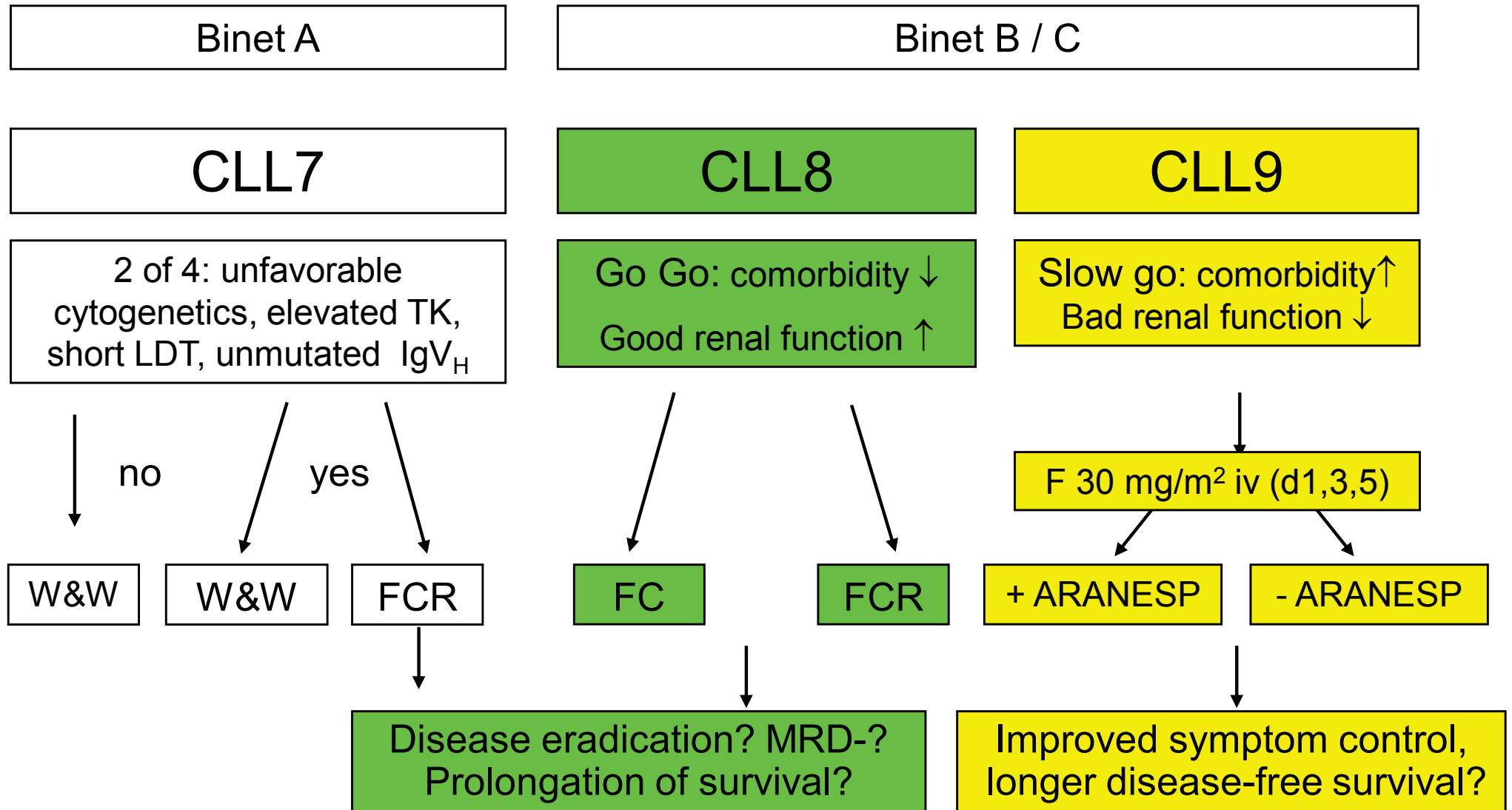
- Häufigste Leukämie der westlichen Welt; Inzidenz 3/100.000.
- Bisläng unheilbar (außer allogene SZT).
- Medianes Alter bei Diagnose: 72 Jahre



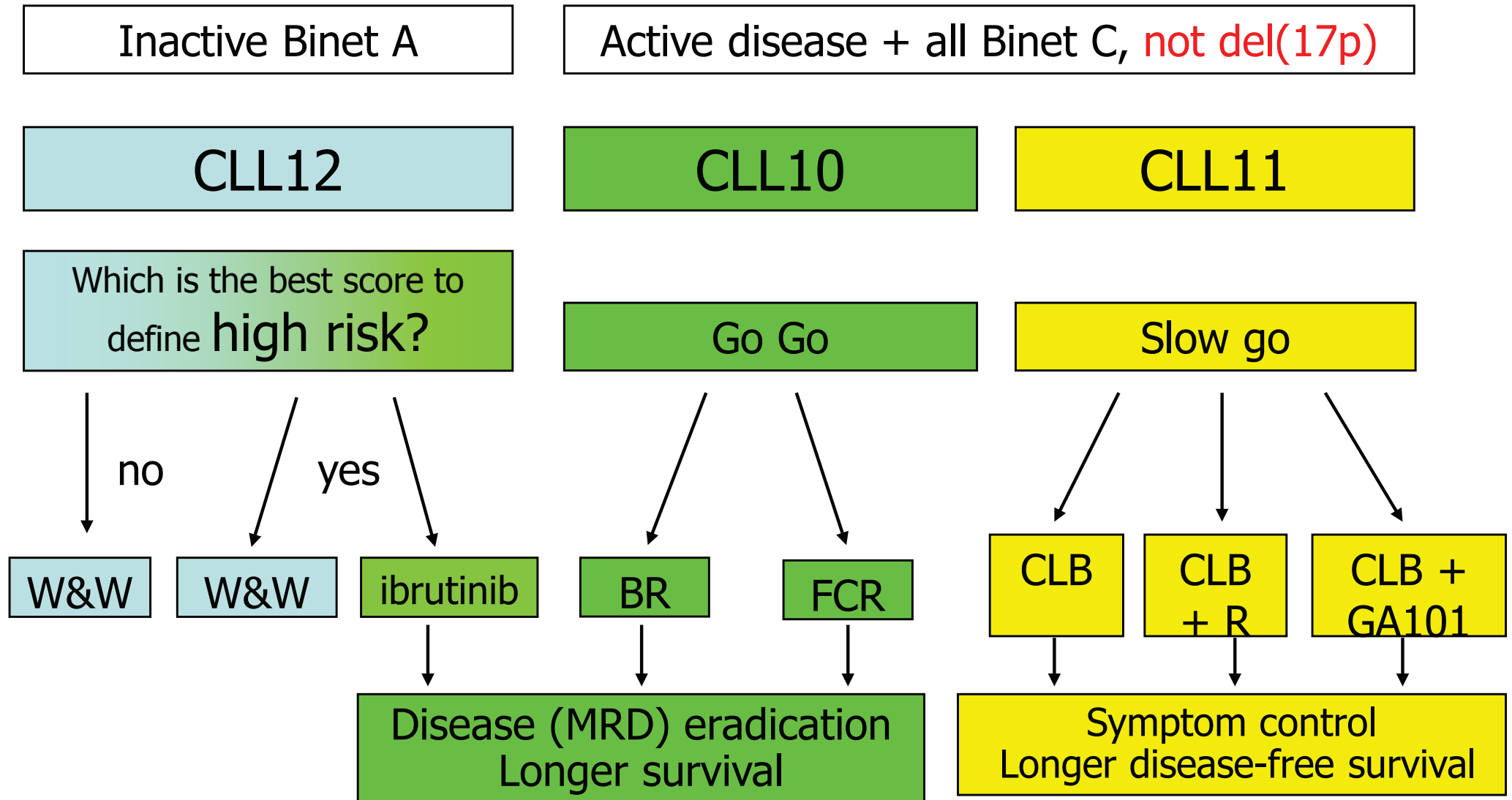
1st generation of GCLLSG trials: Risk, stage, and age adapted (1994-2002)



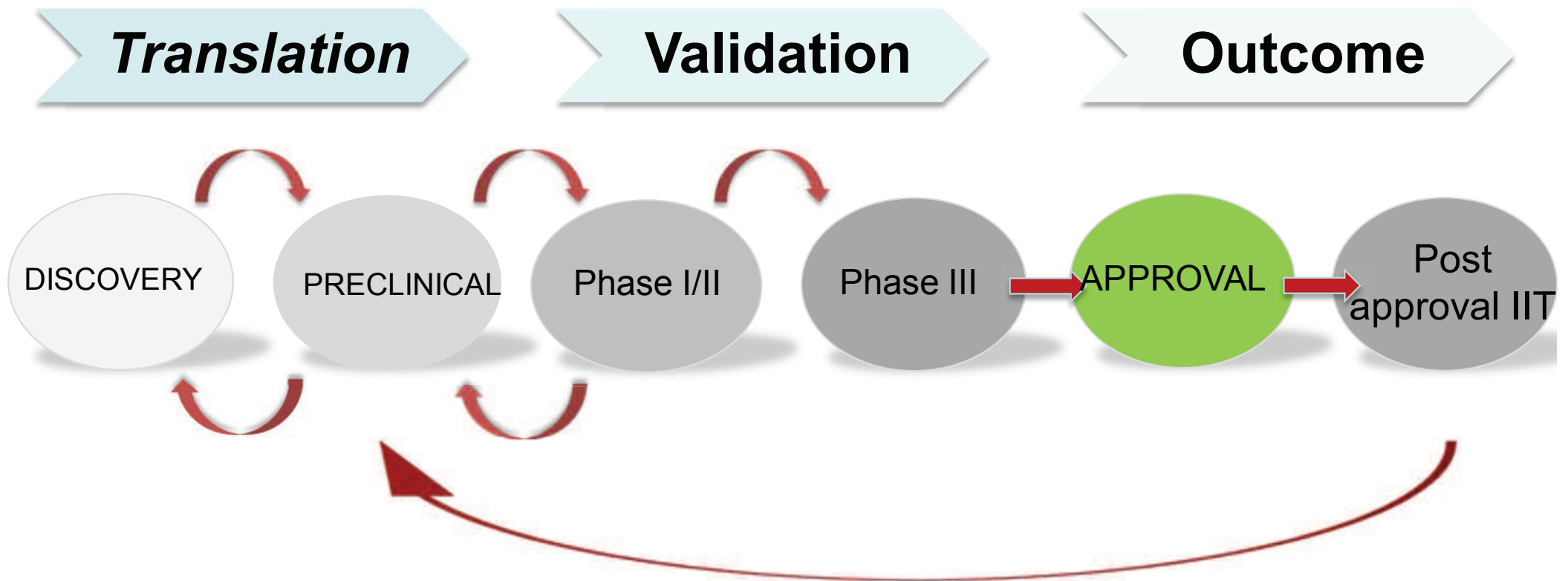
2nd generation of trials of the GCLLSG: Risk-/stage and comorbidity/fitness adapted 2002-2006



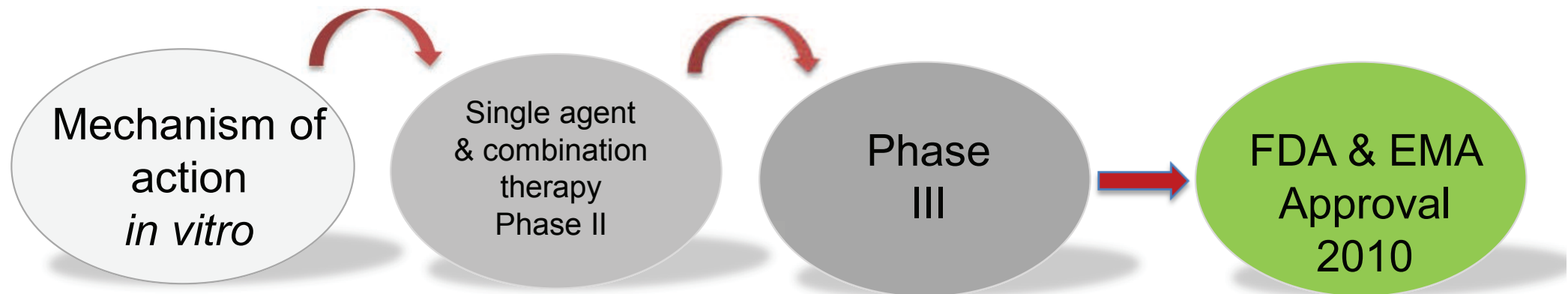
Third generation of trials of the GCLLSG: Risk, stage and fitness adapted (2006-2014)



Development chain in clinical research



Chronic Lymphocytic Leukemia: Anti-CD20 MoAb Rituximab

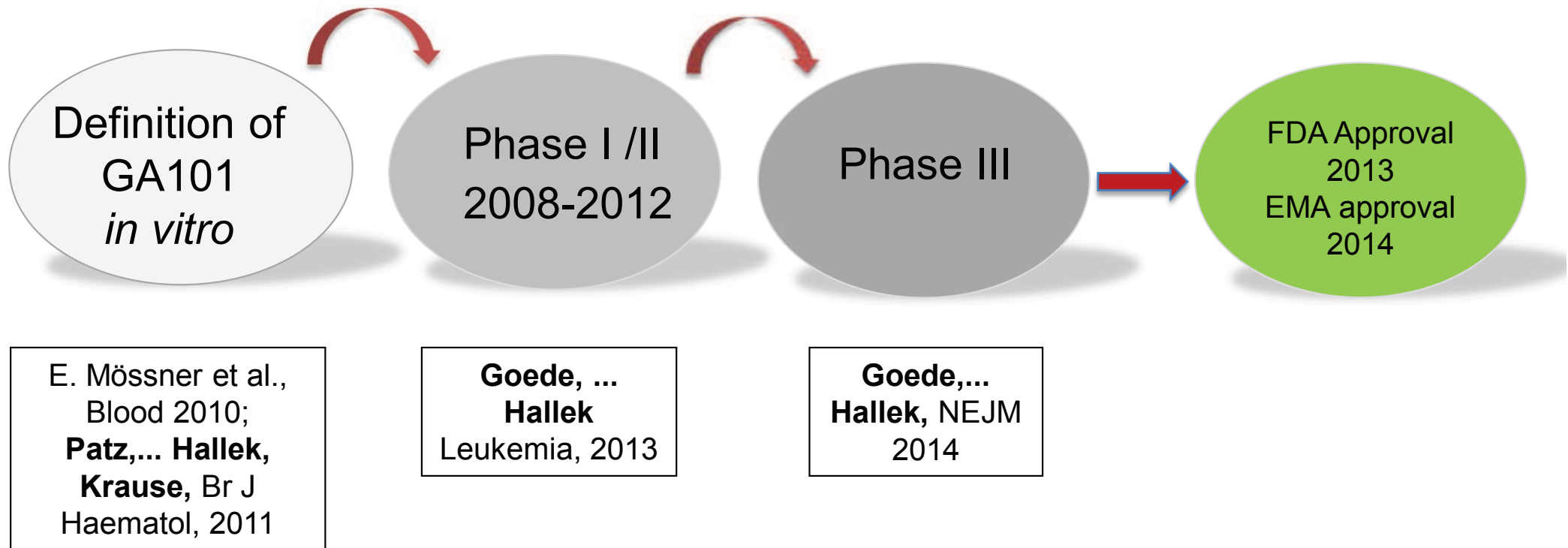


Stanglmaier, ...
Hallek, Krause, Ann
Hematol, 2004

Huhn, ... **Hallek**,...
Blood 2001
Schulz, ... Hallek,
... **Engert**, Blood
2002
Fischer, ... Hallek,
JCO 2011; JCO
2012

Hallek et al.,
Lancet 2010

Chronic Lymphocytic Leukemia: Anti-CD20 MoAb Obinutuzumab (GA-101)



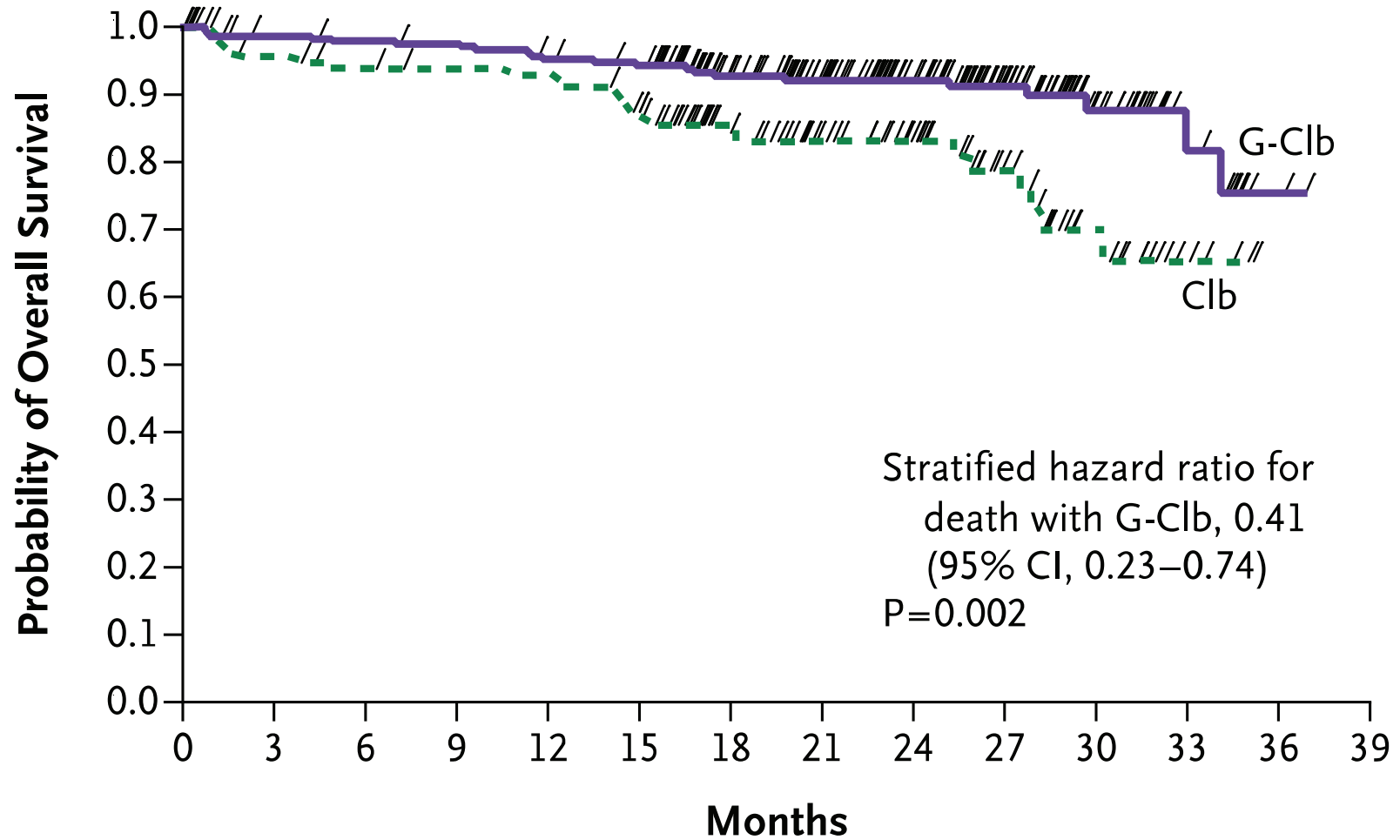
ORIGINAL ARTICLE

Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions

Valentin Goede, M.D., Kirsten Fischer, M.D., Raymonde Busch, M.S.,
Anja Engelke, M.D., Barbara Eichhorst, M.D., Clemens M. Wendtner, M.D.,
Tatiana Chagorova, M.D., Javier de la Serna, M.D., Marie-Sarah Dilhuydy, M.D.,
Thomas Illmer, M.D., Stephen Opat, M.D., Carolyn J. Owen, M.D.,
Olga Samoylova, M.D., Karl-Anton Kreuzer, M.D., Stephan Stilgenbauer, M.D.,
Hartmut Döhner, M.D., Anton W. Langerak, Ph.D., Matthias Ritgen, M.D.,
Michael Kneba, M.D., Elina Asikanius, M.Sc., Kathryn Humphrey, B.Sc.,
Michael Wenger, M.D., and Michael Hallek, M.D.

Overall survival following G-Clb vs Clb

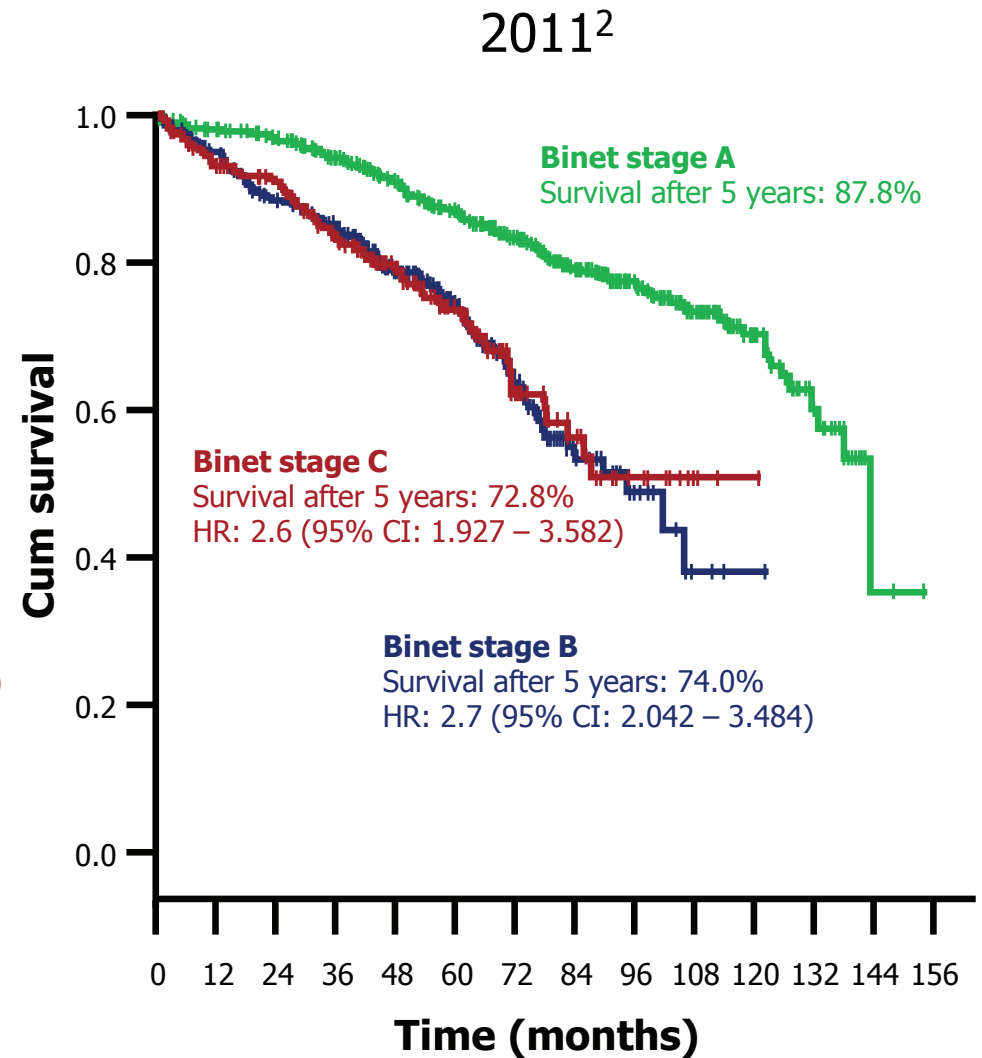
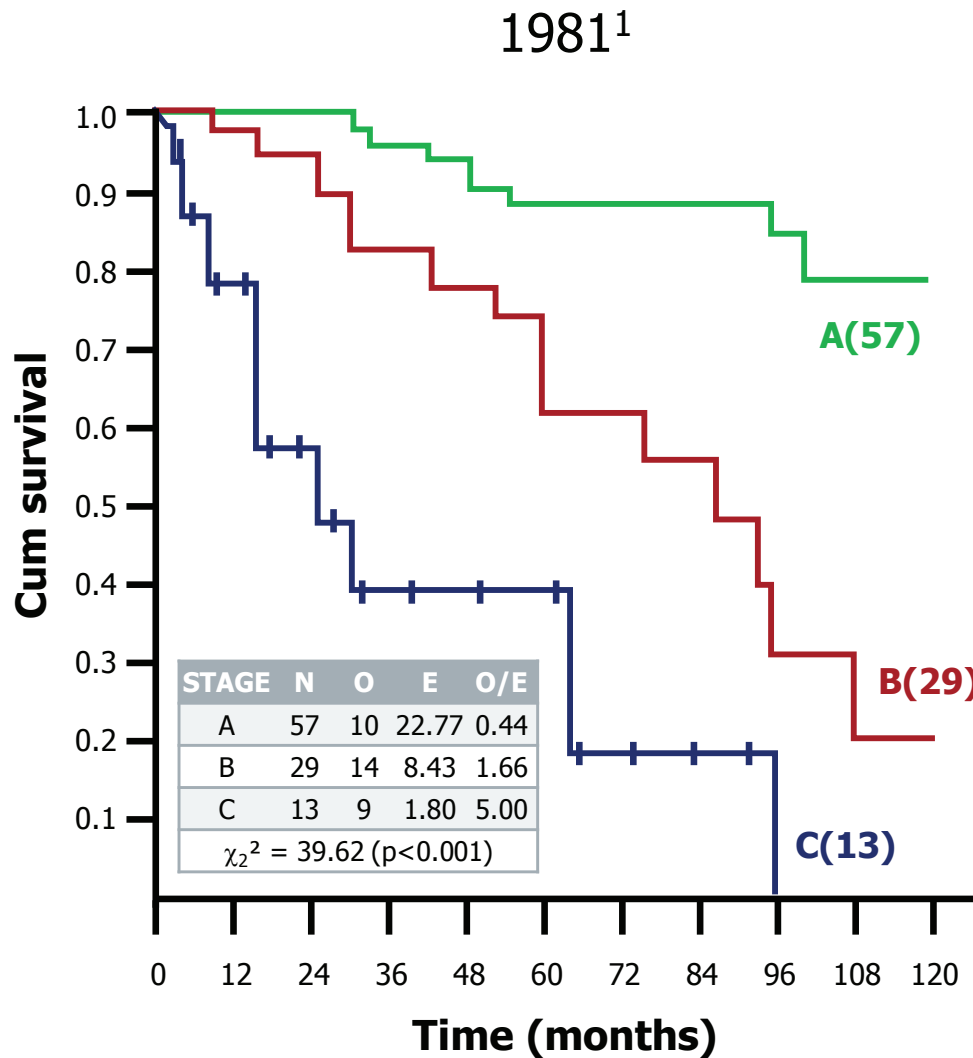
A



No. at Risk

G-Clb	238	226	223	221	215	211	170	144	115	71	34	14	2	0
Clb	118	109	105	103	102	94	70	56	44	29	15	5	0	0

Improved survival of advanced CLL – 1981 versus 2011

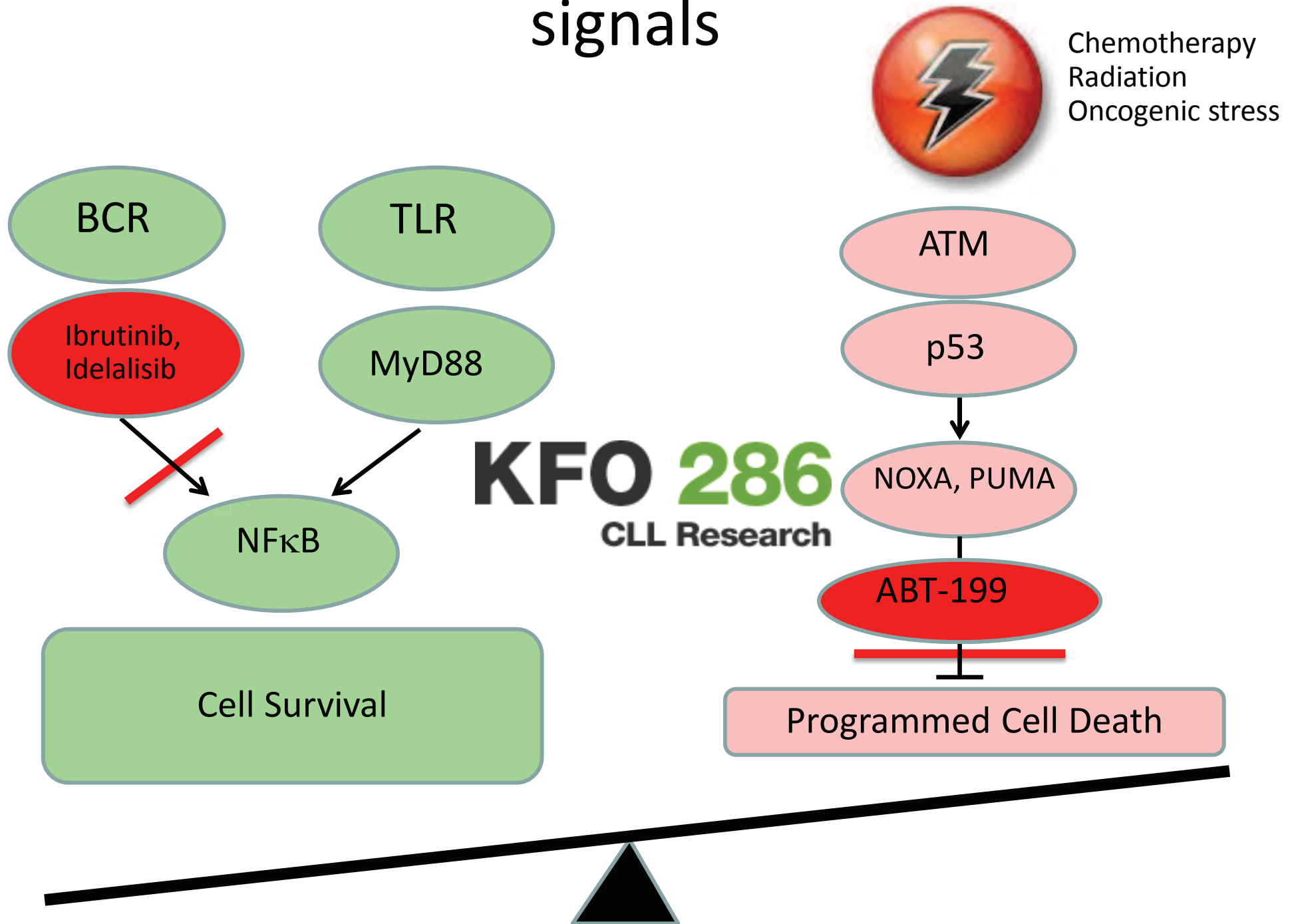


O = observed number of deaths; E = expected number of deaths; O/E = relative death rate

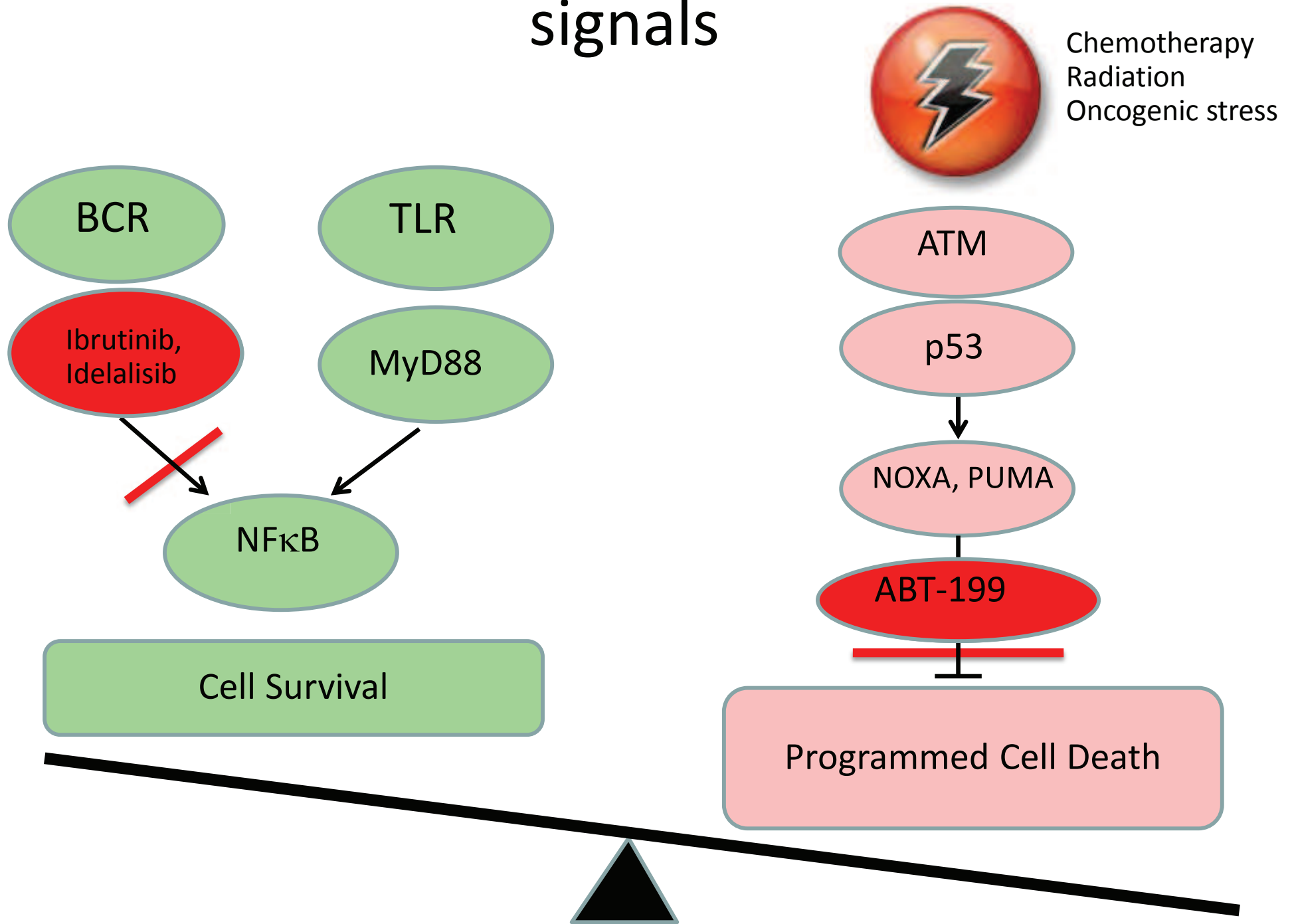
1. Binet, JL *et al. Cancer* 1981; 48:198–206.

2. Hallek M, personal communication.

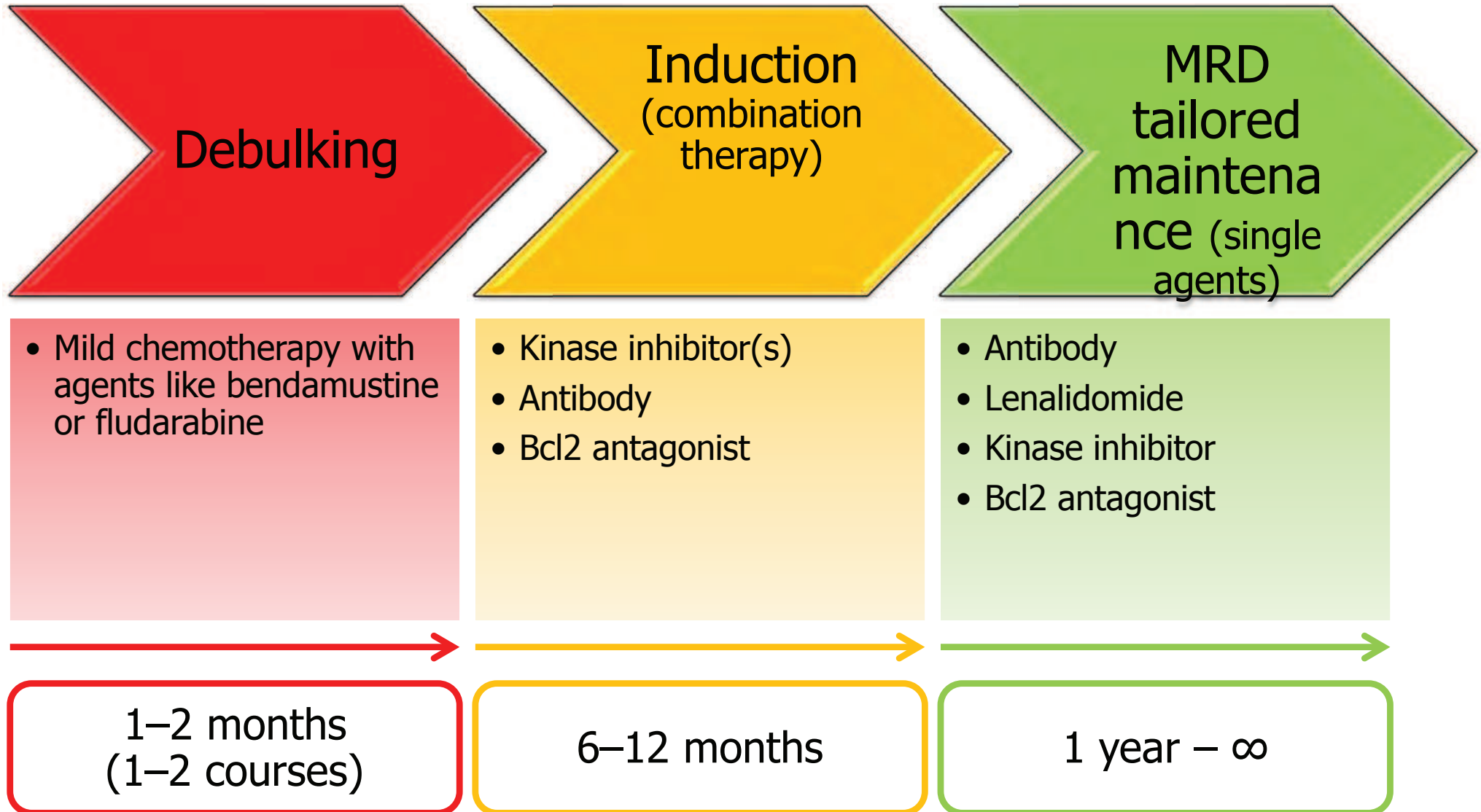
CLL results from an imbalance of life and death signals



CLL results from an imbalance of life and death signals

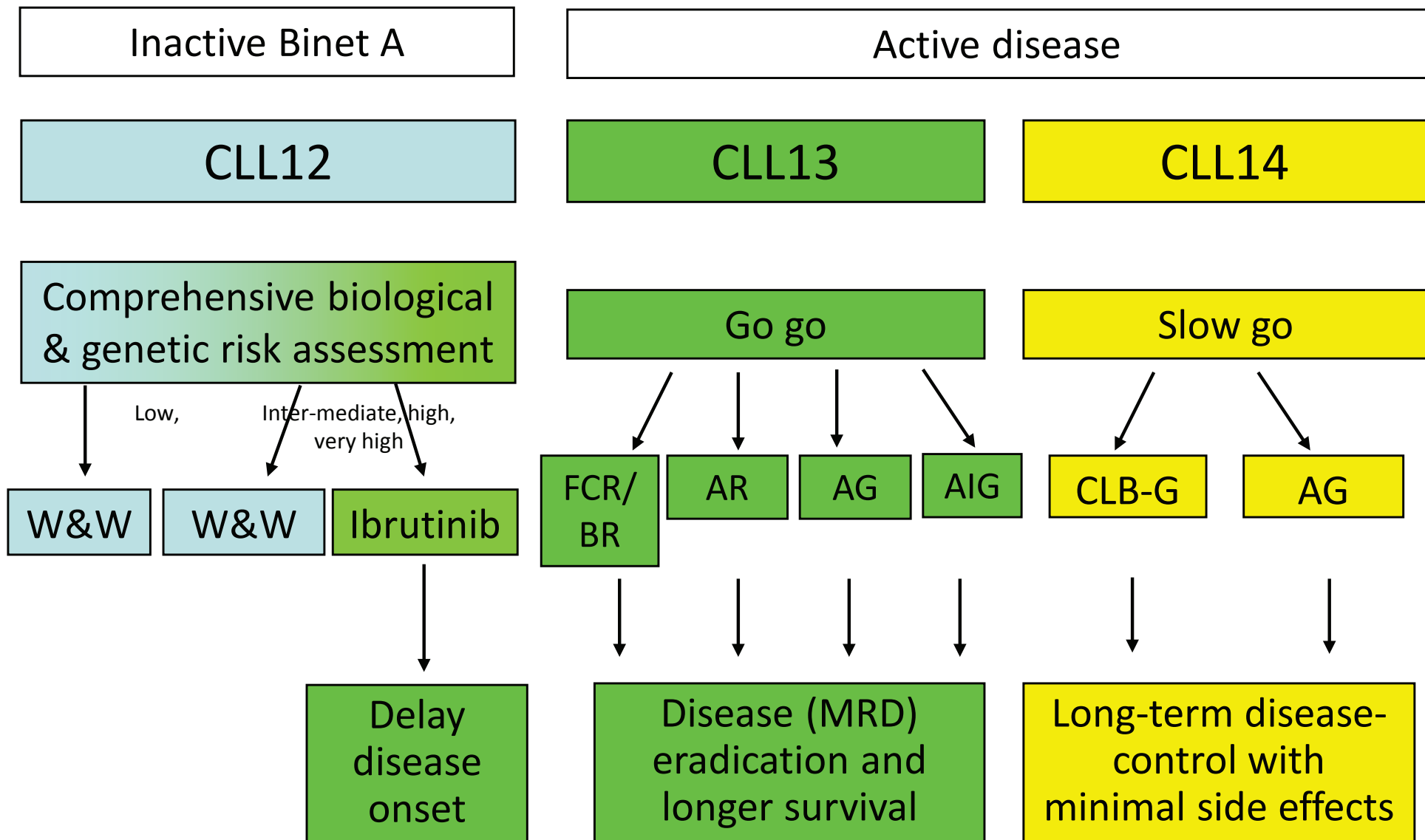


Potential future strategies to achieve long-term control of CLL:
'Sequential triple T': tailored, targeted, total eradication of MRD




Fourth Generation of GCLLSG Trials

Risk, Stage and Fitness Adapted, Using **Targeted** Agents
(2014-today)



Zusammenfassung und Ausblick: CLL

- Chemoimmuntherapien haben die Prognose der CLL in der letzten Dekade substantiell verbessert.
- Mit der Verfügbarkeit neuer, potenter Inhibitoren wird jetzt eine **langfristige und vollständige Kontrolle** (Heilung?) der Leukämie angestrebt.
- Dafür ist die **systematische Prüfung** von Kombinationen dieser Inhibitoren **in klinischen Studien**, begleitet von einer molekularen Diagnostik und einem molekularen Monitoring unverzichtbar.



Strukturelle Rahmenbedingungen der klinischen Forschung in der deutschen Universitätsmedizin

Stellungnahme der
Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen
in der Klinischen Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Abnehmende Freiräume für forschende Ärzte

Fehlende Freiräume für Ärzte zu forschender Tätigkeit. Die betriebswirtschaftlich bedingte Aufgabenverdichtung in der Krankenversorgung lässt Ärzten an den Universitätsklinika immer weniger Freiraum für translationale und klinische Forschung und die vertiefte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Krankheiten und ihren unterschiedlichen Verläufen. Besorgniserregend ist zudem die Beobachtung, dass klinische Forschungsschwerpunkte immer mehr aufgrund ihres jeweiligen wirtschaftlichen Potenzials gewählt beziehungsweise nicht gewählt werden. Auch hinsichtlich der Personalentscheidungen in der Universitätsmedizin treten wissenschaftliche Kriterien zunehmend in den Hintergrund.

Defizite der räumlichen und finanziellen Ausstattung

Defizite in der räumlichen Ausstattung für die Forschung an Universitätsklinika. Die räumlichen Möglichkeiten an deutschen Universitätsklinika für Grundlagen- und krankheitsorientierte Forschung im engen Verbund mit der Klinik sind zunehmend unzureichend. Als Folge der Föderalismusreform wurden 2006 in erheblichem Umfang Mittel aus dem bis dahin gemeinschaftlich von Bund und Ländern getragenen HBMG-Verfahren in die Länderhaushalte überführt. Damit sind Baumaßnahmen und Geräteinvestitionen in der universitären Medizin inklusive der klinischen Forschung nunmehr primär Länderangelegenheit. Der darüber hinausgehende finanzielle Spielraum der meisten Bundesländer ist allerdings vergleichsweise limitiert. Zusätzlich schreibt die Schuldenbremse in den Länderverfassungen vor, dass die Haushalte der Länder ab 2020 strukturell ausgeglichen sein müssen. **Folglich sind die Zuführungsbeträge für Forschung und Lehre in den letzten zehn Jahren in vielen Bundesländern kaum angestiegen, in Einzelfällen sogar gefallen.** So sind die Möglichkeiten, aus der Grundausstattung Beiträge zur Forschung zu leisten, an vielen Orten kaum realisierbar, und Bau-

Zusätzliche Einschränkungen der Forschungsfreiheit durch thematische Fixierung

Zunehmendes Ungleichgewicht zwischen programmorientierter und erkenntnisgeleiteter klinischer Forschung. In den letzten Jahren hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung für einige wesentliche Volkskrankheiten etabliert, um die Möglichkeit zu translationaler Forschung in Deutschland zu verbessern. **Diese Zentren fördern vornehmlich thematisch vorgegebene, an wenigen großen Fragen orientierte klinische Forschung.** Die so erzielte Themenfixierung droht, die Flexibilität und Verfügbarkeit von Ressourcen für andere Forschungsthemen in der Universitätsmedizin einzuschränken. **Die Möglichkeiten von Ärzten, klinische Beobachtungen und Ideen in eigene Forschungsprojekte umzusetzen, werden so eingeschränkt.** Dies führt zunehmend dazu, dass gerade solche Ideen verloren gehen und nicht weiter verfolgt werden können, die das Potenzial haben, wesentlich zum Verständnis von Krankheitsprozessen und neuen Behandlungsmöglichkeiten beizutragen.

Einschränkungen durch zunehmende Bürokratisierung der klinischen Forschung

ONKOLOGIE

Onkologie 2013;36(suppl 2):23–28
DOI: 10.1159/000348254

Published online: 21. März 2013

Akademische multizentrische Studien im Fokus: Auswirkungen der Arzneimittelgesetzgebung auf Therapieoptimierungsstudien in der Hämatologie/ Onkologie

Kristina Ihrig^a Birgit Fath^b Michael Fuchs^c Michael Hallek^b Norbert Marschner^d
Ralph Naumann^e Christoph Röllig^f Susanne Saußeke^g Hans Tesch^h Nicola Gökbüget^{e,i}



Zusätzliche Einschränkungen durch zunehmende Bürokratisierung der klinischen Forschung

Zusammenfassung

Hintergrund: Zweck dieser Erhebung war die Erfassung der Auswirkungen gesetzlicher Rahmenbedingungen für klinische Studien auf Prüfzentren hämatologisch-onkologischer Investigator-initiiertes Studien (IIT). **Methode:** Fragebögen wurden an Leitungen hämatologisch-onkologischer Prüfzentren versandt. **Ergebnisse:** Teilnehmende Zentren an IIT weisen eine gute Infrastruktur und umfassende Studienerfahrung auf. Je nach Erkrankung wird ein hoher Anteil der Patienten in Studien behandelt, um Therapieergebnisse zu verbessern. Dennoch werden 35% der Umfrageteilnehmer ihre Teilnahme an IIT reduzieren, da unter anderem für die aufwendige Organisation keine ausreichende Finanzierung für Studienpersonal besteht. **Schlussfolgerungen:** Die Studienlandschaft der Hämatologie/Onkologie mit ihren akademischen Multicenterstudien ist gefährdet. Dies hat weitreichende Folgen für Patienten, da qualitativ hochwertige Studien an vielen Standorten nicht aktiviert werden und so wertvolle Daten für die Optimierung der Therapien verloren gehen. Um diese Entwicklung zu stoppen, ist eine Änderung der Rahmenbedingungen durch Gesetzgeber, Überwachungsbehörden und Kostenträger erforderlich.

Risiken von klinischer Forschung für den forschenden Arzt/Ärztin

- Wissenschaftszeit als ärztliche Weiterbildungszeit.
- Klinische Studien sind
 - Langfristige Projekte.
 - Viel-Autoren-Werke.
 - Unsichere oder fehlende Anerkennung in den Fördergremien.
 - Teuer → Funding schwierig.

Maßnahmen zur Verbesserung der Situation der klinischen Forschung

- Sicherstellung von Forschungszeiten für Ärztinnen und Ärzte (Gerok, KFO, Graduiertenschulen, Anerkennung von Forschungszeiten in der Weiterbildung...).
- Aufrechterhaltung einer angemessenen universitären Forschungsstruktur.
- Höhere Anerkennung und Förderung der Erkenntnis-geleiteten, Programm-unabhängigen, klinischen Forschung.

Maßnahmen zur Verbesserung der Situation der klinischen Forschung

- Ausreichende Finanzierung der Hochschulmedizin.
- Anerkennung von klinischer Forschung als genuin wissenschaftliche Tätigkeit von Ärztinnen und Ärzten.
- Entbürokratisierung der klinischen Forschung.
- Verbesserung der Fördermöglichkeiten von Patienten-naher Forschung.