

# Patienten dringendst gesucht!

P. Kleist

Nein, dies ist kein Hilfeschrei eines niedergelassenen Kollegen, dessen Praxis in Schwierigkeiten gekommen ist. An dieser Stelle soll der Ausruf die Situation vieler klinischer Studien beschreiben, die heute unter einem erheblichen Zeitdruck durchgeführt werden. Zeitdruck, der die rasante Entwicklung der Medizin widerspiegelt, dem pharmazeutische Unternehmen unterliegen und der auf Studienärzte weitergegeben wird. Denn eine schnelle Patientenrekrutierung ist zu einem wesentlichen Bestandteil und Erfolgsfaktor im Rahmen der klinischen Entwicklung innovativer Arzneimittel geworden. Warum eigentlich?

## Dynamische Entwicklung der Arzneimittelforschung

Trotz zunehmendem administrativen Aufwand, steigender Patientenzahlen und immer höheren Auflagen an die Registrierungs dossiers hat sich bei den grossen Unternehmen die durchschnittliche Entwicklungszeit von neuen Substanzen nahezu halbiert.

Dieses Phänomen kann auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden. Ganz wesentliche Ursachen sind die heutzutage globale Durchführung von Forschungs- und Entwicklungsprojekten, eine engere Verzahnung von Grundlagenforschung und gezielter therapeutischer Umsetzung, die Nutzung neuer, vor allem spezifischer diagnostischer Möglichkeiten sowie eine damit verbundene eindeutiger Definition und Selektion von Patienten, die am ehesten von einer neuen Behandlung profitieren können. Die moderne Computertechnologie hat darüber hinaus stark dazu beigetragen, dass riesige Datenmengen in kurzer Zeit verarbeitet werden und die einzelnen Entwicklungsschritte konsequenterweise in immer kürzer werdenden Abständen aufeinander folgen. Einzelne Studien werden schneller initiiert und abgewickelt. Und neue Arzneimittel werden letztendlich viel früher registriert. Nicht nur die forschende Industrie, sondern auch die Wissenschaft, der behandelnde Arzt und der Patient profitieren daher von dem sich verändernden Umfeld von Arzneimittelforschung und Entwicklung, dem medizinischen Fortschritt und der früheren Verfügbarkeit neuer therapeutischer Ansätze.

### Korrespondenz:

Dr. med. Peter Kleist

Novartis Pharma Schweiz AG

Südbahnhofstrasse 14 d

CH-3007 Bern

E-mail: peter.kleist@pharma.novartis.com

Für die Pharmaindustrie kommen natürlich wirtschaftliche Aspekte hinzu. Was verständlich ist, wenn man bedenkt, dass die Entwicklung einer neuen Substanz bis zu einer halben Milliarde Dollar verschlingen kann. Entscheidend sind nicht die Extrakosten, die jeder zusätzliche Tag bis zur Markteinführung mit sich bringt, sondern ein dynamischer Arzneimittelmarkt, bei dem ein paar Wochen früher oder später über Erfolg oder Misserfolg mitentscheiden.

Als Beispiel für die dynamische Entwicklung der Arzneimittelforschung soll die damalige, heutige und zukünftige Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dienen. Dem behandelnden Arzt standen über 30 Jahre lang nur Metformin, Sulfonylharnstoffe und im Sekundärversagen Insulin zur Verfügung. Erst mit den  $\alpha$ -Glukosidasehemmern kam nach Jahrzehnten erstmals wieder eine neue therapeutische Option hinzu. Bis zum Jahr 2005 jedoch wird sich die Anzahl neuer Arzneimittel zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus mindestens verdreifacht haben. Vor allem ein verändertes pathophysiologisches Verständnis der Erkrankung und ein gezieltes pharmakologisches Angehen von Störungen von  $\beta$ -Zellfunktion und Insulinsensitivität liegen dieser enormen Zunahme von neuen Substanzen zugrunde. Viele Firmen entwickeln parallel unterschiedliche Vertreter der gleichen therapeutischen Klasse; zwischen deren Markteinführungen liegen oft nur wenige Wochen oder Monate, was im Moment exemplarisch bei den Insulinsensitizern zu beobachten ist. Ein Wettlauf mit der Zeit hat begonnen.

## Optimales Studienmanagement erforderlich

Für ein pharmazeutisches Unternehmen erfordert dies unter anderem ein möglichst reibungsloses Projektmanagement, schnelle Entscheidungsprozesse und eine beschleunigte Abwicklung klinischer Studien. Eine sukzessive Vervollständigung der Datenbank ermöglicht eine engere Verzahnung einzelner Studien. Früher klar voneinander abgrenzbare Entwicklungsphasen eines neuen Arzneimittels gehen zunehmend ineinander über.

Da die notwendige Behandlungszeit des individuellen Patienten vorgegeben ist, lassen sich nur an der Geschwindigkeit der Vorbereitung bzw. des Aufstartens von Studien und an der Patientenrekrutierungszeit Änderungen vornehmen. Konfirmative Studien der Phase III werden heutzutage international, oftmals multikontinental unter Einbeziehung vieler Studienzentren durchgeführt. Indikationsabhängig sind Rekrutierungszeiten von drei Monaten für eine Grössenordnung von 500 Patienten keine Seltenheit mehr.

Der Zeitdruck, der dann auf den Studienzentren lastet, ist verständlicherweise hoch. Und ob einem Studienzentrum wirklich diese drei Monate zur Verfügung stehen, ist längst nicht gesichert; ist die erforderliche Patientenzahl in kürzerer Zeit erreicht, wird die Rekrutierung neuer Patienten europa- oder weltweit gestoppt. Aufgrund der kompetitiven Pa-

tientenrekrutierung gehen dann manche Studienzentren, manchmal sogar ganze beteiligte Länder «leer» aus. Die internationale Durchführung grosser Studien hat zur Folge, dass auf die Belange einzelner Zentren oder Länder eingeschränkt Rücksicht genommen wird. Im Vorteil ist, wer vor Beginn der Studie die administrativen Hürden schnell überwinden kann und in der Durchführungsphase über den leichtesten Zugang zu Patienten verfügt.

### Die Aufnahme von Patienten in klinische Studien muss ethisch bleiben!

Hierzu darf es keine Missverständnisse geben: Die Sicherheit und die Wahrung der individuellen Persönlichkeitsrechte des Patienten – wie im Reglement über die Heilmittel im klinischen Versuch beschrieben – sind nach wie vor oberstes Gebot. Eine unabhängige ethische und wissenschaftliche Beurteilung der geplanten Studie hat durch die zuständige Ethikkommission zu erfolgen.

Vor Aufnahme in eine Studie ist ein Patient adäquat zu informieren und über deren Wesen, Ziel, Aufwand, Nutzen und Risiken aufzuklären. Der Einwilligungserklärung des Patienten in die Studie muss seine unabhängige Entscheidung zugrunde liegen. Zum Einsatz kommende Massnahmen, die darauf abzielen, die Aufmerksamkeit von Patienten und ihr Interesse für die Teilnahme an einer Studie zu wecken, müssen objektiv sein und bedürfen ebenfalls der Begutachtung durch die Ethikkommission.

Und eine kompromisslose Beachtung der durch ein Studienprotokoll vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien ist Bedingung, um ein gegebenes Nutzen-Risiko-Verhältnis zu wahren und Studienpatienten keinem zusätzlichen Risiko auszusetzen.

### Organisation und Phantasie sind gefragt!

Wie lässt sich die Aufnahme von Patienten in klinische Studien steigern bzw. beschleunigen? Die Erfahrung zeigt, dass gut organisierte Studienzentren in der Regel erfolgreicher agieren als solche, bei denen Forschungsaktivitäten nur «nebenbei» laufen.

Ein gut organisiertes Studienzentrum stellt Personal zur Verfügung, das sich zum Beispiel aktiv um das Screening anhand von Patientendateien kümmert – wenn möglich bereits vor Beginn der Studie – sich um Patientenzuweisungen von Kollegen und anderen Abteilungen bemüht, den Patientenfluss strukturiert sowie sich ausreichend Zeit für die Patientenaufklärung nimmt. Auch die Patientenführung während einer Studie und die ordnungsgemässe Dokumentation erhobener Daten erfordert Zeit und spezifische Kenntnisse. Studienärzte und medizinisches Assistenzpersonal müssen für diese Zwecke entsprechend ausgebildet und ständig weitergebildet werden.

Anzeigen in regionalen Zeitungen sind geeignet, um die Aufmerksamkeit weiterer interessierter Patienten zu gewinnen. Patientenorganisationen kön-

nen sinnvoll miteinbezogen werden. Und im heutigen elektronischen Zeitalter wird das Anbieten von Studien im Internet, zum Beispiel über neutrale Healthcare-Anbieter oder auch über staatliche Gesundheitsorganisationen, wie in den USA bereits heute Realität, mehr und mehr Bedeutung erlangen. Denn letzteres wird Ärzten und Patienten Zugang zu neuen und wirkungsvollen Medikamenten erleichtern, Zugang, der vor ihrer Registrierung nur über die Teilnahme an klinischen Studien möglich ist.

Die Zeiten, in denen man auf studiengeeignete Patienten lediglich gewartet hat, sind vor dem Hintergrund der sich immer schneller drehenden Forschungs- und Entwicklungsspirale Vergangenheit. Organisierte Forschungstätigkeit in den Studienzentren, ausreichendes und für die Durchführung von Studien nach internationalem Standard geschultes Personal, Engagement und Phantasie sind heute Schlüsselfaktoren für eine erfolgreiche Teilnahme an immer schneller durchgeführten klinischen Studienprojekten. Erfolgreiche Studienteilnahme, das bedeutet allerdings nicht nur schnelle Patientenrekrutierung und Studiendurchführung, sondern auch die Beibehaltung der Qualität und klinischen Aussagekraft.

### Der Forschungsstandort Schweiz im internationalen Vergleich

Auch als Heimatland grosser pharmazeutischer Firmen ist es nicht selbstverständlich, dass die Schweiz an heutzutage global durchgeführten Forschungs- und Entwicklungsprogrammen beteiligt ist. Zumal zwei grundsätzlich benachteiligende Faktoren eine wesentliche Rolle spielen: der administrativ-regulatorische Prozess im Vorfeld einer Studie wird zunehmend aufwendiger und zeitraubender, so dass Ethikkommissionsentscheide und IKS-Notifizierung mitunter erst zu einem Zeitpunkt vorliegen, bei dem die Patientenrekrutierung international bereits im Gange ist. Damit geht den Studienzentren zusätzlich wertvolle Zeit für die Rekrutierung von Patienten verloren. Vor wenigen Jahren noch war die Schweiz eines der Länder, die im Rahmen internationaler Projekte frühzeitig mit dem Einschluss von Patienten beginnen oder sogar europa- bzw. weltweit die ersten Patienten beisteuern konnte. Dies ist heute leider oft nicht mehr der Fall.

Hier sind Ethikkommissionen und Behörde angesprochen, mit der Industrie gemeinsam nach Wegen zu suchen, um Prozesse zu optimieren und zu beschleunigen, ohne Abstriche an der ethischen, formalen und inhaltlichen Bewertung von Studienvorhaben machen zu müssen. Die Arbeitsgruppe «Klinische Forschung» der Schweizer Gesellschaft für Chemische Industrie wird sich um einen konstruktiven Dialog bemühen. Ein Anliegen dieser Arbeitsgruppe ist es beispielsweise, in der Schweiz einmal dahin zu kommen, dass sich die verschiedenen Ethikkommissionen gegenseitig anerkennen. Somit wäre nur ein positives Votum ausreichend, um mit einer Studie in mehreren Kantonen beginnen zu können.

Der zweite, nicht änderbare Faktor betrifft die Grösse unseres Landes und den damit oft verbundenen limitierten Zugriff auf Patienten. In den USA und den grossen europäischen Ländern wie Deutschland oder Frankreich sind die Möglichkeiten natürlich ganz andere. In der Schweiz sind daher die lokalen pharmazeutischen Firmen und wissenschaftlich tätigen Zentren gefordert, diesen Nachteil mit einer optimalen Anpassung an die heutigen Erfordernisse und mit Engagement auszugleichen.

---

#### **Warum es sich lohnt, gemeinsam für den Forschungsstandort Schweiz einzutreten**

Die Qualität klinischer Forschung und Entwicklung in der Schweiz war und ist immer noch hoch. Ein Beweis dafür ist auch die Schaffung des neuen Facharzttitels FMH für Pharmazeutische Medizin. Die Schweiz ist das erste europäische Land, das eine strukturierte Weiterbildung für klinische Forschung und Entwicklung anbietet. Eine gezielte Weiterbildung aller mit der Studienplanung und -durchführung betrauten Personen könnte der Schweiz auch im internationalen Umfeld eine Spitzenstellung sichern.

Die «Swiss Association of Pharmaceutical Professionals» (SwAPP) und die «Schweizerische Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin» (SGPM) sind bestrebt, durch umfassende Massnahmen einen hohen Qualitätsstandard im gesamten Tätigkeitsbereich von klinischer Forschung und Entwicklung zu gewährleisten.

Dies allein genügt jedoch nicht. Da auch der Zeitfaktor heutzutage einen gleich grossen Stellenwert einnimmt, ist von allen erwähnten Parteien, nämlich

forschende Industrie, Studienzentren, Behörde, Ethikkommissionen und Fachverbänden alles erdenklich Mögliche beizutragen, um die Schweiz mittel- und langfristig international wettbewerbsfähig zu erhalten.

Die Beteiligung an internationalen klinischen Projekten ist kein Luxus, sondern massgeblicher Bestandteil wissenschaftlicher Tätigkeit, deren internationaler Anerkennung und der Patientenbetreuung in wichtigen Bereichen der Medizin (die überwiegende Anzahl der HIV bzw. AIDS-Patienten sowie Patienten in der Onkologie und Transplantationsmedizin werden im Rahmen von Studien betreut). Auch der wirtschaftliche Faktor darf nicht ausser acht gelassen werden. Klinische Studien schaffen Arbeitsplätze für hochqualifiziertes Personal und entlasten das Gesundheitswesen – einerseits durch zusätzliche Drittmittelkosten und andererseits durch Reduktion der Behandlungskosten der innerhalb von Studien betreuten Patienten.

Ärzte sammeln bereits lange vor Markteinführung Erfahrungen mit neuen Therapien und die Patienten haben wesentlich früher die Gelegenheit, vom Fortschritt neuer Arzneimittel zu profitieren. Dies gilt es zu erhalten. Darum: Patienten dringendst gesucht – für die Teilnahme an klinischen Studien in der Schweiz!

Nähere Informationen über die SGPM und die SwAPP lassen sich auch im Internet unter: [www.sgpm.ch](http://www.sgpm.ch) bzw. [www.swapp.ch](http://www.swapp.ch) abrufen. Interessierte bitte vormerken: die nächste gemeinsame Jahrestagung von SwAPP/SGPM findet am 30. November in Basel statt.