

Ethik

Vortrag und Diskussion: klinische Forschung

Grundlagen zur therapeutischen
Forschung

Dr. Michael Feyerabend

STUDIENPRAXIS UROLOGIE

Ethik

Vortrag und Diskussion: klinische Forschung

Inhalt zum 14.05.2018

- Klinische Forschung im Zeitlauf einer Erkrankung
- Rahmendaten und regulatorischer Einfluss auf die Entwicklung von Medikamenten
- Sinn und Gesetzgebung, internationale Koordination
- Der Ablauf einer klinischen Studie bis zur Zulassung
- Aktueller Schwerpunkt klinischer Forschung, die individualisierte Medizin
- Kontroverse Diskussion. Gesellschaft, Arzt, Patient und Pflege

Dr. Michael Feyerabend

STUDIENPRAXIS UROLOGIE

Hintergrundwissen

Prostatakrebs (PCa) als bedeutendes Beispiel klinischer Forschung

Sinn der Forschung im Zeitlauf einer Erkrankung

- Neuerkrankung: jeder 6. Mann im Laufe seines Lebens
80 % der über 70-Jährigen latent
70.000 Männer /Jahr in Deutschland
1 mio /Jahr weltweit
- Krebs 2. Häufigste Todesursache, PCa 12.000 Todesfälle D /Jahr
- Hormonabhängigkeit PCa: 1941 erste Studie für Östrogeneinsatz
- 1966 Nobelpreis für chemische Unterdrückung von Testosteron
- Einführung 3-Monatsspritze in den 1990er Jahren
- Chemotherapie 2004
- Zusätzliche Hormontherapie Blockade der Nebenniere 2012

Hintergrundwissen

Prostatakrebs (PCa) als bedeutendes Beispiel klinischer Forschung

Investigational Medical Products

Apalutamid
Rucaparib
Niraparib
Talazoparib
Olaparib
Pembrolizumab
Nivolumab
Atezulizumab

Apalutamid

Apalutamid
Darolutamid
Xtandi

PSA

hormonsensitive

hormonerefractory

Non-metastatic

Metastatic

Non-metastatic

metastatic

Docetaxel
(Zytiga)

Xtandi
Zytiga
Xofigo

Docetaxel

Xtandi
Zytiga
Cabazitaxel

Approved Medical Products

Hintergrundwissen

Warum sind Medikamente teuer? Aus der Sicht der Pharmaindustrie

Die Entwicklung bis zur Zulassung dauert durchschnittlich 12 Jahre.

Nur wenige Präparate schaffen es bis zur Prüfung am Menschen.

Auch die Prüfung am Menschen zeigt oft keinen statistisch ausreichenden Erfolg, um den Anforderungen des Gesetzgebers zur Zulassung zu genügen.

Die Entwicklungskosten für jedes zugelassene Medikament beträgt für ein pharmazeutisches Unternehmen zurzeit mindestens 2,6 Milliarden Dollar (ca. 2,1 Milliarden Euro)

Hintergrundwissen

Warum sind Medikamente teuer? Aus der Sicht des Gesetzgebers

Der Patentschutz für Aspirin® (Bayer) betrug 100 Jahre.

Der Patentschutz beträgt heute 20 Jahre.

Ausnahme: Generika (zB Ratiopharm) dürfen nach 10 Jahren „kopieren“.

Weitere Planungsunsicherheit:

Innerhalb dieser 10 Jahre wird das AMNOG-Verfahren (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz von 2011) angewandt - Jedes dritte innovative Medikament wurde durch diese Nutzenbewertung von der Zulassung wieder gestrichen.

Ist die „systemgefährdende“ Kostenexplosion hausgemacht?

Hintergrundwissen

Medikamentenverordnung aus der Sicht des Arztes

Regulierung im deutschen Gesundheitswesen

Auf regionaler Ebene wird mit Verordnungszielwerten / Quoten und Budgetierung das Verordnungsverhalten der Ärzte gesteuert.

Es wird regional festgelegt, wie hoch der Verordnungsanteil von Medikamenten in bestimmten Wirkstoffklassen sein darf. Medizinisch sind solche Quoten nur schwer zu begründen - eine bessere Versorgung der Patienten kann so nicht erzielt werden.

Die Gefahr sind Versorgungs- und Verordnungslücken, die Maßnahme wird mit der Möglichkeit einer systemgefährdenden Kostenexplosionen begründet.

Der verordnende Arzt ist privat haftbar und bekommt 9 Monate später mitgeteilt, wieviel er ggf. zurückzahlen muss – während er nicht die Chance hatte, diesen „Fehler“ in den diesen 9 Monate zu verhindern

Wofür dient eine klinische Studie?

Die Onkologie (Wissenschaft im Bereich Krebs) ist eines der zentralen Themen der Forschung.

Klinische Studien dienen dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit neuer Krebsmedikamente zu testen

Gesetzestext

Eine klinische Studie ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. §4, Absatz 23 AMG (Arzneimittelgesetz)

Was ist das Ziel der Studie?

Das Ziel einer klinischen Studie ist das Überleben und / oder die Lebensqualität von Krebspatienten zu verbessern.

Nach erfolgreicher Testung und Zulassung eines Krebsmedikamentes steht es jedem Patienten zur Krebstherapie zur Verfügung

Wie entsteht eine Studie?

In der Grundlagenforschung an Universitäten oder in der Industrie wird eine therapeutische Idee entwickelt. Danach wird der Wirkstoff in verschiedenen, festgelegten Phasen (I - IV) getestet. Die Testung soll Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen (während der Studie: adverse events) liefern.

Grundlage jeder Phase ist ein Studienprotokoll.

In ihm werden die Studienziele erklärt, die Teilnehmergruppe definiert und der Ablauf der Studienprozeduren festgelegt. Die Frage der statistischen Sicherheit der Ergebnisqualität bestimmt alle Rahmenbedingungen.

Gesetzgebung

Sicherheit an erster Stelle

- Die gesetzliche Grundlage für alle Forschung ist im GCP (good clinical practise) definiert . Die Eu-Directive wurde 1996 festgelegt und bereits in der Deklaration von Helsinki 1964 international gültig festgelegt

Damit eine Studie durchgeführt werden darf, wird das Studienprotokoll in einem aufwendigen Genehmigungsverfahren zu allen rechtlichen und ethischen Grundlagen einzeln geprüft. Verantwortlich sind:

- PEI (Paul-Ehrlich-Institut)
- MPI (Max-Planck-Institut)
- Ethikkommission der Länder und des Bundes
- Bundesamt für Umweltschutz und BfS (Bundesamt für Strahlenschutz)
- Obere Aufsichtsbehörde: BfArm (Bundesamt für Arzneimittelsicherheit)

Jede Instanz kann die Zustimmung verweigern, wird den ordnungsmäßigen Ablauf während der Studie überwachen und kann die Genehmigung im Verlauf auch wieder entziehen

Testung der Wirksamkeit

Die Wirkung eines Medikamentes muss, sofern möglich in Studien mit der Wirkung eines bereits zugelassenen Medikamentes verglichen werden.

Gibt es kein zugelassenes Medikament, wird die Prüfsubstanz gegen ein Scheinmedikament (Plazebo) getestet.

Die Teilnahme an einer Studie ist eine zusätzliche Chance. Ob es eine bessere Möglichkeit gibt, ist auch während der Studie immer wieder zu prüfen.

Voraussetzung für klinische Forschung

Unabdingbare Voraussetzung ist immer:

Niemand darf eine etablierte Therapie vorenthalten werden.

Die Folge daraus ist, dass ein IMP (investigational medical product), der zu testende Wirkstoff, nur Eingang in eine Studie findet, wenn es zum möglichen Einschlusszeitpunkt für jeden Patienten individuell keine andere therapeutische Möglichkeit (mehr) gibt – oder in einer alternativlosen Ruhephase bei drohender bzw. zu erwartender Verschlechterung des Krankheitsbildes kein Medikament zugelassen ist.

Sollte sich der Wirkstoff „hinten im zeitlichen Verlauf einer Krankheit“ behaupten können, kann er auch zu einem früheren Zeitpunkt in einer neuen Studie geprüft werden.

Der Studienarzt

Der Studienarzt ist speziell für die Behandlung in einer klinischen Studie ausgebildet. Seine Dokumentation der Patientenbehandlung wird streng überwacht.

Er muss sich im Umgang mit nicht zugelassenen Medikamenten genau an die Sicherheitsvorschriften des Studienprotokolls halten, die Regeln des GCP („der Patient geht vor“) achten und so die Sicherheit des Patienten gewährleisten. Der Studienarzt ist für die Studienteilnehmer 24h/7 Tage erreichbar

Der Studienstart

Bei der Einschlussuntersuchung prüft der Studienarzt, ob der Patient vom Erkrankungsstadium, dem Allgemeinzustand und den Nebenerkrankungen für eine Studienteilnahme geeignet ist und klärt alle theoretischen Alternativen ab.

Nachdem der Studienablauf und die möglichen Nebenwirkungen genau erklärt und alle Fragen beantwortet sind, unterschreiben Patient und Arzt eine Einwilligungserklärung. Diese hat der Patient mit ausreichendem zeitlichen Abstand zuvor ausführlich gelesen.

Generelle Studienbedingungen

- Daten sind anonymisiert (verblindet)
- Keine finanzielle Teilnehmerhonorierung, keine Prämien
- Alle Untersuchungen und das Prüfmedikament sind kostenfrei für den Teilnehmer und die gesetzliche oder private Krankenversicherung
- Die Studienteilnahme kann jederzeit und ohne Begründung abgebrochen werden
- Fahrtkosten werden erstattet
- Wege-/ Unfallversicherung besteht
- Zusätzliche Krankenversicherung für Nebenwirkungen

Der Studienablauf und das individuelle Studienende

Der Patient erscheint zu den im Studienprotokoll festgelegten Visiten und radiologischen Kontrolluntersuchungen

Bei jeder Studienvisite prüft der Studienarzt, ob eine Fortsetzung der Studie die beste Alternative für den Patienten ist.

Krebstherapien werden erst beendet, wenn die Krankheit voranschreitet oder die von vornherein festgelegte Therapiedauer erreicht ist. Der Patient kann das Studienmedikament erhalten, solange es wirkt – auch wenn die Studie beendet wird

Die Studienauswertung

Zu im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten werden die Daten einer Studie ausgewertet

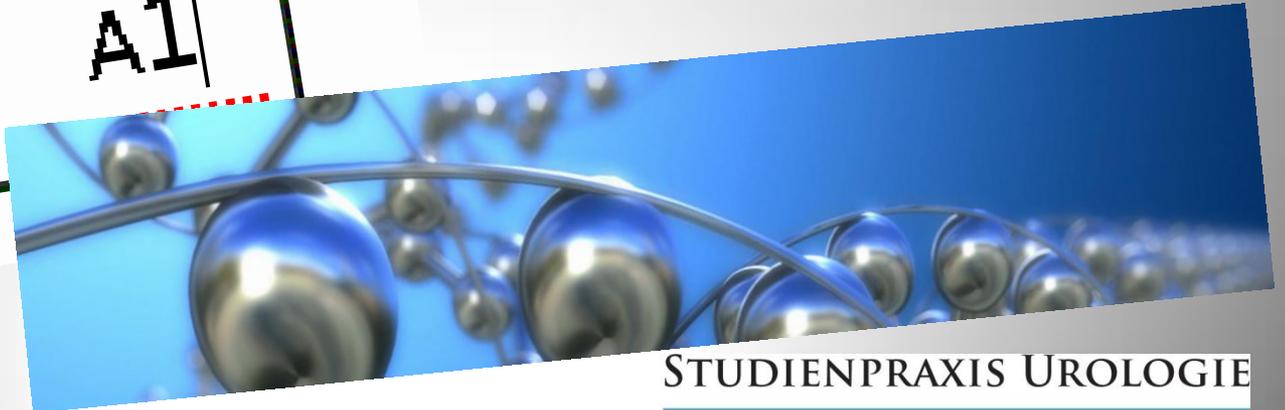
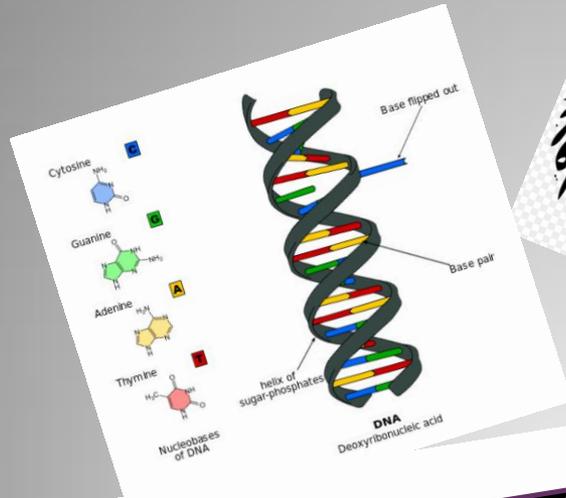
Bei Erreichen der statistischen Ziele werden Studien beendet. Die Patienten können entblindet werden. Patienten, die im Plazebo- oder Kontrollarm sind, dürfen auf das Studienmedikament umgesetzt werden

Die Zulassung

Prüfmedikamente nach positivem Abschluss einer randomisierten Phase III Studie werden von der amerikanischen (FDA) und der europäischen (EMA) Zulassungsbehörde zugelassen

Das neue Krebsmedikament kann als gesetzliche Kassenleistung von jedem Patienten in Deutschland eingenommen werden

Ruf nach individualisierter Medizin



Mutationsanalyse

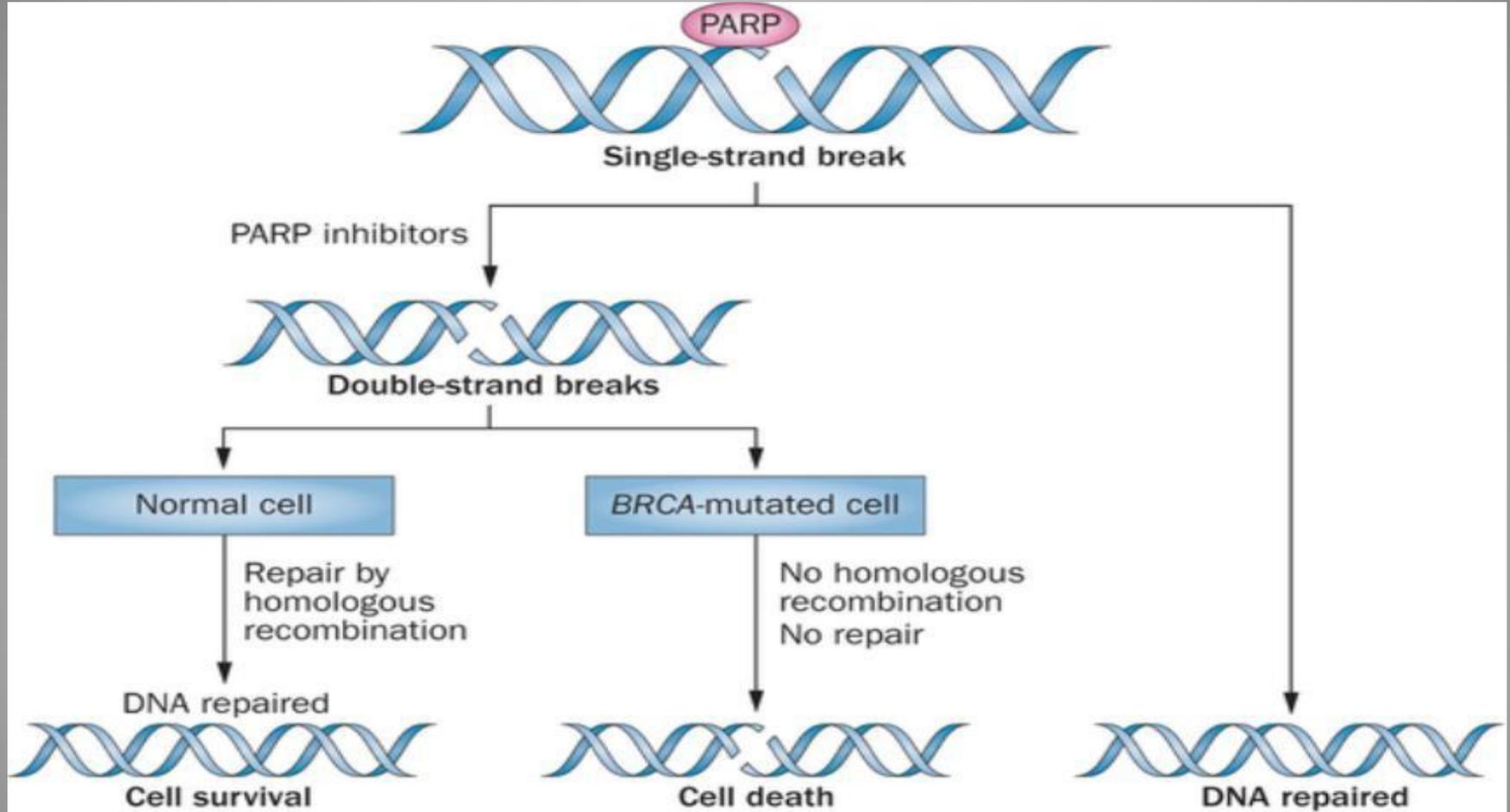
Viele neue Tumormedikamente sind nur bei Vorliegen bestimmter Veränderungen im Erbgut zielgerichtet wirksam. Veränderungen können angeboren, vererbt oder erworben sein

Bei einer Mutationsanalyse wird das Erbgut der Tumorzellen analysiert. So wird die Eignung eines Patienten für spezifische Medikamente getestet.

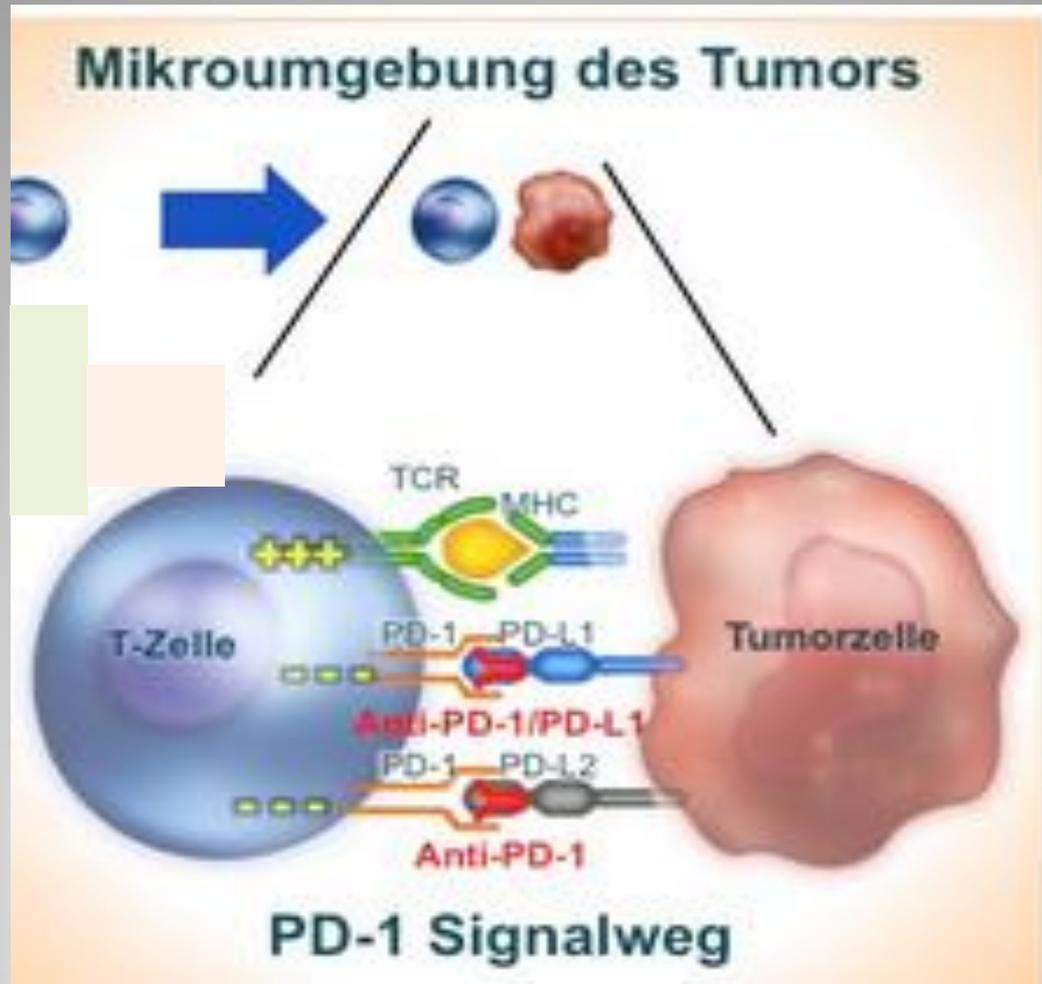
DNA findet sich in Tumorgewebe, Mutationsanalysen werden mit archiviertem Gewebe (nach einer Operation) oder einer frische Biopsie durchgeführt. Auch im Blut finden sich zirkulierende Tumorzellen (CTC).

PARP Inhibitoren

poly ADP ribose polymerase



PD-1 und PD-L1 Antikörper



Kontroverse Diskussion

Gesellschaft, Patient, Arzt und Pflege

Fakten

- a) 70-80 % der Diagnosen können im Gespräch gestellt werden, insgesamt 90-95 % mit einer ergänzenden körperlichen Untersuchung
- b) 5 % der Diagnosen kosten mehr als 75% der Gesamtausgaben für Diagnostik. Ist das nur die „juristische“ Sicherheit?
- c) 63 % aller Ausgaben im Kontext der Gesundheit für einen Menschen entstehen im letzten Lebensjahrzehnt
- d) Ein über 65-Jähriger gibt pro Jahr 4 x so viel für Gesundheit aus als ein Jüngerer, statistisch steigt dieser Faktor auf das 7-fache ab dem 85. Lebensjahr.
- e) Nach aktuellen Schätzungen steigt der Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung von 10,5 % im Jahr 2010 auf 24,7 % bis zum Jahr 2050 an

Kontroverse Diskussion

Gesellschaft, Patient, Arzt und Pflege

Fakten

- Die Gesundheitswirtschaft beschäftigt (2016) 7 mio Erwerbstätige
- das entspricht einem Anteil von 16,1 % am Arbeitsmarkt
- und trägt 12 % am nationalen BIP (Bruttoinlandsprodukt) bei

Kontroverse Diskussion

Gesellschaft, Patient, Arzt und Pflege

Merkmal beziffert in mio Euro	1992	2016	% 2016
Gesundheitsausgaben insgesamt	159381	356 537	100
Prävention/Gesund-heitsschutz	5844	11 671	3
Ärztliche Leistungen einschl.	44692	95 430	26 einschl.
Ärztliche Grundleistung	16914	26880	7
Laborleistungen	4286	8 700	2
Strahlen-diagnostische Leistungen	3578	9 829	3
Pflegerische/therapeutische Leistungen	33448	94 885	26
Arzneimittel	25781	55 078	15
Hilfsmittel	8288	19 450	5
Zahnersatz (Material/Laborkosten)	5473	7 531	2
Sonstiger medizinischer Bedarf	5806	14 738	4
Verwaltungsleistungen der Kassen	7986	16771	6
Forschung	?	4 588	1
Ausgleich krankheitsbedingter Folgen	?	21 852	6

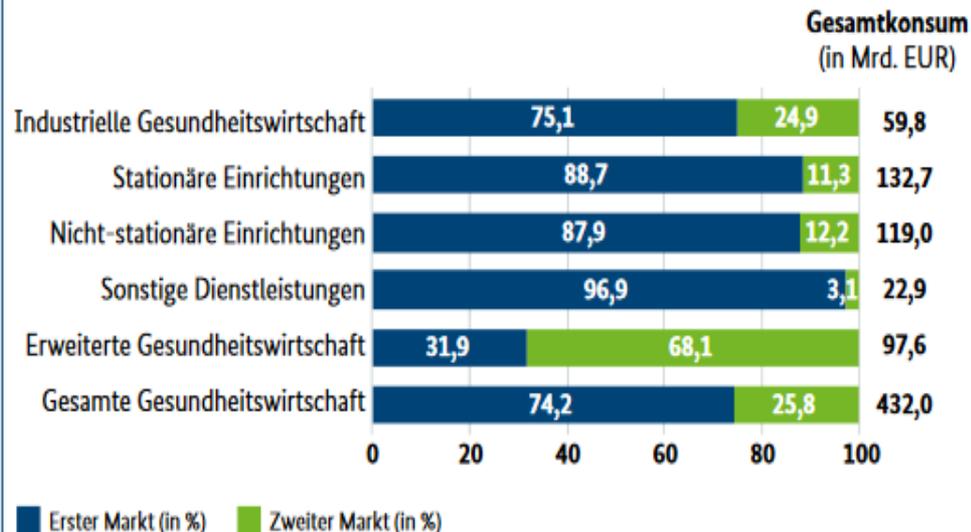
Quelle: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitsausgaben/AusgabenGesundheitPDF_2120711.pdf?__blob=publicationFile

Kontroverse Diskussion

Gesellschaft, Patient, Arzt und Pflege

Jeder vierte Euro des Konsums der Gesundheitswirtschaft entsteht im Zweiten Markt

Erster und Zweiter Markt der Gesundheitswirtschaft



Der Erste Markt der Gesundheitswirtschaft bezeichnet die Leistungen und Güter, die durch die Krankenkassen finanziert werden. Dienstleistungen im Kernbereich der Gesundheitswirtschaft werden zu einem sehr großen Teil durch die Krankenkassen finanziert. Der Zweite Markt hingegen bezeichnet den privat finanzierten Konsum. Ein merklicher Teil des Konsums in der industriellen Gesundheitswirtschaft wird privat finanziert. Aber vor allem für die erweiterte Gesundheitswirtschaft spielt der Zweite Markt eine erhebliche Rolle.

Kontroverse Diskussion

Gesellschaft, Patient, Arzt und Pflege

- Ist der Umgang mit Forschung ist solange kritisch, bis man selbst betroffen ist?
- Lange Wartezeit und kurze Zeit beim Arzt, eine unlösbare Frage?
- Das ganze Leben wurden (teure) Krankenkassenbeiträge bezahlt, steht jedem „alles“ zu?
- „Vollkaskogesellschaft“ versus „Hausmittel“, wann ist ein Arzt wirklich nötig?
- Die teuren Kostenfaktoren „Arzt“ (Grundleistung) betragen 7,5 %, „Medikamente“ 5 % der Ausgaben im Gesundheitswesen,
- Eine Krankenschwester, die mit 16 ihre Ausbildung beginnt, hat zum Alterszeitpunkt, an dem ein Medizinstudium beendet werden würde, ohne Zulagen bereits 270.000 € verdient