

Lay report

227th ENMC International Workshop: Finalizing a plan to guarantee quality in translational research for Neuromuscular diseases

Datum: 10. – 11. Februar 2017

Die hohe Qualität von Forschungsergebnissen ist wichtig um neue Medikamente von der experimentellen Forschungs- in die klinische Phase zu bringen, ganz besonders bei seltenen Muskelerkrankungen. Die Entwicklung eines Medikaments startet meistens in akademischen Laboratorien, wo Forscher einer Idee oder einer Hypothese folgen und Experimente planen um deren Aussagekraft zu prüfen. Diese Art von Studien nennt sich "Proof of concept studies". Ziel ist es zu testen ob eine Substanz auf einen bestimmten zellulären Prozess einen Effekt hat. Um die Wirkungsmechanismen einer Substanz auf molekulare Ebene zu verstehen werden Modellorganismen wie Zellkulturen und Mäuse eingesetzt. In einer zweiten Phase sind weitere, detailliertere Studien nötig, die in spezifischen Tiermodellen untersuchen, ob ein Wirkstoff die Krankheit verbessern kann. Diese Studien werden "Efficacy studies" genannt. Diese letzte, präklinische Phase muss sorgfältig durchgeführt werden um den Bedingungen einer klinischen Studie mit im Menschen möglichst ähnlich zu sein. Liefern solche Studien positive Ergebnisse, wird die Substanz für eine erste klinische Studie getestet um die Wirkung bei Menschen zu bestätigen. Der Übergang von einer Studie in Modellorganismen zur klinischen Studie in Patienten nennt sich "Translation".

Akademische Forscher erfassen die Fortschritte ihrer Projekte in wissenschaftlichen Publikationen, die bei Fachzeitschriften eingereicht werden. Die Anzahl Publikationen und die Bekanntheit der Zeitschriften, in denen sie erscheinen sind bedeutend für die Karriere des Forschers und für seine Chancen, Fördergelder zu erhalten. Die Herausgeber der Fachzeitschriften überprüfen die Qualität der eingereichten Ergebnisse durch den Prozess des Peer-Reviewing. Hierbei begutachten und bewerten andere Experten aus dem gleichen Forschungsgebiet die Qualität der Publikationen. Die Veröffentlichung von aussagekräftigen Publikationen, die viel gelesen und zitiert werden liegt im Interesse des Herausgebers. Aus diesen Gründen werden manchmal "Proof of concept studies" mit Titeln versehen, die teilweise erstaunlichen Wirkungen versprechen, obwohl für die Therapieansätze weitere, detailliertere Untersuchungen nötig wären.

Erfreulicherweise ist im letzten Jahrzehnt das Interesse an der Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten gestiegen. Es werden mehr Forschungsprojekte finanziert und mehr klinische Studien gestartet, sowohl von der akademischen wie auch der privaten Forschung. Der Austausch von Fachwissen zwischen Medizinern (Experten der Krankheit), Patienten (Experten im alltäglichen Umgang mit der Krankheit), Forschern (die sich mit Experimenten und deren Auswertungen auskennen), Firmen (mit dem Know-how über Medikamentenentwicklung und Durchführung von klinischen Studien) und regulatorischen Behörden (welche die Anforderungen für eine Zulassung kennen) wird immer wichtiger. Auch wächst das Bedürfnis, vielversprechende Wirkstoffe auszuwählen, bevor eine teure und aufwändige klinische Studie gestartet wird. Negative Ergebnisse von klinischen Studien in der Vergangenheit haben die Aufmerksamkeit deshalb vermehrt auf die Qualität der vorher publizierten, präklinischen Daten gelenkt. Wurden die Experimente sorgfältig genug durchgeführt? Konnten sie reproduziert werden? Sind die Resultate statistisch ausreichend belegt, um eine Aussage zu untermauern?

Um die Qualität der präklinischen Daten zu verbessern braucht es deshalb bessere Strukturen und mehr Austausch um Kräfte, Hoffnungen und Geld nur in die aussichtsreichsten Ansätze zu investieren.

Um diese Thematik zu diskutieren wurden verschiedene Akteure zu diesem ENMC Workshop eingeladen, mit dem Ziel die effektivere Translation von Forschungsergebnissen in funktionierenden klinischen Studien zu fördern.

Es sollten folgende Themen diskutiert werden:

- Wie kann der Austausch unter Medizinern, Forschern und Patienten gefördert werden?
- Wie kann die Qualität von präklinischen Studien verbessert werden, vor allem wenn diese eine mögliche Wirkung eines Medikaments für eine Krankheit beweisen wollen?
- Wie kann die Finanzierung von Forschungsprojekten gefördert werden, welche die Ergebnisse von anderen reproduzieren und bestätigen wollen, ohne etwas Neues zu erforschen und wie können auch negativen Resultaten publiziert werden?

Nach einer Reihe von Vorträgen über Erfahrungen und Expertisen, wurden die Teilnehmer in verschiedene Diskussionsgruppen aufgeteilt. Folgende künftige Massnahmen wurden diskutiert:

- 1) **Workshops:** es sollen Workshops organisiert werden, damit Forscher, Firmen, Mediziner und regulatorische Behörden ihr Know-how besser austauschen und auf allen Ebenen der Medikamentenentwicklung einsetzen können. Es wurde vorgeschlagen, die Experten der TACT-Komitee einzubeziehen. TACT wurde von TREAT-NMD einberufen und ist eine Gruppe von Fachleuten, welche Forscher und Firmen beim Übergang von präklinischen zu klinischen Studien berät.
- 2) **Publikationen:** Die Herausgeber vereinbarten, die Qualität der eingereichten Manuskripte zu fördern indem Standardanforderungen direkt schon in den Bedingungen für die Einreichung aufgeführt werden. Dies würde auch den Gutachtern helfen, solche Anforderungen in den Manuskripten zu überprüfen. Es wurde auch vorgeschlagen, solche Massnahmen besser schon in der Finanzierungsphase der Forschungsprojekte zu fördern. Die Publikation von negativen Ergebnissen ist zwar unattraktiv für viele Zeitschriften, es wird aber anerkannt, dass die Veröffentlichung von Studien, die ein Medikament nicht unterstützen, wichtig bleibt. Die Gruppe schlägt auch vor, grundsätzlich kleine Pilotstudien mit neuen Medikamenten in Patienten durchzuführen um die Erfolgsaussichten grösserer klinischer Studien abschätzen zu können.
- 3) **Projektfinanzierung:** kleine Familienstiftungen finanzieren auch Forschungsprojekte ohne die Möglichkeit diese durch wissenschaftliche Expertenausschüsse überprüfen und bewerten lassen zu können. Grössere Patientenorganisationen erkennen dieses Problem und schlagen vor, kleinere Organisationen hier zu unterstützen. Ausserdem können grössere Patientenorganisationen mit ihrem Einfluss auf Firmen verlangen, dass nur robuste präklinische Daten in die Planung von klinischen Studien übernommen werden.

Teilnehmer des Workshops waren Forscher, Mediziner, Firmen, welche im Gebiet der neuromuskulären Krankheiten arbeiten; Patientenorganisationen und Herausgeber von Fachzeitschriften. Sie kamen aus Europa, USA und Australien. Die Reisen der nicht europäischen Teilnehmer wurden grosszügigerweise von Parent Project Muscular Dystrophy, USA, übernommen.