5. Forum Patientennahe klinische Forschung 24.10.2013

Anforderungen der Patienten an die Aufklärung in klinischen Studien

Jan Geißler
EUPATI / Leukämie-Online / LeukaNET / CML Advocates Network
Leukemia Patient Advocates Foundation

Leukämie-Online & CML Advocates Network: Engagierte Patientenplattformen

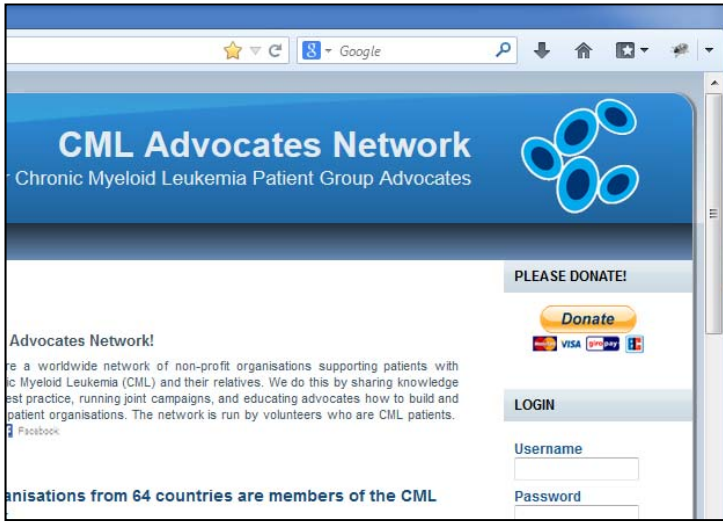
Leukämie-Online

- Patientenbetriebene Online-Gemeinschaft seit 2002
- >900 Artikel über klinische Studien, Ergebnisse, leukämierelevante Gesundheitspolitik
- >19.000 Forennachrichten

http://www.leukaemie-online.de

CML Advocates Network

- Globales Netzwerk von Leukämie-Patientenorganisationen
- Gegründet 2007
- Heute 82 Organisationen aus 74 Ländern



Informationsbedürfnisse nach Diagnosestellung & Krankheitsfortschritt

1. **Erkrankung verstehen**
2. **Erfahrenen Arzt** finden
3. **Andere Patienten** mit ähnlicher Erfahrung sprechen
4. **Studien:** Existenz kennen, Teilnahme erwägen
5. **Therapieentscheidung treffen**
6. Bewusstsein entwickeln zu
   Wechselwirkungen,
   Therapietreue,
   Komplementärmedizin

Die öffentliche Wahrnehmung der Forschung verzögert klinische Studien

Nur 6-12% der Krebspatienten nehmen überhaupt an klinischen Studien teil

Süddeutsche Zeitung

VERSUCHE AN MENSCHEN

Ich wollt', ich wär' ein Tier

VON HERIBERT PRANTL

Wer will eine Gesellschaft, in der der Wert des Menschen nur mit dem Lineal der Ökonomie gemessen wird? Wer will ein Gesundheitswesen, in dem vor allem zählt, was sich am Kranken und mit ihm verdienen lässt? Wer will medizinische Experimente in Kliniken, bei denen es weniger um das individuelle wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Interessen dienen, ohne dass zuvor sichergestellt wird, ob die Selbstbestimmung und das Wohlergehen der Patienten gewährleistet sind. Wenn aus der geplanten Verordnung europäisches Recht wird, dann ist das Schutzniveau künftig bei Tierversuchen höher als das bei den Versuchen am Menschen. Bei Tierversuchen benötigt nämlich der Forscher die Zustimmung der darf man ganz körperlich, ganz leiblich verstehen. Wo sonst wird man so viel angetastet und abgetastet wie im Krankenhaus? Bei diesen Vorgängen ist nicht nur der Mensch, sondern auch seine Würde antastbar. Die geplante EU-Verordnung ist daher eine würdelose Verordnung; sie dient wirtschaftlichen Interessen, nicht den Interessen des Kranken.

Die EU-Kommission muss endlich ler-

MEDICINE AND THE MEDIA

"We saw human guinea pigs explode"

newspaper coverage of adverse events in the TGN1412 trial

with death and disfigurement. Science fiction or cinematic imagery is often used to add potency to detailed and gruesome descriptions—although no pictures were printed of the victims' deformities, references such as "his face now resembled that of the Elephant Man" (*Daily Star*, 16 March) were used with effect.

Öffentliches Misstrauen

= verzögerter Erkenntnisgewinn

= langsamerem Fortschritt, was gut und was schlecht funktioniert

= Forschung → USA, Indien, China; spät oder gar nicht in Europa

Überleben ist nur einer von mehreren wichtigen Parametern

- **„Besser“** = Länger leben, bessere Wirksamkeit, Bessere Lebensqualität, weniger Nebenwirkungen, verzögerte Symptome, Arbeitsfähigkeit erhalten, Familienplanung“

- **Altruistische Gründe** vs. **individuelles Risiko/Nutzen**-Verhältnis

- Studienrekrutierungs-Barrieren sind wissenschaftlich dokumentiert*:
  - Unsicherheit
  - Therapie-Präferenzen, Angst vor Randomisierungszufall
  - Informations/Wissensmangel („uninformierte Einwilligung“)
  - Zeitpunkt der Rekrutierung durchkreuzt Lebenspläne des Patienten
  - Organisatorisches (Kinder? Kann ich noch arbeiten? Anfahrt zu weit!)

* Fayter, D. et al. (2006): Systematic Review of barriers, modifiers and benefits involved in participation in cancer clinical trials. Center of Reviews and Dissemination.

Realitätscheck: Trifft „Informed consent“ in klinischen Studien den Bedarf?

- „PatInfo“ trägt aktuell selten zur Verbesserung von **Patientensicherheit, Lesbarkeit und „Einwilligung“** bei
- **Fokus** auf Medizin, Wissenschaft, Recht
- **Schutzinteresse** der Industrie, Forscher, Kliniken, Ethikkommissionen oft im Vordergrund
- **Ignoranz** aktueller Medien („unser Bogen ist seit 20 Jahren erfolgreich etabliert“)
- **Patientengruppen** (als eigentliche Zielgruppe) selten eingebunden und befragt

Verbesserung = Theorie?
Nein, Praxis.

Leukämie online.de

PATIENTEN
INFORMATION

INFORMATIONSBLATT UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN EINER KLINISCHEN PRÜFUNG.

TIGER: *Therapieoptimierung bei neu diagnostizierten Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL-positiven Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in chronischer Phase mit Nilotinib-basierter Induktion und Nilotinib- oder Interferon-alpha-Erhaltungsphase.*

INHALT

S.1	ORGANISATION UND VERANTWORTLICHKEIT	S.11	ANDERE THERAPIEN AUSSERHALB DER STUDIE
S.2	HINTERGRUND / BEDEUTUNG DER STUDIE	S.11	WER DARF AN DER STUDIE TEILNEHMEN?
S.3	ZIELSETZUNG DER STUDIE	S.12	KOSTEN
S.3	EINTEILUNG DER PATIENTEN IN GRUPPEN	S.12	VERSICHERUNGSSCHUTZ
S.4	ABLAUF DER KLINISCHEN STUDIE	S.13	MITTEILUNG NEUER ERKENNTNISSE
S.7	WEITERE WICHTIGE INFORMATIONEN	S.13	AUSSCHEIDEN AUS DER STUDIE
S.7	MÖGLICHE VORTEILE DURCH EINE TEILNAHME	S.14	DATENSCHUTZ / PROBEN AUFBEWAHRUNG
S.8	NEBENWIRKUNGEN DER PRÜFMEDIKAMENTE	S.17	DATENSCHUTZERKLÄRUNG
S.10	WEITERE RISIKEN / MÖGLICHE BESCHWERDEN	S.18	EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Prüfstelle *(Stempel)*:

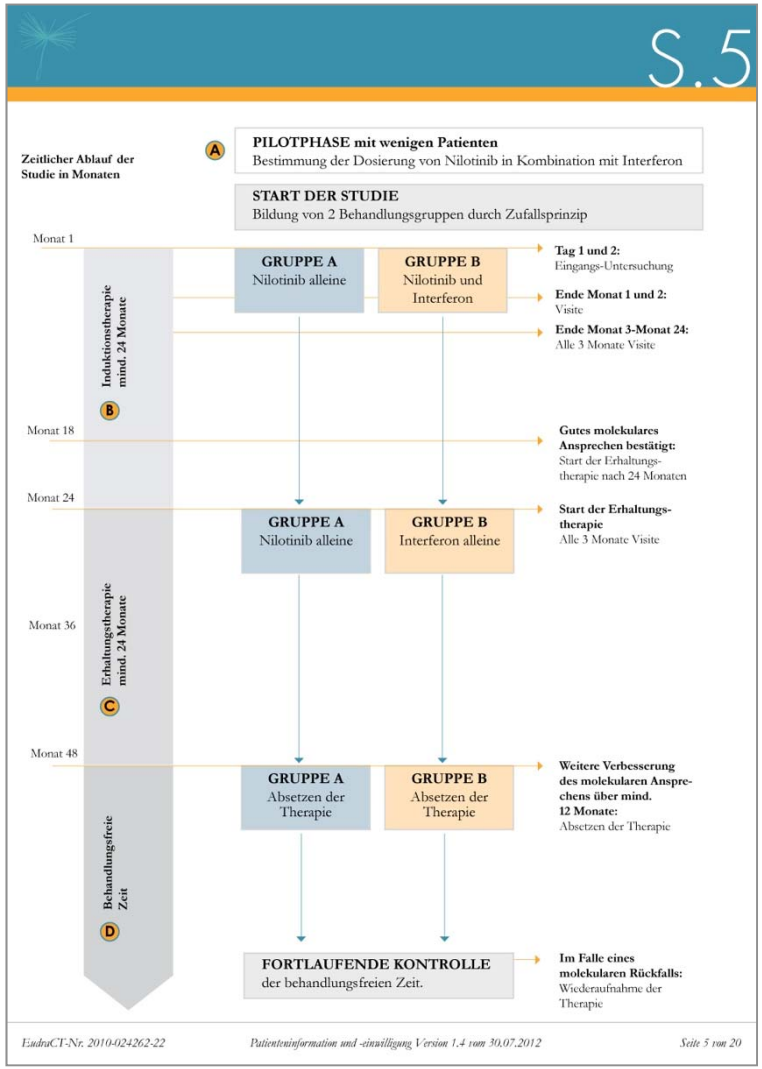
“Therapieoptimierung bei neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase mit Nilotinib-basierter Induktion und Nilotinib- oder Interferon-alpha-Erhaltungsphase (EudraCT 2010-024262-22)”

>100 Zentren in Deutschland

INHALTSVERZEICHNIS

Kein Vermischen von Studiendesign, Diagnostik, Gewebeproben, Verlaufskontrolle, Biologie, Geheimhaltung, Patientenrechte – das ist verwirrend

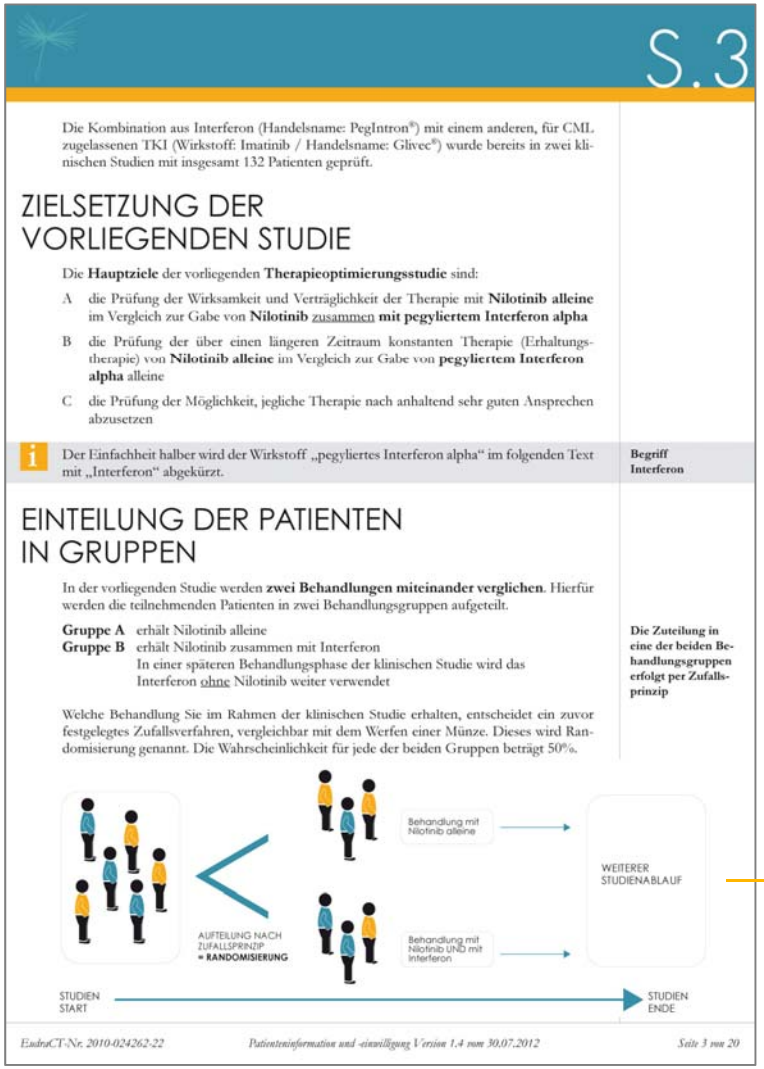
Grafische Aufbereitung, Grafischer Studienablauf



Aufbereitung des Dokumentes nach internationalen Richtlinien der Gestaltung:

- Hervorhebungen und Gliederungen
- Nutzung von Icons / Farbcodes („wichtig“ / „Definition“ etc.)
- Gut lesbare Schriftart (Serifen-Schrift)
- Integration von Ablaufdiagrammen / Grafiken / Illustrationen

Illustrationen – z.B. Randomisierung



S. 3

Die Kombination aus Interferon (Handelsname: PegIntron®) mit einem anderen, für CML zugelassenen TKI (Wirkstoff: Imatinib / Handelsname: Glivec®) wurde bereits in zwei klinischen Studien mit insgesamt 132 Patienten geprüft.

ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN STUDIE

Die **Hauptziele** der vorliegenden **Therapieoptimierungsstudie** sind:

A die Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit **Nilotinib alleine** im Vergleich zur Gabe von **Nilotinib** zusammen **mit pegyliertem Interferon alpha**

B die Prüfung der über einen längeren Zeitraum konstanten Therapie (Erhaltungstherapie) von **Nilotinib alleine** im Vergleich zur Gabe von **pegyliertem Interferon alpha** alleine

C die Prüfung der Möglichkeit, jegliche Therapie nach anhaltend sehr guten Ansprechen abzusetzen

Der Einfachheit halber wird der Wirkstoff „pegyliertes Interferon alpha" im folgenden Text mit „Interferon" abgekürzt.

Begriff Interferon

EINTEILUNG DER PATIENTEN IN GRUPPEN

In der vorliegenden Studie werden **zwei Behandlungen miteinander verglichen**. Hierfür werden die teilnehmenden Patienten in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt.

Gruppe A erhält Nilotinib alleine
Gruppe B erhält Nilotinib zusammen mit Interferon
In einer späteren Behandlungsphase der klinischen Studie wird das Interferon ohne Nilotinib weiter verwendet

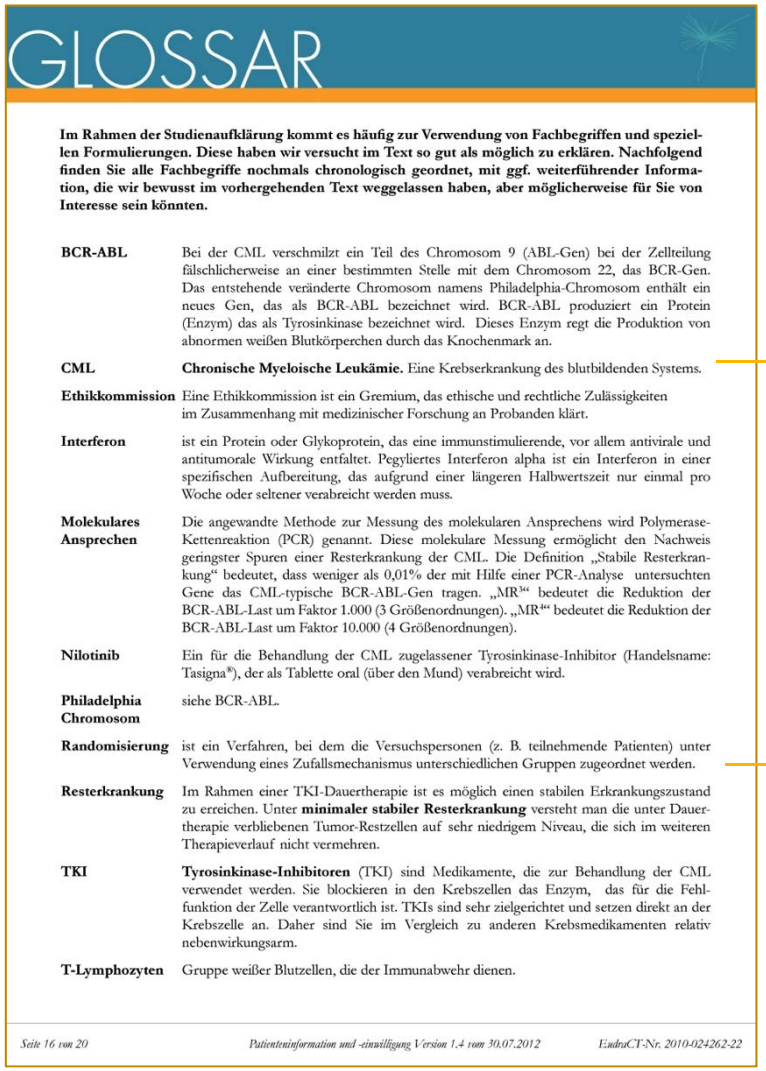
Die Zuteilung in eine der beiden Behandlungsgruppen erfolgt per Zufallsprinzip

Welche Behandlung Sie im Rahmen der klinischen Studie erhalten, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze. Dieses wird Randomisierung genannt. Die Wahrscheinlichkeit für jede der beiden Gruppen beträgt 50%.

ILLUSTRATION / GRAFIK

Sprache und Glossar

Leukämie online.de



GLOSSAR

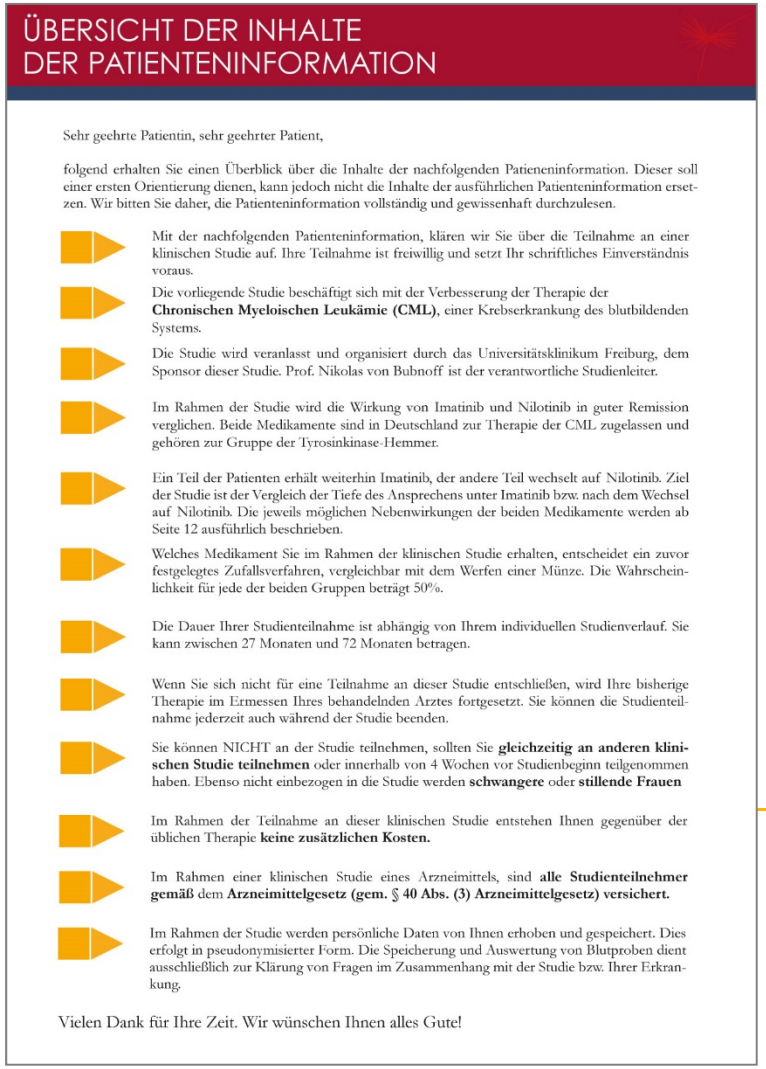
Im Rahmen der Studienaufklärung kommt es häufig zur Verwendung von Fachbegriffen und speziellen Formulierungen. Diese haben wir versucht im Text so gut als möglich zu erklären. Nachfolgend finden Sie alle Fachbegriffe nochmals chronologisch geordnet, mit ggf. weiterführender Information, die wir bewusst im vorhergehenden Text weggelassen haben, aber möglicherweise für Sie von Interesse sein könnten.

BCR-ABL	Bei der CML verschmilzt ein Teil des Chromosom 9 (ABL-Gen) bei der Zellteilung fälschlicherweise an einer bestimmten Stelle mit dem Chromosom 22, das BCR-Gen. Das entstehende veränderte Chromosom namens Philadelphia-Chromosom enthält ein neues Gen, das als BCR-ABL bezeichnet wird. BCR-ABL produziert ein Protein (Enzym) das als Tyrosinkinase bezeichnet wird. Dieses Enzym regt die Produktion von abnormen weißen Blutkörperchen durch das Knochenmark an.
CML	**Chronische Myeloische Leukämie.** Eine Krebserkrankung des blutbildenden Systems.
Ethikkommission	Eine Ethikkommission ist ein Gremium, das ethische und rechtliche Zulässigkeiten im Zusammenhang mit medizinischer Forschung an Probanden klärt.
Interferon	ist ein Protein oder Glykoprotein, das eine immunstimulierende, vor allem antivirale und antitumorale Wirkung entfaltet. Pegyliertes Interferon alpha ist ein Interferon in einer spezifischen Aufbereitung, das aufgrund einer längeren Halbwertszeit nur einmal pro Woche oder seltener verabreicht werden muss.
Molekulares Ansprechen	Die angewandte Methode zur Messung des molekularen Ansprechens wird Polymerase-Kettenreaktion (PCR) genannt. Diese molekulare Messung ermöglicht den Nachweis geringster Spuren einer Resterkrankung der CML. Die Definition „Stabile Resterkrankung" bedeutet, dass weniger als 0,01% der mit Hilfe einer PCR-Analyse untersuchten Gene das CML-typische BCR-ABL-Gen tragen. „MR^{3}" bedeutet die Reduktion der BCR-ABL-Last um Faktor 1.000 (3 Größenordnungen). „MR^{4}" bedeutet die Reduktion der BCR-ABL-Last um Faktor 10.000 (4 Größenordnungen).
Nilotinib	Ein für die Behandlung der CML zugelassener Tyrosinkinase-Inhibitor (Handelsname: Tasigna®), der als Tablette oral (über den Mund) verabreicht wird.
Philadelphia Chromosom	siehe BCR-ABL.
Randomisierung	ist ein Verfahren, bei dem die Versuchspersonen (z. B. teilnehmende Patienten) unter Verwendung eines Zufallsmechanismus unterschiedlichen Gruppen zugeordnet werden.
Resterkrankung	Im Rahmen einer TKI-Dauertherapie ist es möglich einen stabilen Erkrankungszustand zu erreichen. Unter **minimaler stabiler Resterkrankung** versteht man die unter Dauertherapie verbliebenen Tumor-Restzellen auf sehr niedrigem Niveau, die sich im weiteren Therapieverlauf nicht vermehren.
TKI	**Tyrosinkinase-Inhibitoren** (TKI) sind Medikamente, die zur Behandlung der CML verwendet werden. Sie blockieren in den Krebszellen das Enzym, das für die Fehlfunktion der Zelle verantwortlich ist. TKIs sind sehr zielgerichtet und setzen direkt an der Krebszelle an. Daher sind Sie im Vergleich zu anderen Krebsmedikamenten relativ nebenwirkungsarm.
T-Lymphozyten	Gruppe weißer Blutzellen, die der Immunabwehr dienen.

- Sprache eines „12-Jährigen":
- Kurze und konkrete Sätze
- Umschreibung von Fachausdrücken, zuerst der Laienausdruck

Lexikon/Glossar

Übersichtsseite mit Kurzfassung



ÜBERSICHT DER INHALTE DER PATIENTENINFORMATION

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

folgend erhalten Sie einen Überblick über die Inhalte der nachfolgenden Patieneninformation. Dieser soll einer ersten Orientierung dienen, kann jedoch nicht die Inhalte der ausführlichen Patienteninformation ersetzen. Wir bitten Sie daher, die Patienteninformation vollständig und gewissenhaft durchzulesen.

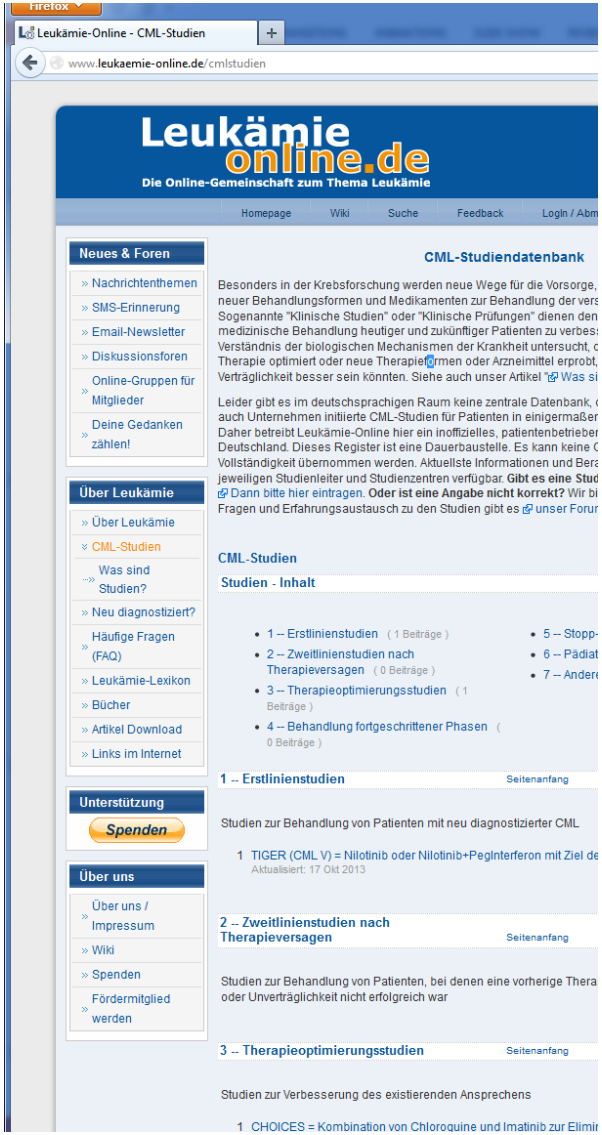
- Mit der nachfolgenden Patienteninformation, klären wir Sie über die Teilnahme an einer klinischen Studie auf. Ihre Teilnahme ist freiwillig und setzt Ihr schriftliches Einverständnis voraus.
- Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Verbesserung der Therapie der **Chronischen Myeloischen Leukämie (CML)**, einer Krebserkrankung des blutbildenden Systems.
- Die Studie wird veranlasst und organisiert durch das Universitätsklinikum Freiburg, dem Sponsor dieser Studie. Prof. Nikolas von Bubnoff ist der verantwortliche Studienleiter.
- Im Rahmen der Studie wird die Wirkung von Imatinib und Nilotinib in guter Remission verglichen. Beide Medikamente sind in Deutschland zur Therapie der CML zugelassen und gehören zur Gruppe der Tyrosinkinase-Hemmer.
- Ein Teil der Patienten erhält weiterhin Imatinib, der andere Teil wechselt auf Nilotinib. Ziel der Studie ist der Vergleich der Tiefe des Ansprechens unter Imatinib bzw. nach dem Wechsel auf Nilotinib. Die jeweils möglichen Nebenwirkungen der beiden Medikamente werden ab Seite 12 ausführlich beschrieben.
- Welches Medikament Sie im Rahmen der klinischen Studie erhalten, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze. Die Wahrscheinlichkeit für jede der beiden Gruppen beträgt 50%.
- Die Dauer Ihrer Studienteilnahme ist abhängig von Ihrem individuellen Studienverlauf. Sie kann zwischen 27 Monaten und 72 Monaten betragen.
- Wenn Sie sich nicht für eine Teilnahme an dieser Studie entschließen, wird Ihre bisherige Therapie im Ermessen Ihres behandelnden Arztes fortgesetzt. Sie können die Studienteilnahme jederzeit auch während der Studie beenden.
- Sie können NICHT an der Studie teilnehmen, sollten Sie **gleichzeitig an anderen klinischen Studie teilnehmen** oder innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn teilgenommen haben. Ebenso nicht einbezogen in die Studie werden **schwangere** oder **stillende Frauen**
- Im Rahmen der Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen Ihnen gegenüber der üblichen Therapie **keine zusätzlichen Kosten.**
- Im Rahmen einer klinischen Studie eines Arzneimittels, sind **alle Studienteilnehmer gemäß** dem **Arzneimittelgesetz (gem. § 40 Abs. (3) Arzneimittelgesetz) versichert.**
- Im Rahmen der Studie werden persönliche Daten von Ihnen erhoben und gespeichert. Dies erfolgt in pseudonymisierter Form. Die Speicherung und Auswertung von Blutproben dient ausschließlich zur Klärung von Fragen im Zusammenhang mit der Studie bzw. Ihrer Erkrankung.

Vielen Dank für Ihre Zeit. Wir wünschen Ihnen alles Gute!

EINSEITIGE ÜBERSICHT DER PATIENTENINFORMATION

Patientenorganisationen sind oft „Navigatoren“ in der Studienaufklärung

- Studienaufklärung ist Teamarbeit – mündlich, schriftlich, „danach zu Hause“, Google
- Patientengruppen …
  - werden häufig über Studien und **Studienergebnisse** gefragt
  - sind oft entscheidend im **Für und Wider** einer Teilnahme
  - **fehlen oft die essentiellen Informationen** der Studiengruppen



Vielen Dank!

Jan Geißler

- jan@leukaemie-online.de
- Twitter @jangeissler

- http://www.leukaemie-online.de
- http://www.cmladvocates.net
- http://www.patientsacademy.eu