
GEMEINSAM GEGEN KREBS



Deutsche Krebshilfe
HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Die Perspektive einer Förderinstitution: Warum Studien scheitern können

Dr. Franz Kohlhuber

Vorstandsmitglied Stiftung Deutsche Krebshilfe, Bonn

Köln, 25.11.2016

Agenda

- **Deutsche Krebshilfe**
- **Förderung von Krebs-Therapiestudien**
- **Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien**
- **Ergebnisse einer DFG- / BMBF-Bestandsaufnahme**
- **Voraussetzungen für eine erfolgreiche Studiendurchführung**



Deutsche Krebshilfe e. V.

gegründet am 25. September 1974 von
Dr. Mildred Scheel

* 31. Dezember 1932

† 13. Mai 1985

Seit 01.01.2015:

Stiftung Deutsche Krebshilfe

Aktivitäten auf allen Gebieten der Krebsbekämpfung

- Information und Aufklärung
- Primärprävention
- Früherkennung
- Diagnostik
- Therapie
- Medizinische Nachsorge
- Psychosoziale Versorgung, einschließlich der Krebs-Selbsthilfe
- Forschung

Einnahmen

Alle Aktivitäten werden ausschließlich aus Spenden und freiwilligen Zuwendungen der Bevölkerung finanziert.

Die Deutsche Krebshilfe erhält keine staatlichen Zuschüsse/öffentliche Mittel.

Die Deutsche Krebshilfe ist der größte private Geldgeber auf dem Gebiet der Onkologie.

Förderung von Krebs-Therapiestudien

Krebs-Therapiestudien

- Nicht kommerziell ausgerichtete wissenschaftsgetriebene Krebs-Therapiestudien ('Investigator Initiated Trials')
- Keine Förderung von Studienvorhaben, an deren Ergebnissen Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft ein unmittelbares wirtschaftliches Interesse haben
- Studienergebnisse sind in angemessener Weise der Öffentlichkeit zugänglich zu machen
- Datenhoheit und Publikationshoheit liegt bei der Studienleitung
- Zwischenbericht nach 1,5 Förderungsjahren, davon abhängig Weiterförderung nach 2 Jahren, gegebenenfalls weitere Zwischenberichte

Förderung von Krebs-Therapiestudien

Krebs-Therapiestudien

Begutachtungskriterien (Auswahl):

- 'unmet medical need'
- Methodik / Studiendesign
- Machbarkeit / Rekrutierung

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Beispiel 1	
Randomisierte kontrollierte zweiarmige Studie (multizentrisch)	
Solider Tumor	
Chirurgische Maßnahme	
Geplante Rekrutierungsdauer	4 Jahre
Randomisierte Patienten rd. 2 Jahre nach Förderungszusage	rd. 2 %
Studienförderung vorzeitig abgebrochen	

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Verzögerung bis Einschluss des 1. Patienten

- Einwände von Ethikkommissionen, Erstellung eines entsprechenden Amendments

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Verzögerung bei der Rekrutierung

- "... Auch bei ausreichender Identifizierung von Studienpatienten ist die Rekrutierungsrate nicht ausreichend. Als besonders sensibler Punkt hat sich dabei das Patienteninformationsgespräch und die Patienteneinwilligung herausgestellt. So konnte zum einen bei Patienten keine Einwilligung erzielt werden und zum anderen haben einige Patienten eine vorab gegebene Einwilligung widerrufen. ..."

Maßnahmen zur Erhöhung der Rekrutierungsrate

- Erstellung von Videos mit simulierten Patienteninformationsgesprächen
- Einrichtung einer zentralen Servicestelle durch die Studienleitung, um Studienzentren Hilfestellung bei konkreten Fragen zur Aufklärung von Patienten zu geben
- Thematisierung auf Studientreffen
- Einbeziehung zusätzlicher Studienzentren
- Gezielte Einbindung niedergelassener Ärzte und Pathologen
- Intensive Publikations- und Vortragstätigkeit sowie Öffentlichkeitsarbeit

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Beispiel 2	
Kontrollierte und prospektive randomisierte Studie (multizentrisch)	
Solider Tumor	
Chirurgische Maßnahme	
Geplante Rekrutierungsdauer	3 Jahre
Randomisierte Patienten rd. 2 Jahre nach Förderungszusage	rd. 20 %
Randomisierte Patienten rd. 8 Jahre nach Förderungszusage	rd. 77 %
Förderung abgeschlossen, Abschlussbericht liegt noch nicht vor	

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Verzögerung bei der Rekrutierung

- Initiierung Studien-/Prüfzentren
- Rücknahme der Zusage zur Teilnahme an der Studie durch einige Zentren wegen des erheblichen Aufwands für die Aufklärung der Patienten
- Weniger Patienten als erwartet erfüllen die Einschlusskriterien

Verzögerung bei der Rekrutierung

- rd. 80 % der Patienten lehnen die Aufnahme in die Studie ab.
Für die meisten Patienten ist nicht vermittelbar, dass die Entscheidung für eine Operation von einer Zufallsentscheidung abhängig gemacht wird.
- Die meisten Patienten haben bereits Vorinformationen von anderen Ärzten oder aus dem Internet und kommen meist mit einer Präferenz. Es zeigt sich keine klare Tendenz, dass die Patienten einen Studienarm bevorzugen würden.
- Das Verhältnis von Patienten mit Operationswunsch zu Patienten mit Präferenz für Beobachtung ist weitgehend ausgeglichen.

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Vorgeschlagene Maßnahme der Studienleitung zur Erhöhung der Rekrutierungsrate

- Statt der Randomisationsentscheidung soll eine Patienten-basierte Entscheidung der Zuweisung auf die beiden Studienarme erfolgen.

→ Deutsche Krebshilfe: Randomisierung sollte beibehalten werden

Maßnahmen zur Erhöhung der Rekrutierungsrate

- Verbesserung der Patientenaufklärung
- Änderung der Einschlusskriterien
- Aktivierung zusätzlicher Zentren
- Ausweitung der Rekrutierungsphase

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Beispiel 3	
Multizentrische randomisierte zweiarmige Phase III-Studie	
Solider Tumor	
Strahlentherapie	
Geplante Rekrutierungsdauer	4 Jahre
Nach adaptiver Zwischenauswertung wurde gemäß Vorschlag des 'Data Monitoring Committee' (DMC) die Rekrutierung vorzeitig gestoppt, bereits rekrutierte Patienten werden weiter beobachtet und dokumentiert	
randomisiert: 41 % (rd. 8 Jahre nach Förderungszusage)	

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Verzögerung bis Einschluss des 1. Patienten

- Konkurrenzstudie, deren Rekrutierung sich verzögert hat

Verzögerung bei der Rekrutierung

- Zeitverzögerung durch aufwändige Vorbereitung der Zentren nach Arzneimittelrecht
- mangelnde Abstimmung zwischen den behandelnden Abteilungen
- knapp bemessene Dokumentationspauschale

Verzögerung bei der Rekrutierung

- verbesserte Diagnostik (für die Studie geeignete Patienten treten nicht mehr so häufig auf wie ursprünglich angenommen)
- Begleiterkrankungen der Patienten
- Nicht-Erstattung von Fahrtkosten (Patienten)
- Bedenken von Ärzten, dass vermehrt Rezidive entstehen könnten

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Maßnahmen zur Erhöhung der Rekrutierungsrate

- Verbesserte Information der Patienten
- Gespräche mit nicht rekrutierenden Zentren / Aufzeigen von Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenrekrutierung
- Aktivierung zusätzlicher Zentren
- Aufbau der für die Studie notwendigen interdisziplinären Strukturen

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Beispiel 4	
prospektive randomisierte zweiarmige Studie (multizentrisch)	
Solider Tumor	
Strahlentherapie	
Geplante Rekrutierungsdauer	3 Jahre
Studie nicht umgesetzt	

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Studienförderung wurde nicht umgesetzt

- Eine von der Studienleitung als Nicht-AMG-Studie eingereichtes Studienprotokoll wird von der zuständigen Regierungsbehörde als AMG-Studie eingestuft
 - Anpassung des Kontrollarms gemäß aktueller Leitlinie
 - Neue wissenschaftliche Erkenntnisse erfordern Änderungen im Studienprotokoll
- Zuständiger Fachausschuss der Deutschen Krebshilfe hält neues Antrags-/Begutachtungsverfahren für erforderlich

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Beispiel 5	
Multizentrische randomisierte zweiarmige Phase III-Studie	
Solider Tumor	
Strahlentherapie	
Geplante Rekrutierungsdauer	5 Jahre
Randomisierte Patienten rd. 3 Jahre nach Förderungszusage	rd. 4 %

Verzögerung bei der Rekrutierung

- Patienten hinterfragen Sinnhaftigkeit der Strahlentherapie, weitere Interventionen werden nicht für notwendig gehalten
- Einige Patienten haben aufgrund allgemein zugänglicher Informationen oder nach der Beratung mit ihrem niedergelassenen Arzt eine dezidierte Therapiepräferenz und lehnen eine Randomisierung ab
- Anfahrt zum Studienzentrum / keine Erstattung von Fahrtkosten für Patienten

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Verzögerung bei der Rekrutierung

- Rücknahme der Zusage zur Studienteilnahme durch Studienzentren
- Fallaufkommen unter den gegebenen Einschlusskriterien/Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie geringer als angenommen (Ausschlussgrund bei rd. 40 % der Patienten) - z. T. Versorgungsrealität bei der Studienkonzeption nicht ausreichend berücksichtigt

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Maßnahmen zur Erhöhung der Rekrutierungsrate

- Änderung der Einschlusskriterien
- Verbesserte Information der Patienten
- Aktivierung zusätzlicher Zentren
- Studientreffen
- Verstärkte Information an niedergelassene Ärzte

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Beispiel 6	
Einarmige multizentrische Phase I-Studie	
Hämatologische Krebserkrankung	
Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products)	
Geplante Rekrutierungsdauer	2 Jahre
Rekrutierung noch nicht begonnen (rd. 6 Jahre nach Förderungszusage)	

Verzögerung bis Einschluss des 1. Patienten

- Pilot-Charakter der Studie bedingt einige nicht vorhergesehene Schwierigkeiten im Genehmigungsprozess auf beiden Seiten. Dieses ist z.T. darauf zurückzuführen, dass einige Prozesse der sicherheitstechnischen Einstufung bei Einreichung der Studie noch nicht hinreichend etabliert waren oder keine klinischen Erfahrungen mit der neuen Therapie vorlagen

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Beispiel 7	
Einarmige monozentrische prospektive Phase IIa-Pilotstudie	
Hämatologische Krebserkrankung	
Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products)	
Geplante Rekrutierungsdauer	2 Jahre
Rekrutierung noch nicht begonnen (rd. 5 Jahre nach Förderungszusage)	

Verzögerung bis Einschluss des 1. Patienten

- Neukonzeption und Re-Validierung des Herstellungsverfahrens
- Verzögerungen bei der Erteilung der Herstellungserlaubnis für das Prüfprodukt durch die zuständige Behörde: Nach Inspektion der Herstellungsstätte wurde die Auflage erteilt, Rückstandsanalysen durchzuführen. Der Nachweis der entsprechenden Parameter in den Blutprodukten soll durch einen externen Anbieter erfolgen, der seinerseits noch Auflagen der zuständigen Aufsichtsbehörde erfüllen muss
- Nach Erhalt der Herstellungserlaubnis kann die Genehmigung der klinischen Studie beim PEI beantragt werden

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Beispiel 8	
zweiarmige randomisierte Phase III-Studie	
Solider Tumor	
Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product)	
Geplante Rekrutierungsdauer	3 Jahre
Randomisierte Patienten rd. 3 Jahre nach Förderungszusage	rd. 17 %
Ausweitung der Rekrutierungsdauer auf insgesamt 5 Jahre	

Verzögerung bei der Rekrutierung

- Teilweise Berührungsängste in rekrutierenden Zentren mit dem translationalen / experimentellen Therapieansatz
- Aufwändige Aufklärung der Patienten ohne angemessene finanzielle Vergütung
- Fehlende Bekanntheit der Studie
- Zeitfenster für die Rekrutierung von Patienten sehr kurz, da nach Diagnosestellung schnell gehandelt werden muss

Probleme bei der Umsetzung / Durchführung von Studien

Verzögerung bei der Rekrutierung

- Aufgrund anderer Versorgungspräferenzen nehmen weniger Zentren an der Studie teil als geplant
- Keine Fahrtkostenerstattung für Patienten

Maßnahmen zur Erhöhung der Rekrutierungsrate

- Verstärkte Maßnahmen zur Erhöhung des Bekanntheitsgrades der Studie (Publikationen, Einrichtung einer Website, Vorträge auf Kongressen und bei Fortbildungsveranstaltungen, Öffentlichkeitsarbeit)
- Persönliche Kontaktaufnahme und verstärkter Austausch mit rekrutierenden Zentren
- Aufnahme zusätzlicher Zentren (auch im europäischen Ausland)

Ergebnisse einer DFG- / BMBF-Bestandsaufnahme

Informationen zum Statusseminar „Klinische Studien“ am 31.05./ 01.06.2011 in Berlin
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/04_Bestandsaufnahme_KS.pdf



Statusseminar „Klinische Studien“



Bestandsaufnahme:

Die Studien im Förderprogramm „Klinische Studien“

Dr. Frank Wissing

Geschäftsstelle der DFG

Dr. Jens-Jörg Schnorr

PT-DLR, Gesundheitsforschung

Ergebnisse einer DFG- / BMBF-Bestandsaufnahme

Informationen zum Statusseminar „Klinische Studien“ am 31.05./ 01.06.2011 in Berlin
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/04_Bestandsaufnahme_KS.pdf

Bestandsaufnahme

Grundlage war eine **Online-Befragung unter allen Geförderten** mit folgenden Inhalten:

Informationen zum Studienkontext

gesetzliche Regularien, internationaler Studienkontext, Studie im Studiennetzwerk, Beteiligung von Wissenschaftsdienstleistern, Förderung der Studie

Ablauf der Studie

allgemeiner Zeitplan, Patientenrekrutierung, beteiligte Studienzentren, Studiendurchführung, Studienprotokoll

Ergebnisse der Studie

Bestätigung der Primärhypothese, Publikationen, Patente, Leitlinien

Allgemeine Rückmeldung zum Förderprogramm

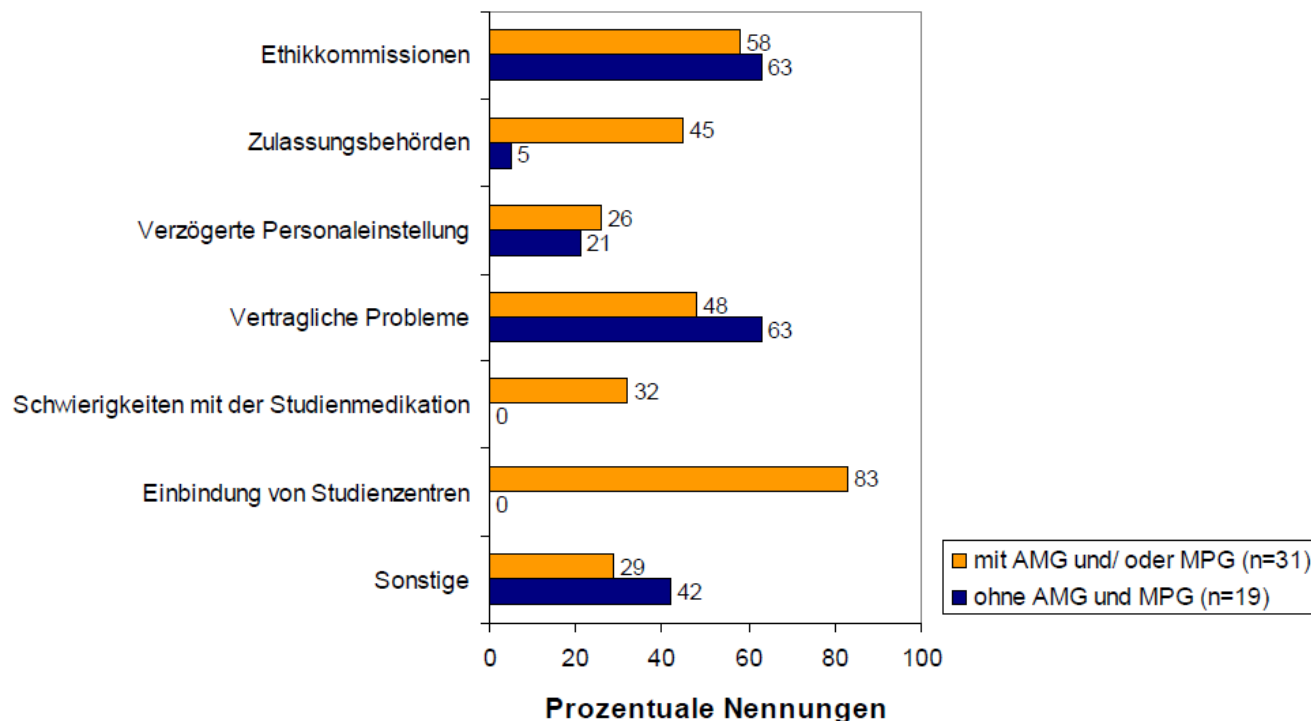
- **Rücklaufquote:** 84% für die klinischen Studien

Ergebnisse einer DFG- / BMBF-Bestandsaufnahme

Informationen zum Statusseminar „Klinische Studien“ am 31.05./ 01.06.2011 in Berlin
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/04_Bestandsaufnahme_KS.pdf

Gründe für die Verzögerungen bis Einschluss des 1. Patienten

aufgeteilt nach AMG- und/ oder MPG-Studien bzw. Studien ohne diese gesetzlichen Vorgaben
(Mehrfachnennungen möglich)



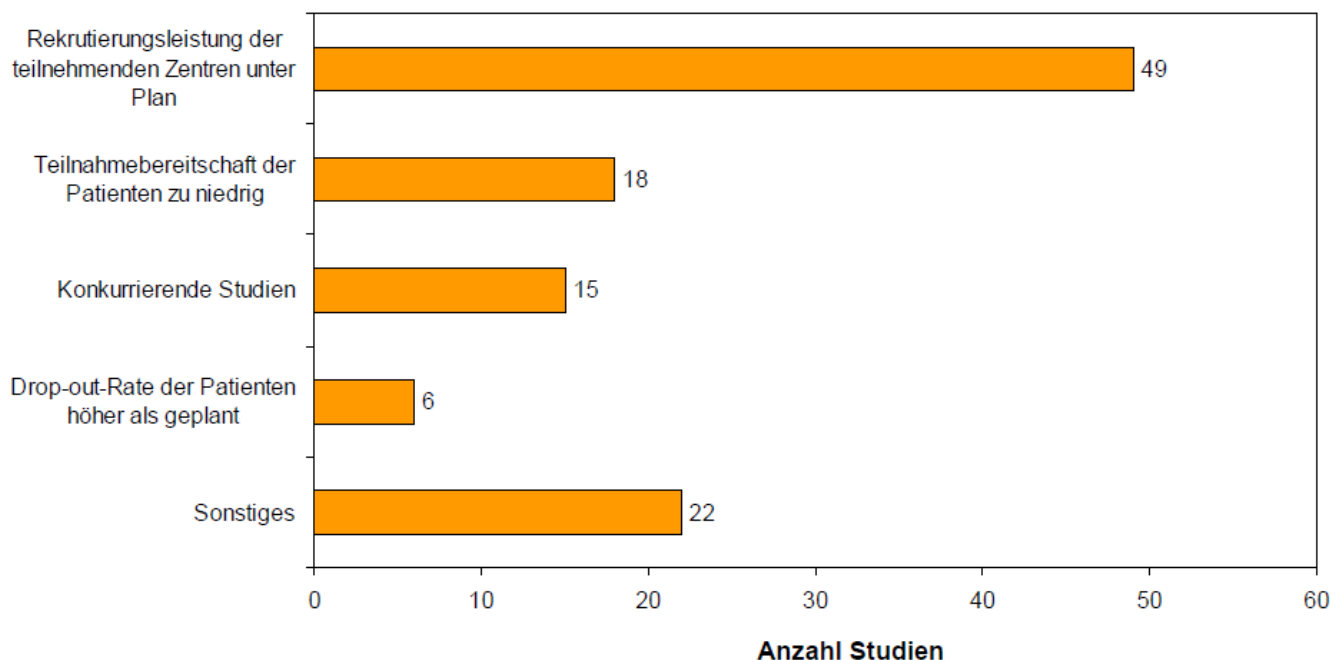
Ergebnisse einer DFG- / BMBF-Bestandsaufnahme

Informationen zum Statusseminar „Klinische Studien“ am 31.05./ 01.06.2011 in Berlin
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/04_Bestandsaufnahme_KS.pdf

Die Rekrutierungsphase

59 Studien (65%) berichten über Verzögerungen beim Verlauf der Rekrutierung,
bei 24 Studien liegt die Rekrutierung im Plan

Gründe für die Verzögerungen bei der Rekrutierung (n=84, Mehrfachnennungen möglich)

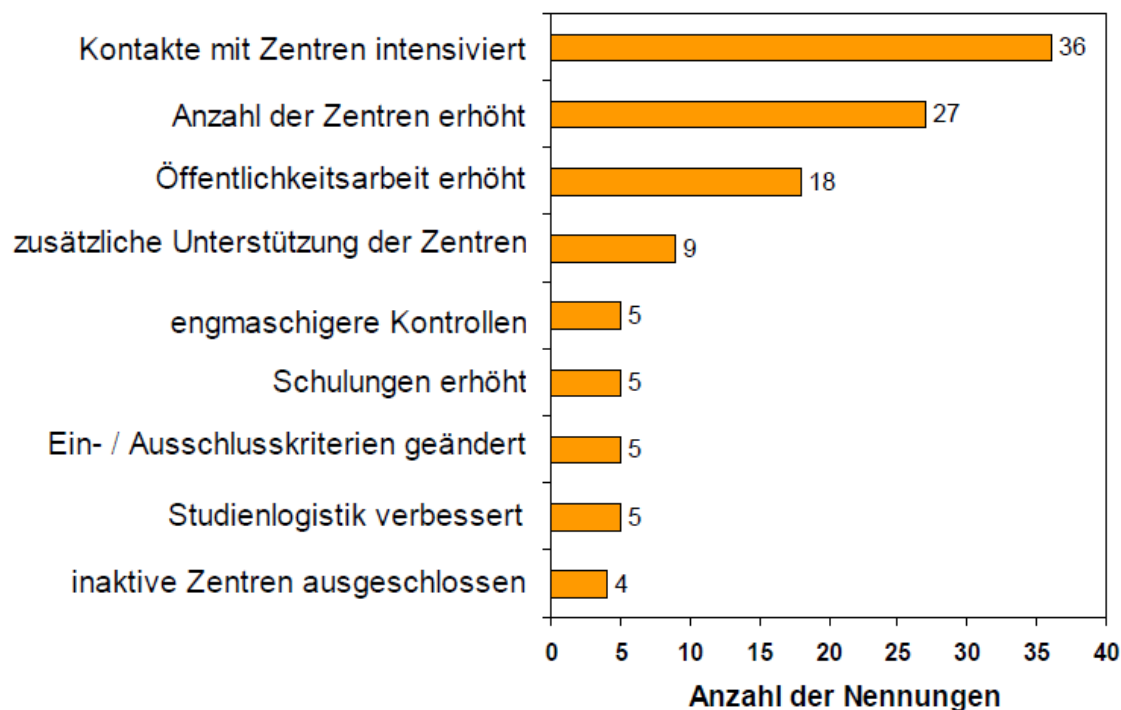


Ergebnisse einer DFG- / BMBF-Bestandsaufnahme

Informationen zum Statusseminar „Klinische Studien“ am 31.05./ 01.06.2011 in Berlin
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/04_Bestandsaufnahme_KS.pdf

Maßnahmen zur Verbesserung der Rekrutierung

(n=57; Mehrfachnennungen möglich)



Ergebnisse einer DFG- / BMBF-Bestandsaufnahme

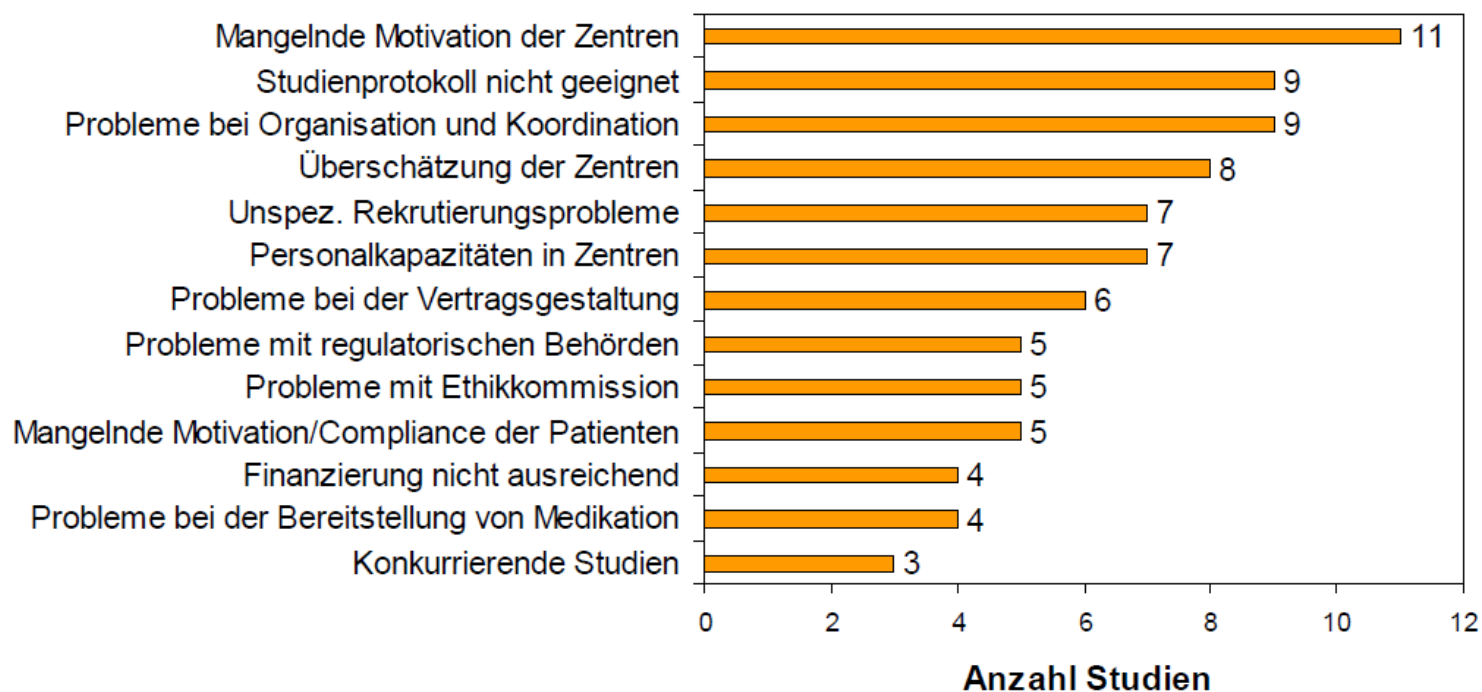
Informationen zum Statusseminar „Klinische Studien“ am 31.05./ 01.06.2011 in Berlin

http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/04_Bestandsaufnahme_KS.pdf

Unerwartete Probleme/ Schwierigkeiten bei der Studiendurchführung

(insgesamt 47 Studien hatten unerwartete Probleme bei der Studiendurchführung;

Mehrfachnennungen möglich)



Voraussetzungen für eine erfolgreiche Studiendurchführung

- **Know-how und Erfahrung in der Studiendurchführung**
- **Realistische Planung (u. a. Machbarkeit, Rekrutierungsleistung)**
- **Berücksichtigung der Versorgungsrealität**
- **Funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit -
Tumorboards als wichtiges Instrument für die Rekrutierung von
Patienten**
- **Infrastruktur**
- **Ausreichende zeitliche und personelle Ressourcen**

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Studiendurchführung

- **Idealerweise existieren bereits in der Studiendurchführung erfahrene Netzwerke (gegebenenfalls einschließlich niedergelassener Ärzte, Krankenhäuser)**
- **Patientensicht berücksichtigen / Einbeziehung von Patientenvertretern u. a. in die Studienkonzeption (FORUM 2016, 31:418-421: 'Klinische Studien aus Patientensicht', Markus Wartenberg)**

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Studiendurchführung

**Zusammenfassende Dokumentation des Statusseminars
„Klinische Studien“, 31.5.2011 / 1.6.2011, Berlin**

http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Dokumentation_des_Statusseminars_final.pdf

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Deutsche Krebshilfe

Telefon: 02 28/7 29 90-0

www.krebshilfe.de

Spendenkonto

Kreissparkasse Köln

IBAN: DE65 3705 0299 0000 9191 91

SWIFT/BIC: COKSDE 33XXX



Deutsche Krebshilfe
HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.