

---

# Methoden klinischer Studien in der Onkologie

---

**Maren Knödler**  
**Charité Berlin**

# Definition und Ziele klinischer Studien

## **Definition:**

**Wiederholte Anwendung einer diagnostischen, therapeutischen, präventiven oder nachsorgenden Maßnahme, welche in einem Prüfplan beschrieben wird.**

## **Ziel:**

**Bestätigung oder Verwerfen einer Hypothese.**

# Studienkategorien

- **Arzneimittelprüfung** zum Nachweis der Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels.
- **Studien zur Therapieoptimierung** zur Verbesserung von Therapieergebnissen durch Verbesserung der Therapieregime.
- **Lebensqualitätsstudien** zur Untersuchung des Einflusses der Krankheit und/oder Therapie auf den Allgemeinzustand, Symptome, Wahrnehmung der Erkrankung, soziale Auswirkungen...
- **Studien zur Gesundheitsökonomie** zur Kosten-Nutzen-Evaluation einer medizinischen Maßnahme (diagnostisch/therapeutisch).

# Prüfplan

- **wissenschaftlicher Hintergrund zur Studiendurchführung**
- **Risiko/Nutzen-Analyse**
- **Studiendesign**
- **Studienziele und Zielparameter**
- **Ein/Ausschlusskriterien**
- **Behandlungsplan**
- **Beurteilungskriterien für Therapieeffekte**
- **Fallzahlplanung, Auswertungsmethodik**
- **Patienteninformation/-einwilligung**

# Studiendesign

- **monozentrisch / multizentrisch**
- **nichtkontrolliert / kontrolliert  
(randomisiert, +/- Stratifizierung)**
- **offen / verblindet**

# Phase-I

**Personen:** 1-6 je Dosisstufe, insgesamt 20-24

**Dauer:** Wochen

**Ziel:** Ermittlung der MTD und DLT  
Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

**Zusammenhang zwischen Dosis und Verabreichungsmodus und den erwünschten pharmakodynamischen sowie unerwünschten toxischen Effekten.**

# Phase-II

**Personen:** 50-200

**Dauer:** Wochen-Monate

**Ziel:** Beurteilung der Ansprechrate  
sowie der Toxizität, des PFS, OS und der QoL

**Prüfung der therapeutischen Aktivität eines neuen Wirkstoffs.**

# Phase-III

**Personen:** 200-10.000

**Dauer:** Monate - Jahre

**Ziel:** Signifikanter Wirkungsnachweis und  
behördliche Zulassung der Therapie

**Prüfung, um den Wert eines Präparates im Vergleich zur  
Standardtherapie beurteilen zu können.**

# Target-Therapien

- **Neue Zielstrukturen, neue Therapieoptionen**
- **Erfordernis neuer Beurteilungskriterien und neuer Studienansätze**
  - **Bestimmung der DCR**
  - **Translationale Research Projekte begleitend, um prädiktive Faktoren für die Wirksamkeit zu definieren (z.B. K-ras Mut., CRC)**

# Studienendpunkte - Ansprechrate -

- **RECIST-Kriterien (Version 1.1) –**

**Standard zur Beurteilung des Ansprechens  
solider Tumoren zu bestimmten  
Zeitpunkten**

# Studienendpunkte - Wirkdauer -

- **Progressionsfreies Intervall (PFS)**
- **Überlebensdauer (OS)**

# **Studienendpunkte - Lebensqualität -**

**EORTC – Lebensqualitätsbogen (QLQ-C30) mit**

**30 allgemeinen Fragen  
und einer Ergänzung durch  
indikationsspezifische Module**

# **Studienendpunkte - Surrogatparameter -**

- **biologischer Endpunkt**
- **Endpunkt für Therapien auf molekularer oder zellulärer Ebene**  
**z.B.: PET,**  
**histopathologische/biochemische Untersuchungen**

# Unerwünschte Ereignisse

- **Toxizitätsbeurteilung durch UE/AE/SAE**
- **Klassifikation nach Common Toxicity Criteria (CTCAE; Version 4.0)**
- **Zusammenhang mit der Studientherapie wahrscheinlich, unwahrscheinlich oder ggf. nicht beurteilbar.**

# Datenauswertung

## **Vorraussetzung:**

**Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit von Studiendaten  
(+ Archivierung der Studienunterlagen)**

- **Archivierung der Studienunterlagen**
- **Einbeziehung eines Statistikers**  
**(Sicherung der erfolgreichen Durchführbarkeit,  
Gewährleistung der größtmöglichen Aussagekraft)**

# Publikation

- **Ziel ist ein Erkenntnisgewinn über die wissenschaftliche Gemeinschaft hinaus**
- **Publikation aller Ergebnisse klinischer Studien positive und negative**
- **Positive Ergebnisse können verifiziert werden und anderen Patienten Therapieoptionen darstellen**
- **Negative Ergebnisse schützen weitere Patienten vor ineffektiven oder möglicherweise gefährlichen Maßnahmen.**

# Qualitätssicherung Rechtliche Grundlagen

**EU Clinical Trials  
Directive  
(2001/20/EC)**

**12. AMG-Novelle  
(inzwischen 15. AMG-  
Novelle)  
6. August 2004**

**GCP-Verordnung  
(GCP-V)  
14. August 2004**

# Good Clinical Practice (GCP)

- **Prinzipien der Studiendurchführung und Qualitätssicherung**
- **Schutz für Studienpatienten und Anerkennung der Studiendaten**
- **Wesentliche Elemente:**
  - Prüfarztinformation (Fachinformation, IB)
  - Prüfplan und Patienteninformation/einwilligung
  - Auswahl geeigneter Zentren
  - Schriftliche Verienbarung über Verantwortlichkeiten
  - Votum der EK/ Genehmigung der BOB
  - Monitoring
  - Erfassung, Bewertung, Weiterleitung von AEs, SAEs und SUSARs

# Deklaration von Helsinki

- **Deklaration des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen**
- **Verpflichtung zur strengen Abwägung des Risikos, welchem der Patient durch eine Studienteilnahme ausgesetzt ist.**

# Sponsorpflichten

- **Erstellung von SOPs, Schulung**
- **Gewährleistung der Qualitätsstandards durch Audits**
- **Auswahl der Prüfzentren und qualifizierter Prüfer**
- **Monitoring**
- **SAE/SUSAR-Meldungen**
- **Jährliche Sicherheitsberichte**
- **Abschlussbericht über Studienergebnisse**

# Institution Studienzentrale

- Optimierung der Durchführung klinischer Studien
- Qualifiziertes Fachpersonal, Study Nurses und studienerefarhene Prüfärzte zur Durchführung
- Koordination und Dokumentation von Studien
- Vorbereitung und Einreichung von Investigator Initiated Trials (IITs)

# Qualitätssicherung Organisation Studienzentrale

- Erstellung eines Organigramms
- Entwicklung von Standard-Arbeitsanweisungen (SOP: standard operating procedures) – **kein** Ballast, sondern Notwendigkeit
- Erstellung eines Studienzentrumsordners (CVs, Zertifikate (**GCP**, Fortbildungszertifikate), Studienliste mit Kontaktinformationen, Datenschutzbestimmungen, Bestimmungen zur Probandenversicherung, Laborreferenzwerte, Laborzertifikate)

# Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Kombinationstherapie erfordert im Management die Expertise eines Hämato-Onkologen

Lokoregionäre Therapien und Komplikationen erfordern im Management die Expertise der Radio-Onkologen und HNO-Ärzte

## **Kooperation Voraussetzung für gute Ergebnisse**

Institutionalisierung: AIO - Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Karzinome,  
Interdisziplinäre AG der DKG