

# **Beitrag von Studien zur Qualitätssicherung**

*Martin Gramatzki*

*Hämatologie / Internistische Onkologie*

*Medizinische Klinik III*

*Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg*

**Wieviel Tumorpatienten werden in klinischen Studien behandelt?**

**<5% aller Erwachsenen**

**>60% aller Kinder**

# Studienformen in der Onkologie

**Phase 1 Studie**

**Toxizität und Dosis**

**Phase 2 Studie**

**Wirksamkeit (Tumorentität, Dosis-Wirkung-Beziehung, Verträglichkeit)**

**Phase 3 Studie**

**Therapeutisches Ansprechen  
verglichen mit dem Standard,  
Verträglichkeit**

**Phase 4 Studie**

**Überwachung des Nebenwirkungs-  
profils nach Zulassung**

**Therapieoptimierungsstudien**

**Kombination von bewährten  
Medikamenten oder Therapiemodali-  
täten zu Behandlungskonzepten**

# Wozu sind klinische Studien sinnvoll?

**Arzneimittelentwicklung /  
Arzneimittelsicherheit**

**Unabhängiges aufwendiges  
Monitoring (GCP)**

**Zulassung/Marktfähigkeit**

**Therapieoptimierung**

**Zentrale Diagnostik  
Studientreffen  
Publikationen**

**Beste Behandlungsweise**

- neue Standards
- Evidenzbildung
- Qualitätssicherung

# **Ist die Studienteilnahme ein individueller Gewinn für den Patienten?**

***Entry into clinical trials is associated with higher survival***  
***Stiller Ca, Br. J. Cancer, 70: 352, 1994***

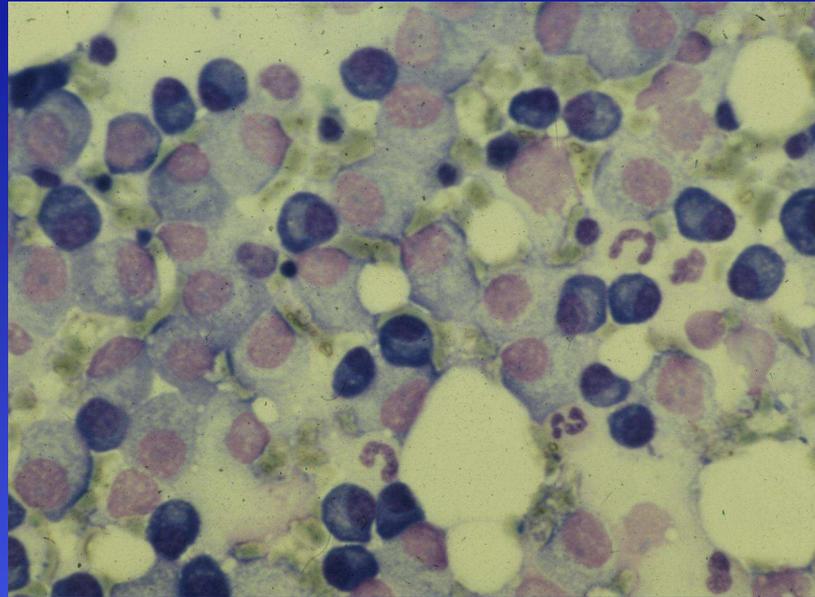
***Clinical trials are more likely to have a positive rather than a negative effect on outcome***  
***Braunholtz DA et al., J. Clin. Epidemiol. 54: 217, 2001***

***...there are insufficient data that enrolment in clinical trials leads to improved outcomes...***  
***Peppercorn JM et al., Lancet 363, 263, 2004***

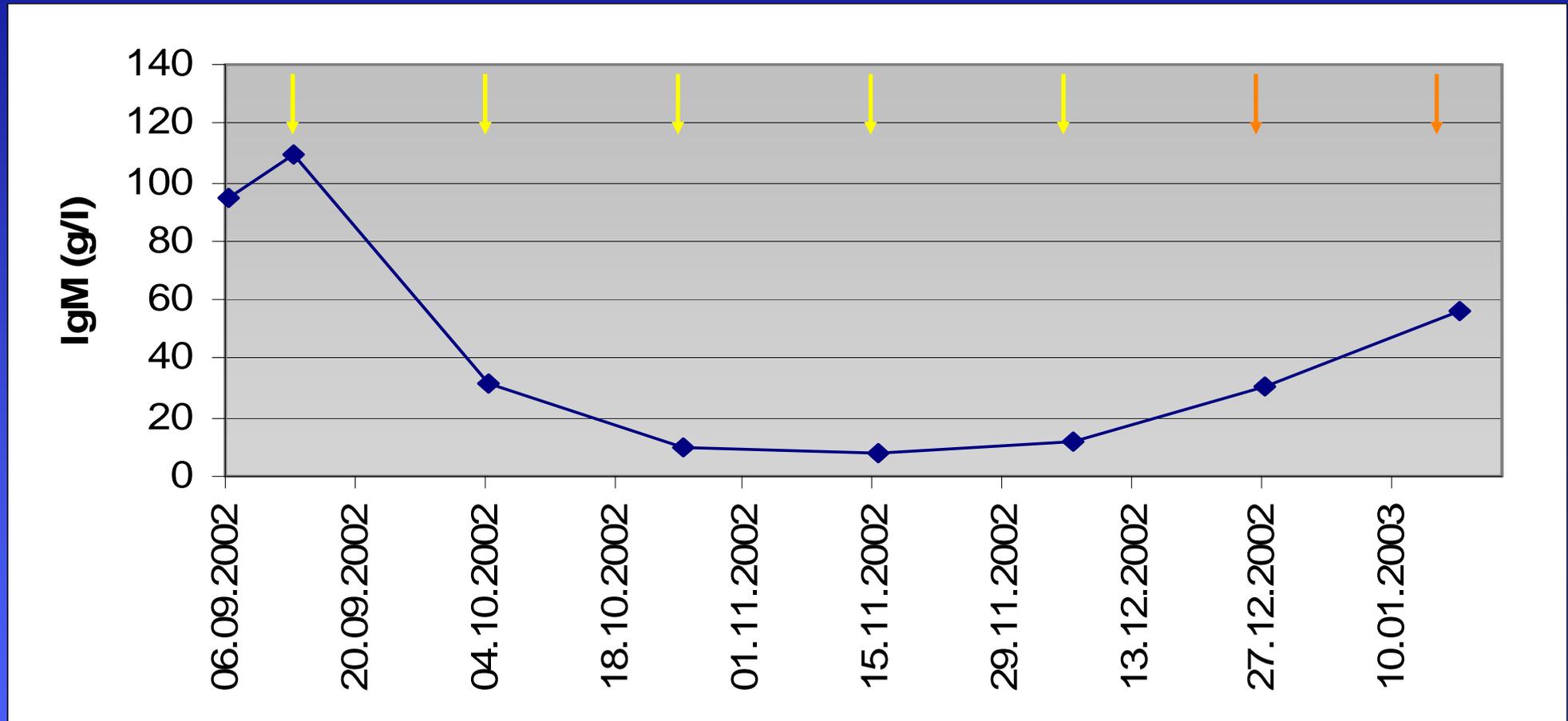
# Therapie von malignen Tumoren

- **Chirurgie**
- **Radiotherapie**
- **Chemotherapie**
- **Hormontherapie**
- **Stammzelltherapie**
- **Immuntherapie / Targeted Therapy**
- **Signaltransduktionshemmer / Targeted Therapy**

# Arzneimittelzulassungsstudien beim Multiplen Myelom



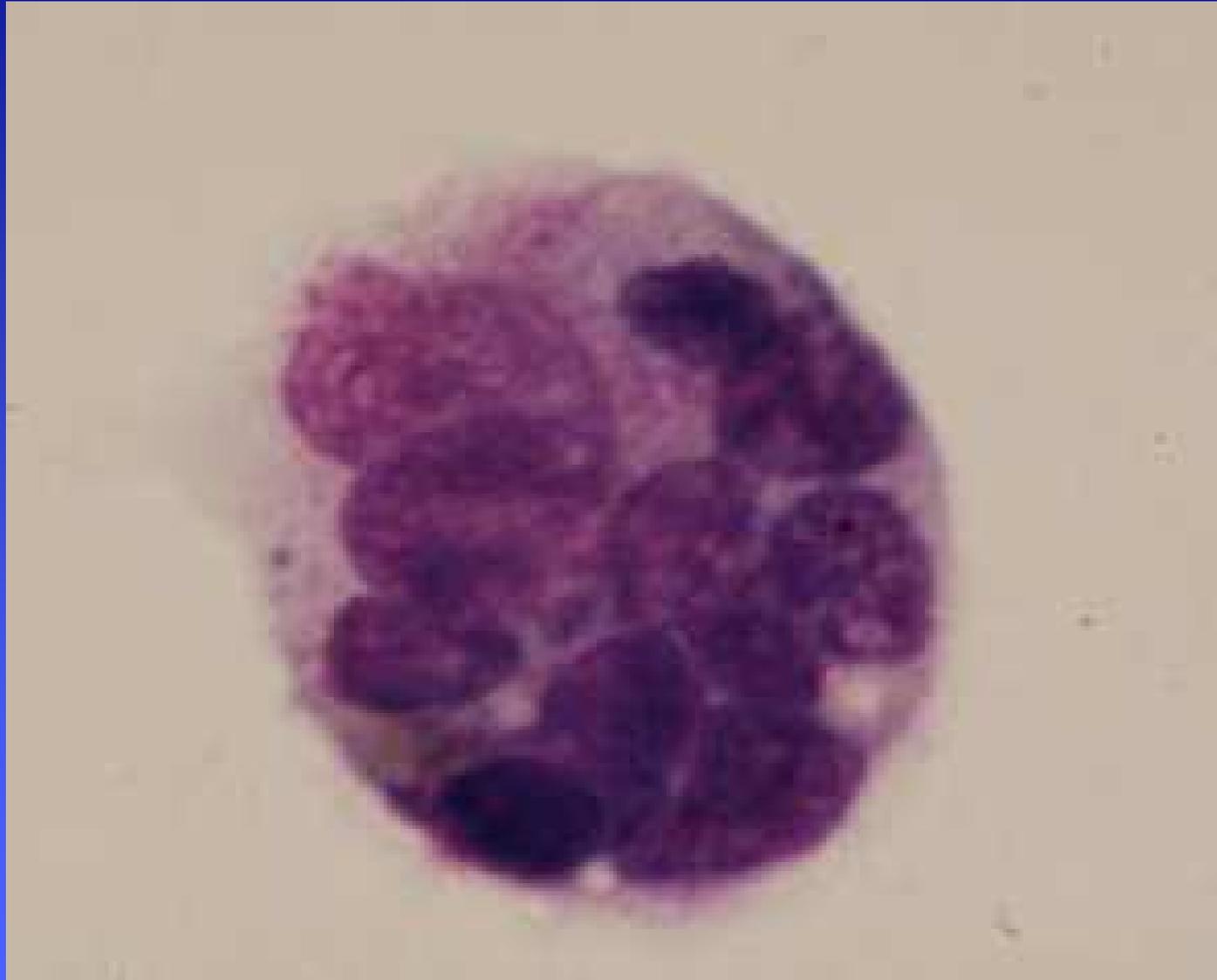
# Studie 040-001 (Millenium Pharmaceuticals): Paraproteinverlauf eines Patienten unter Velcade



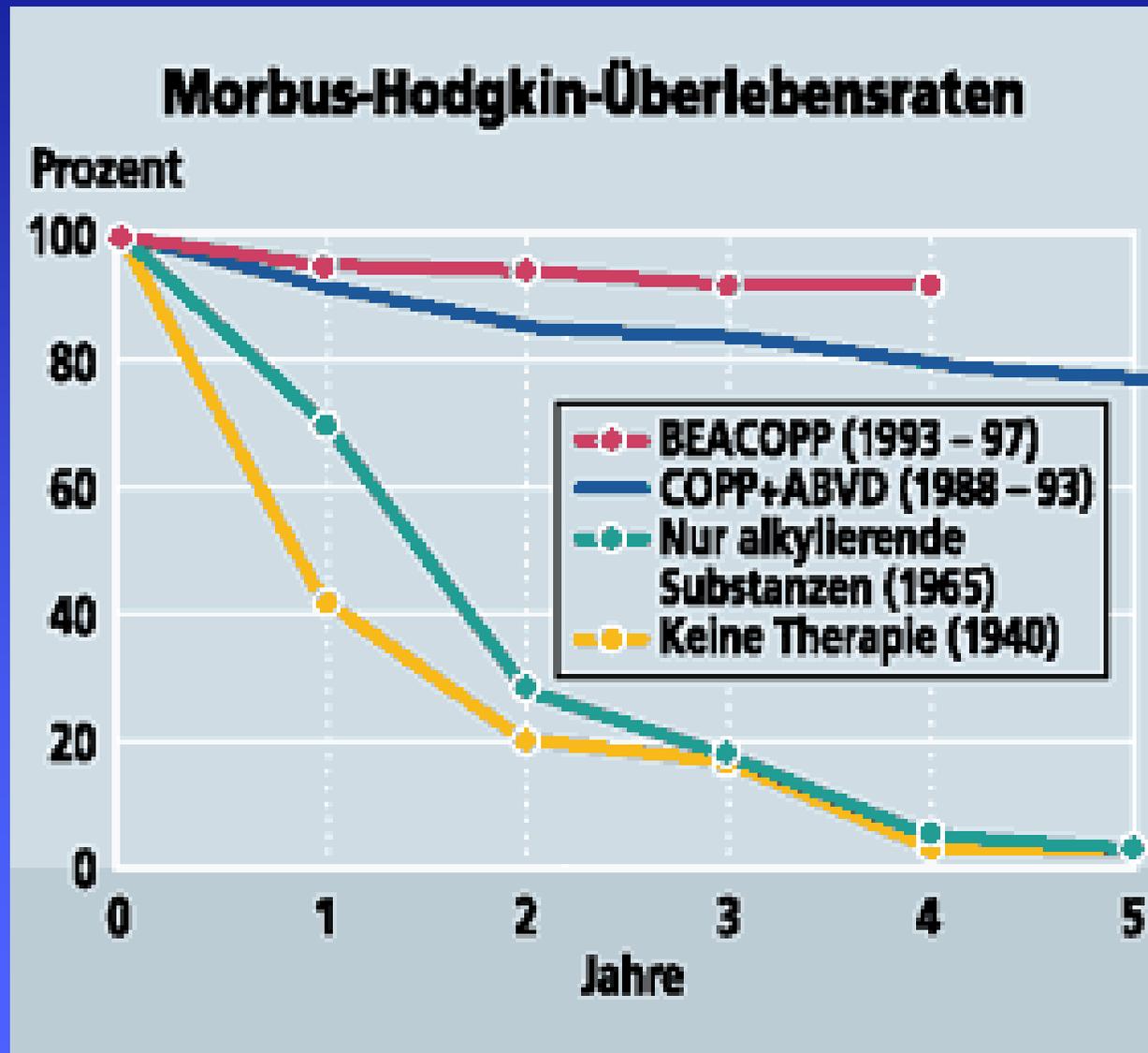
↓ Velcade (4x in 3 W)

↓ Velcade (4x in 3 W) + DEX

## Therapieoptimierungsstudien beim M. Hodgkin

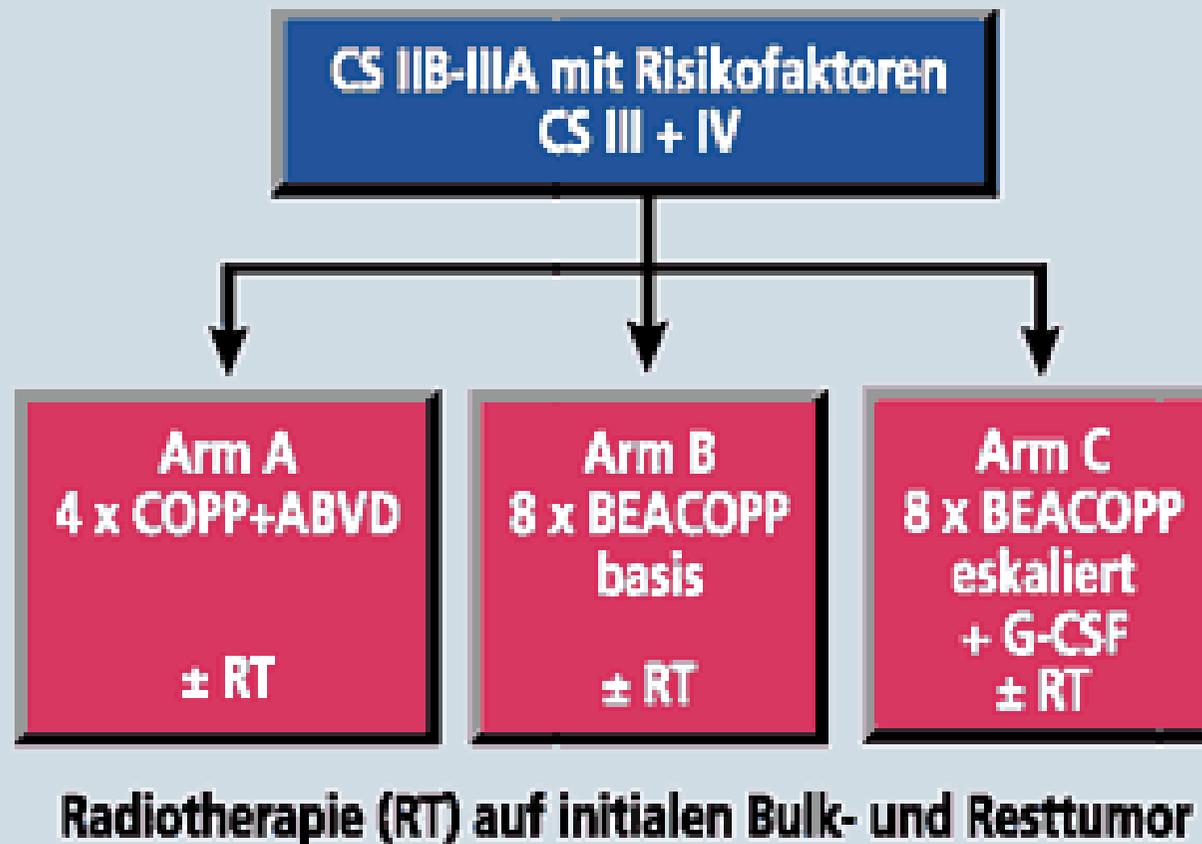


# Überlebensraten für Patienten mit M. Hodgkin in Abhängigkeit von der Zeit



(V. Diehl, DÄB)

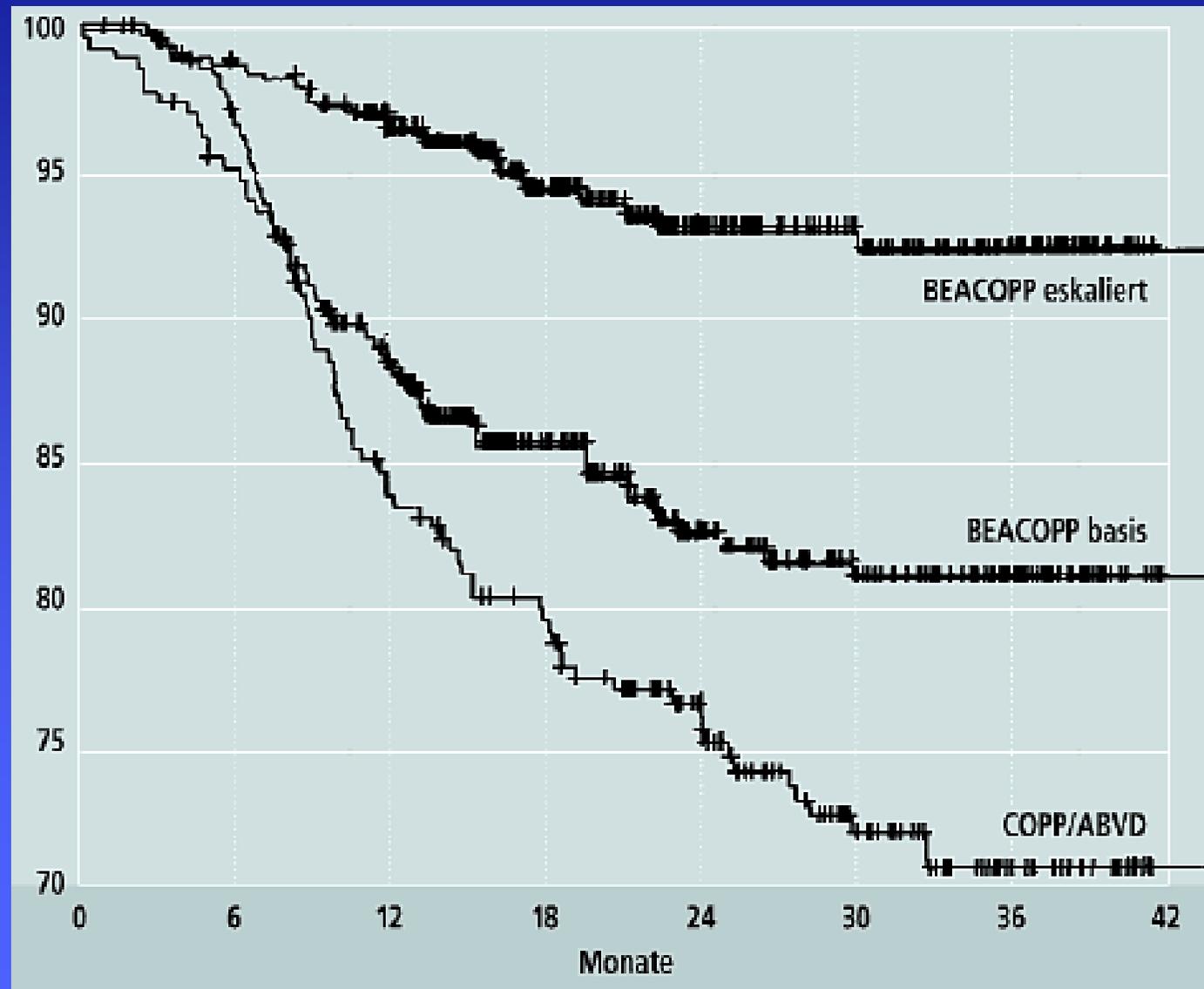
## HD9-Studiendesign 1993 – 1998



**Studiendesign der HD9-Studie der DHSG für Patienten mit Morbus Hodgkin in fortgeschrittenen Stadien**

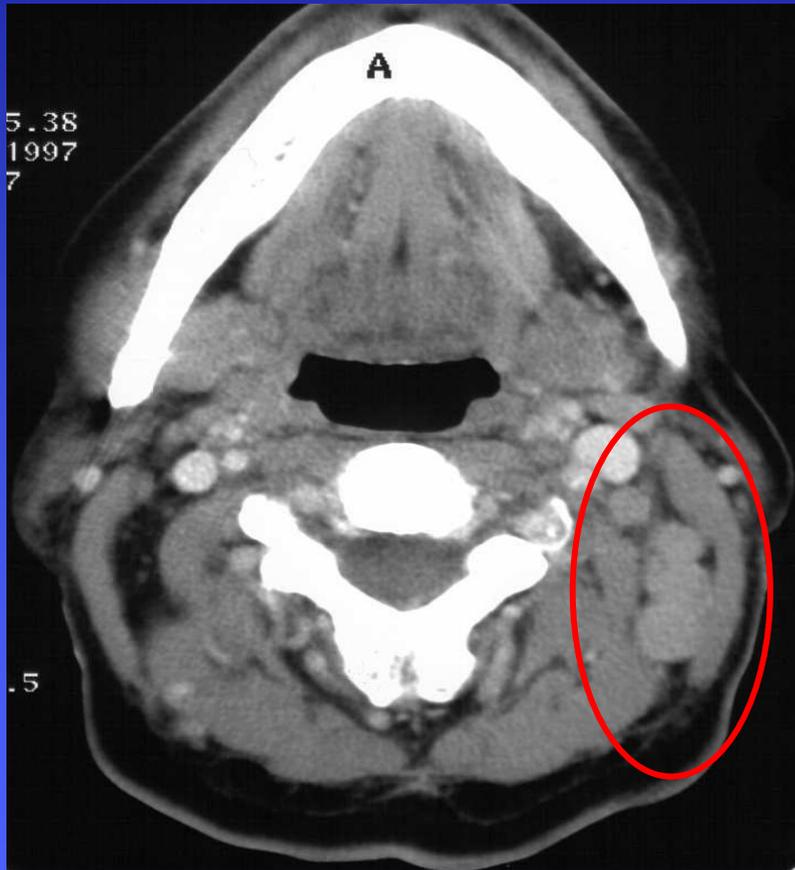
*(V. Diehl, DÄB)*

# HD9-Studie (M. Hodgkin): Freiheit von Therapieversagen (FFTF) je nach Behandlungsarm



(V. Diehl, DÄB)

# Therapie mit CD20 Antikörper Rituximab bei einem Patienten mit rezidiviertem follikulärem NHL



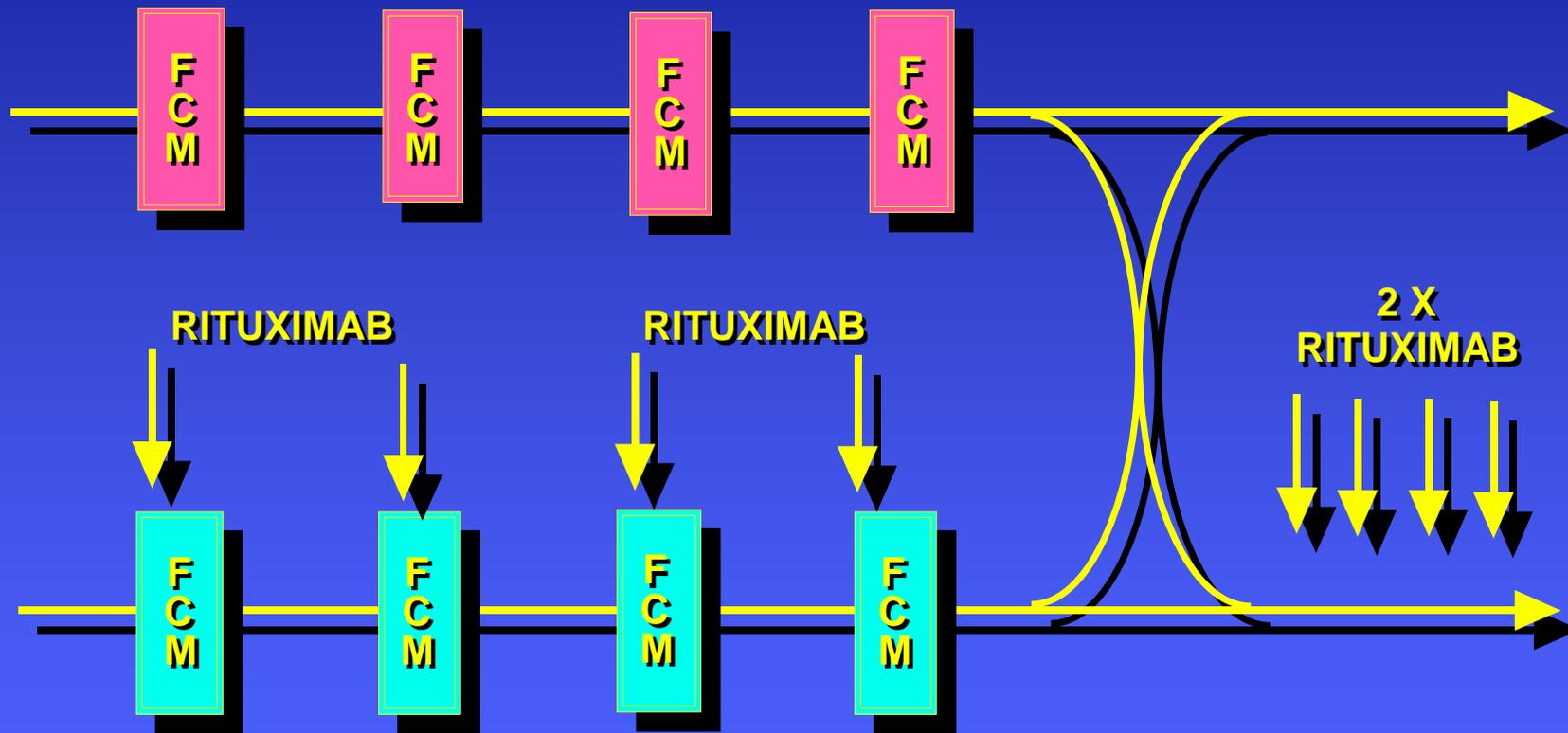
**April 1997**



**Oktober 1997**

# FCM Chemotherapie mit CD20 Antikörper Rituximab

*(German low grade lymphoma study group)*



FCM

15% CR, 38% PR

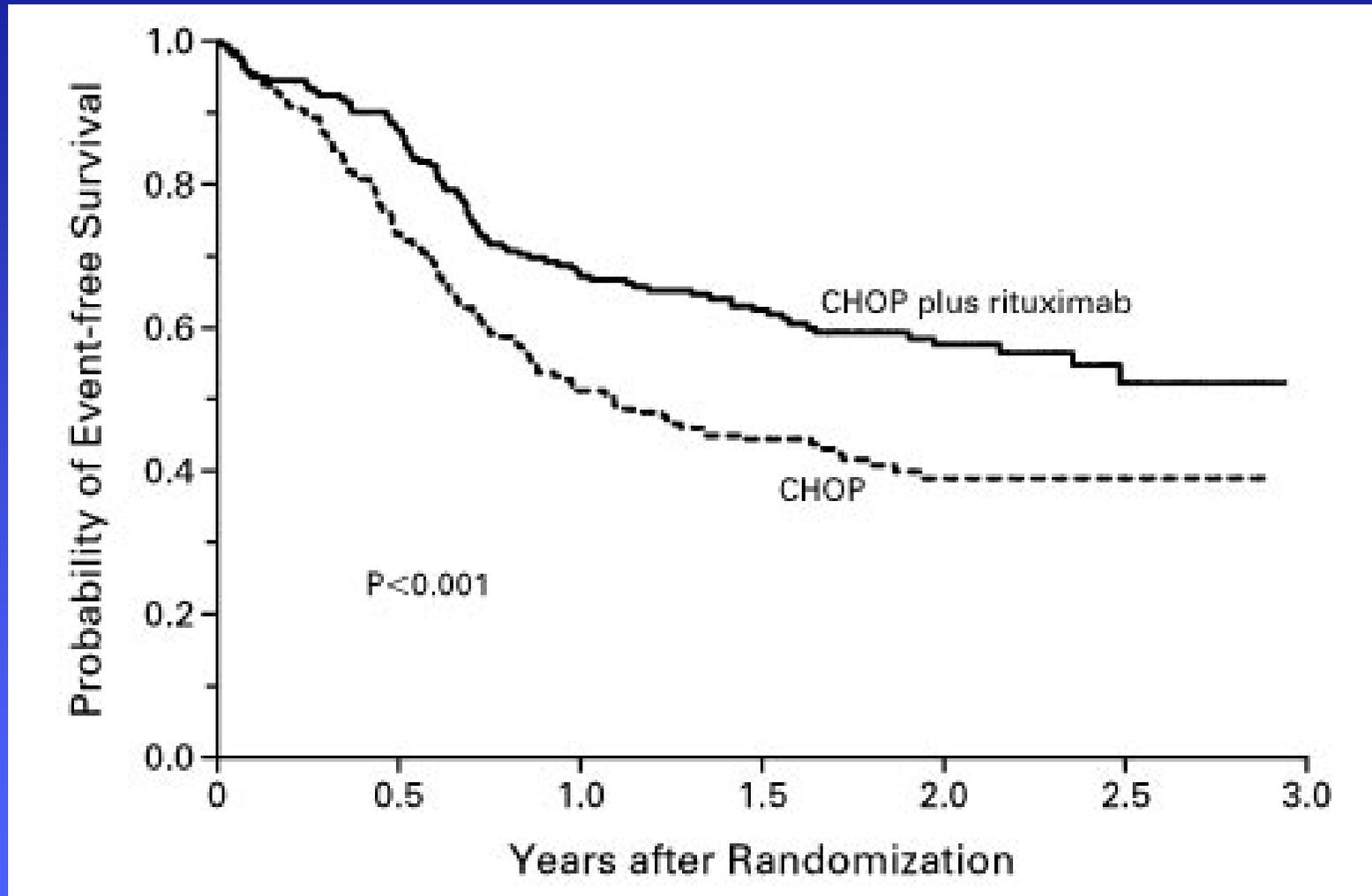
53% OR

FCM+Rituximab

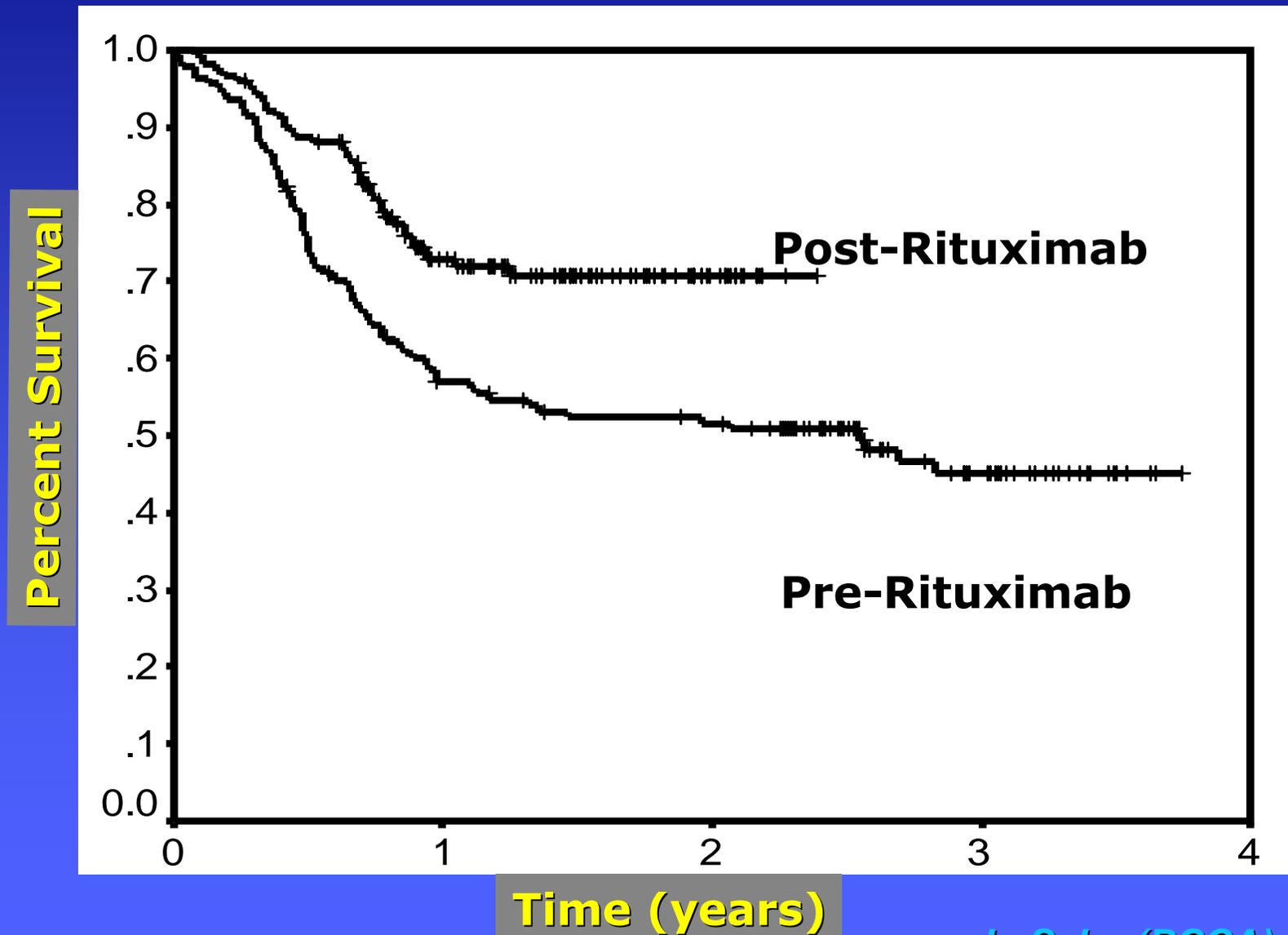
36% CR, 53% PR

89% OR

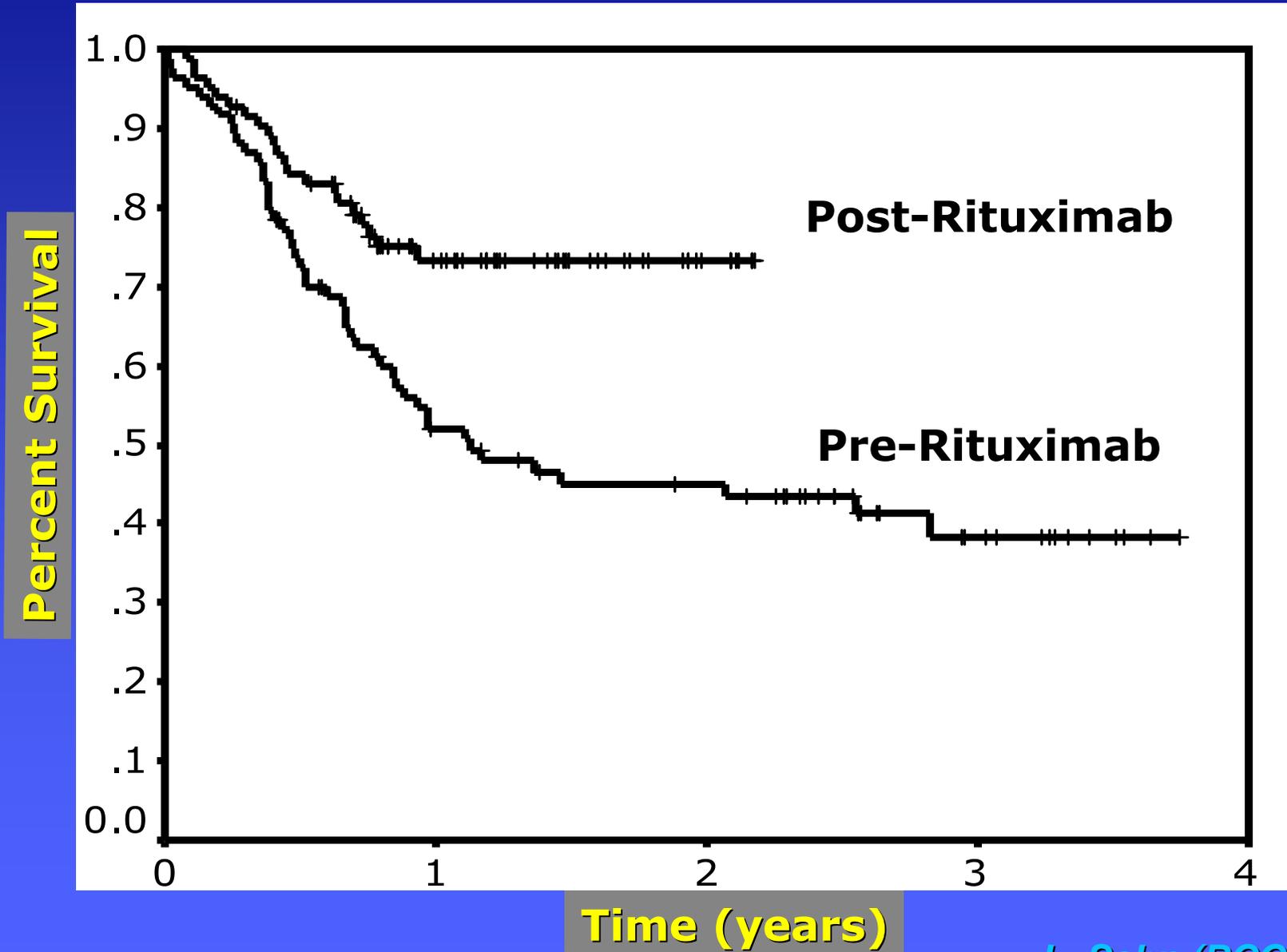
# Das Ereignis-freie Überleben von Patienten mit DLBC aggressivem NHL ist besser mit Chemotherapie plus Rituximab



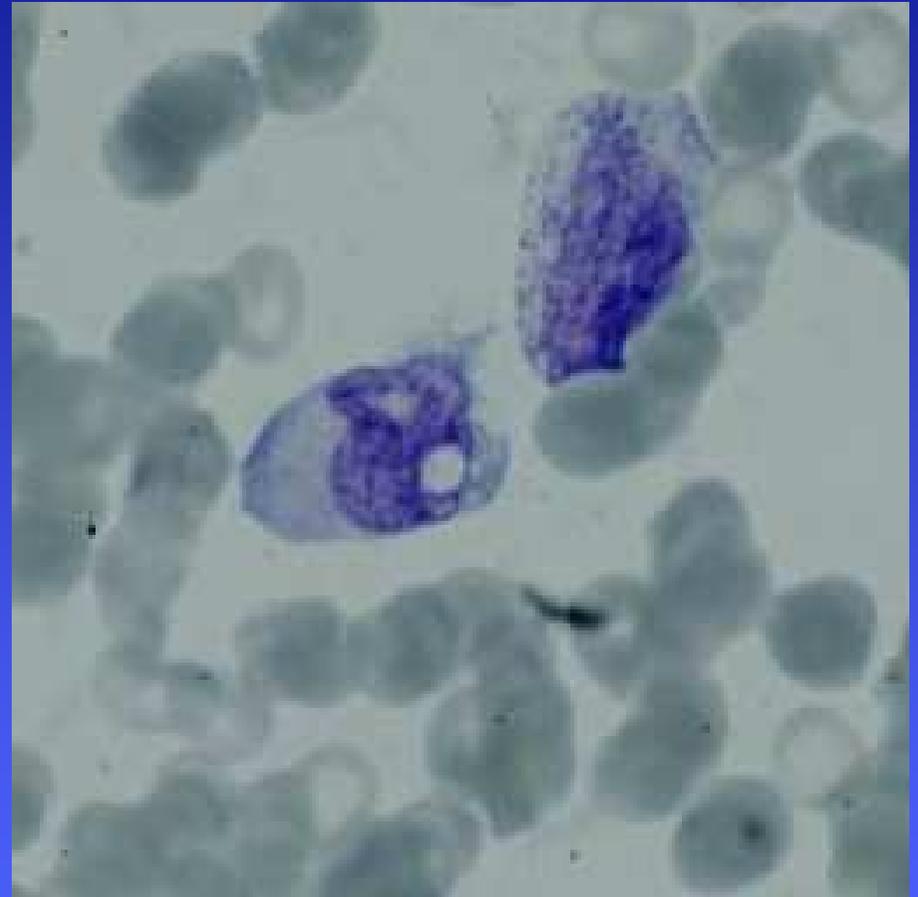
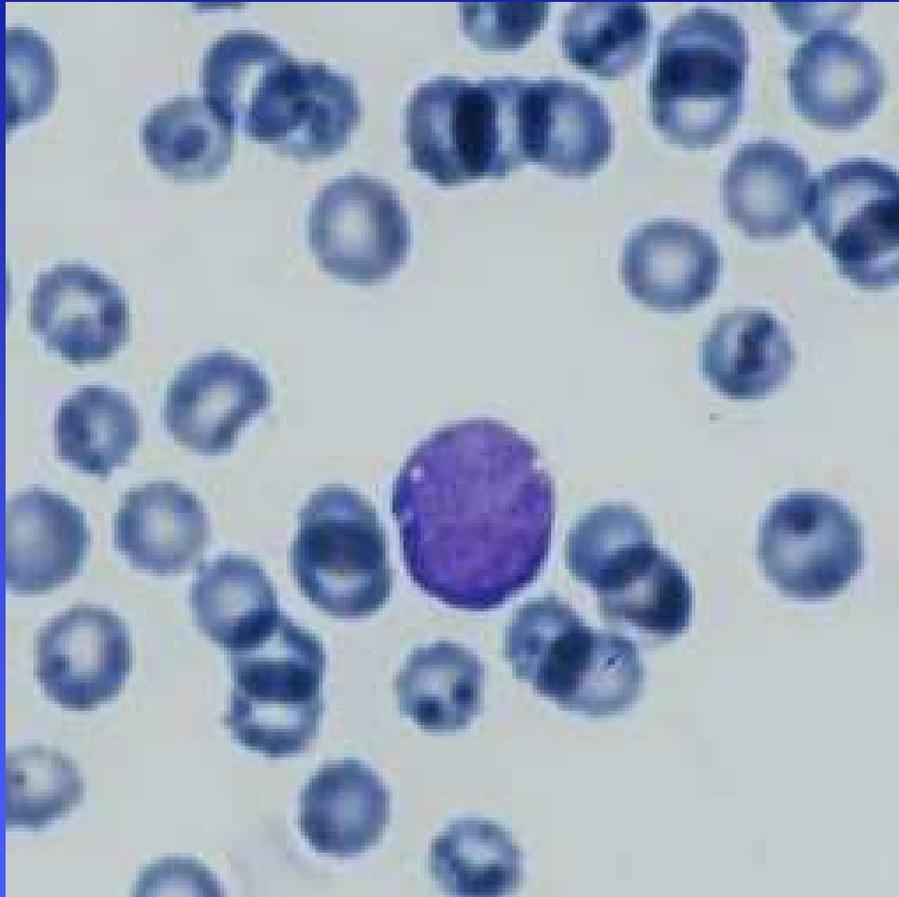
# Aggressives NHL (DLBC): Progressionsfreies Überleben nach Behandlungszeitraum (n=294)



# Aggressives NHL (DLBC): Progressionsfreies Überleben nach Behandlungszeitraum; Patienten >60 Jahre (n=167)

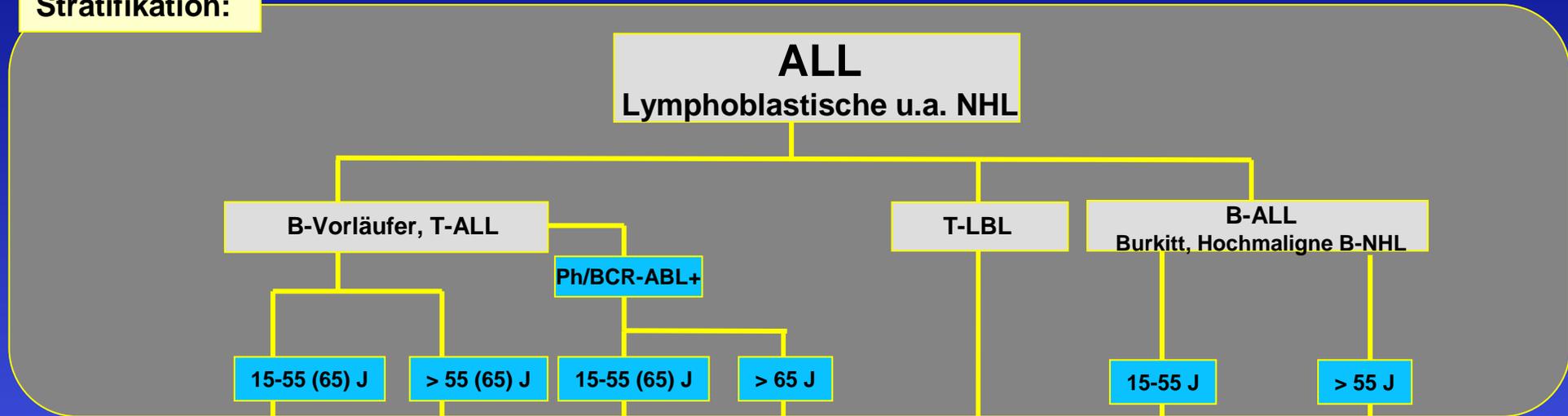


## Studien bei Akuter lymphatischer Leukämie

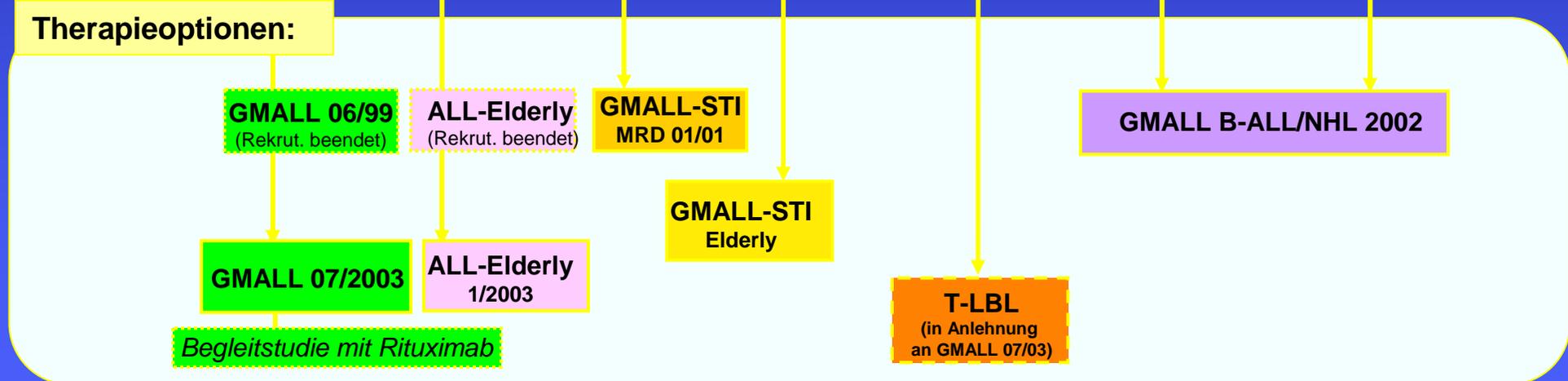


# Therapiestudien für akute lymphatische Leukämie und lymphoblastische Lymphome

## Stratifikation:



## Therapieoptionen:

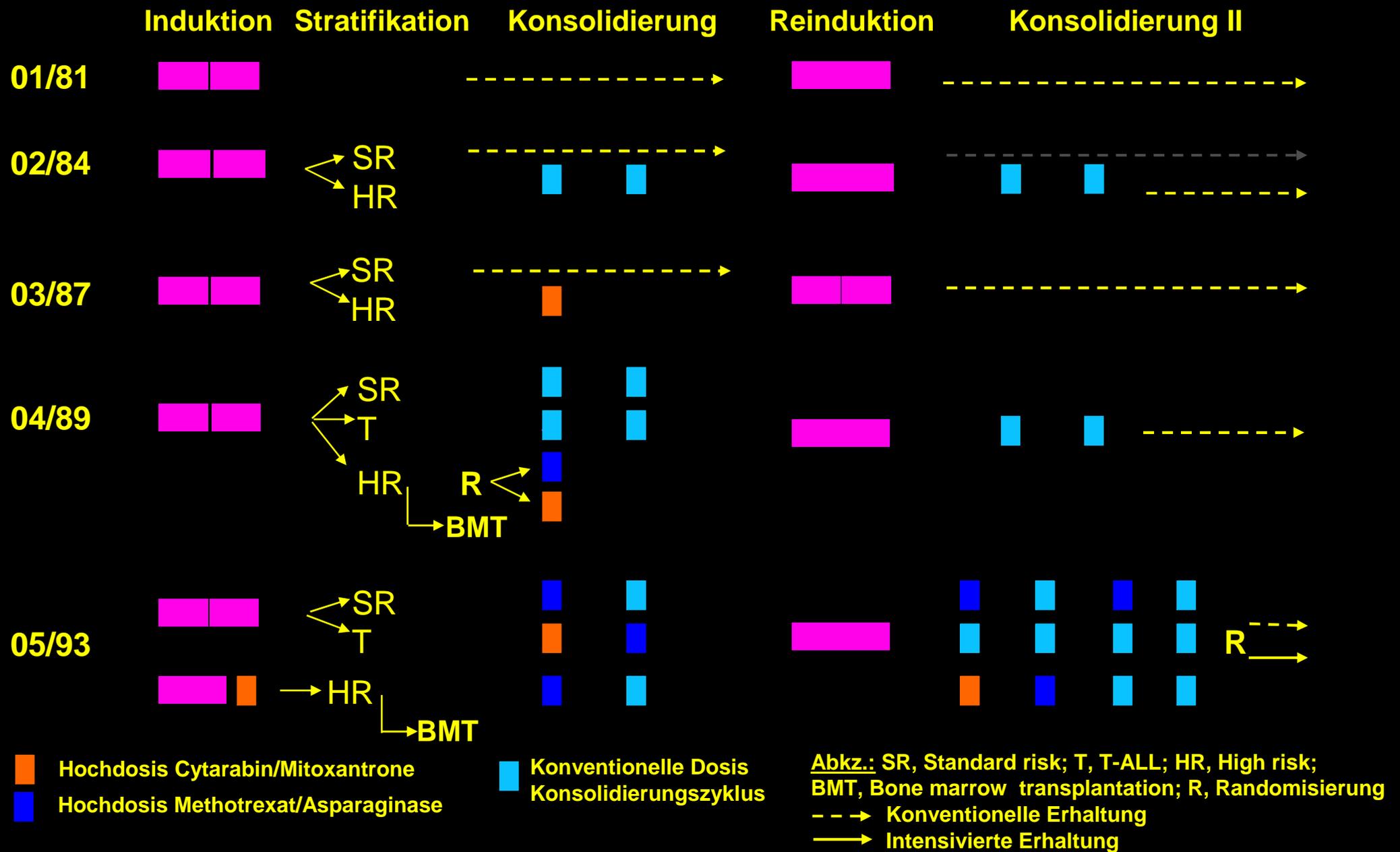


## Information:

Informationszentrum im Kompetenznetz Leukämien  
(N.Gökbuget, D.Hoelzer)

[www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

# Übersicht über das therapeutische Vorgehen in 5 konsekutiven GMALL Studien (Gökbuget et al, Hem/Oncol Clin of North America, 14: 1307, 2000)



# Gesamtüberleben adulte B-ALL in GMALL Studien (Hoelzer et al, Blood 87: 495, 1996)

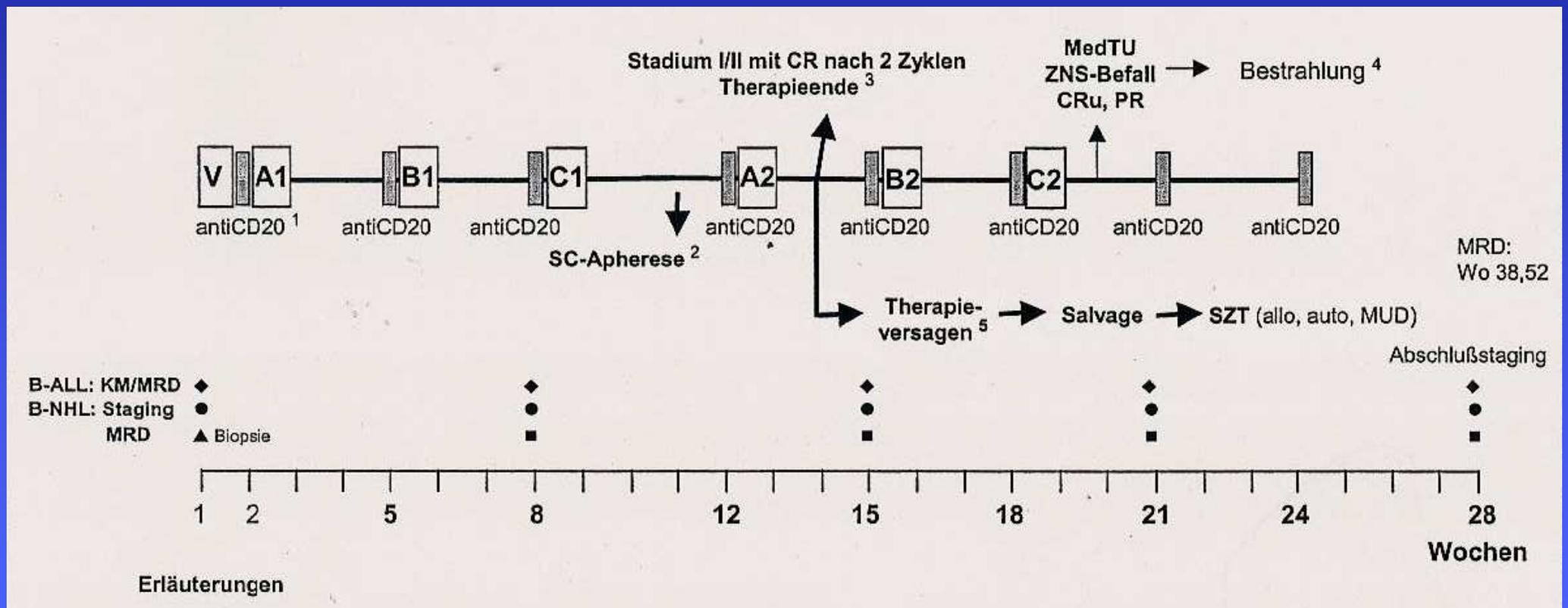
P

—	ALL 01/81:	0.00	(N=9)
—	B-NHL83:	0.49	(N=24)
—	B-NHL86:	0.51	(N=35)

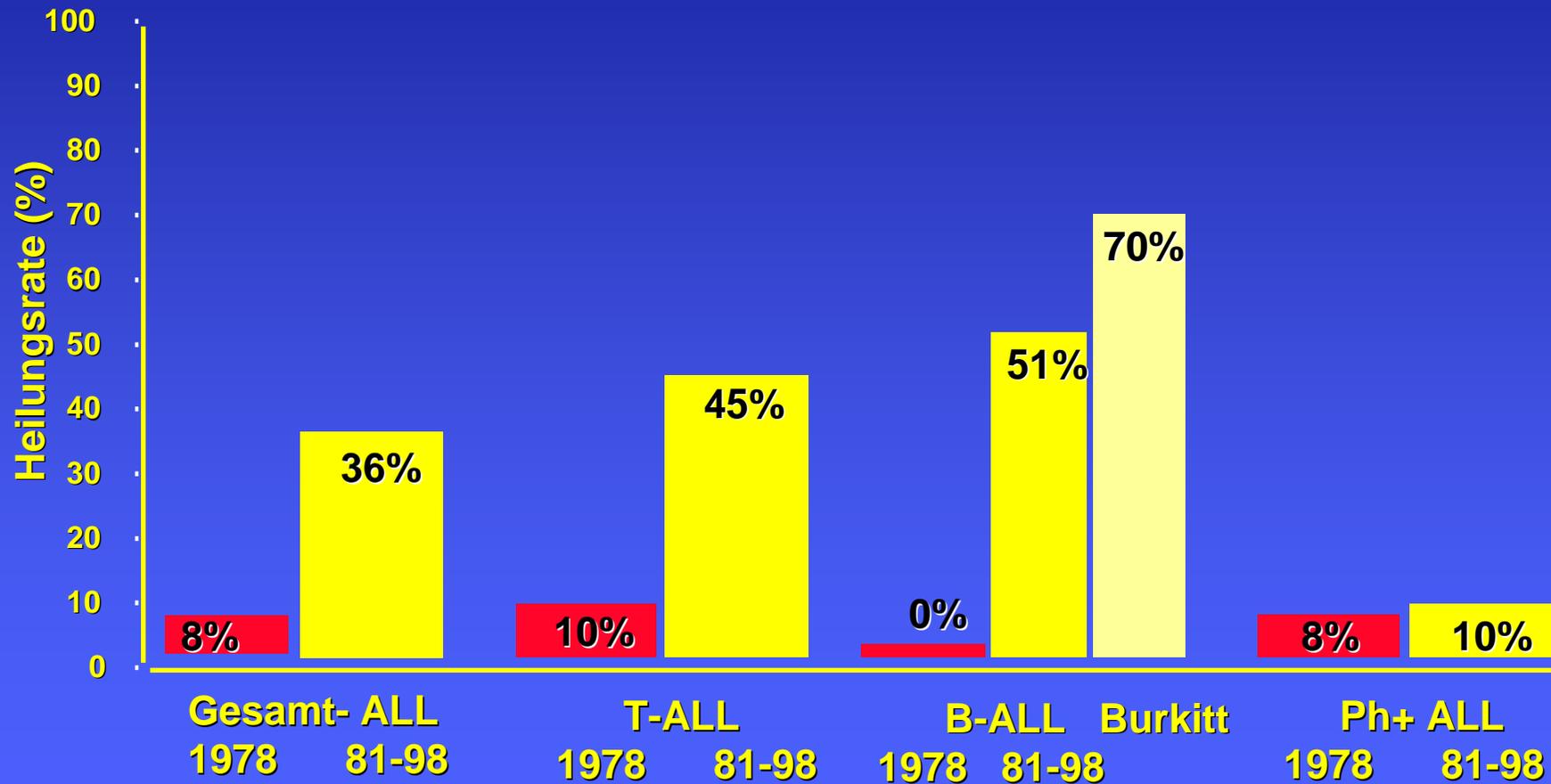
Jahre

*(Gökbuget/Hoelzer,)*

# GMALL Studie für adulte B-ALL

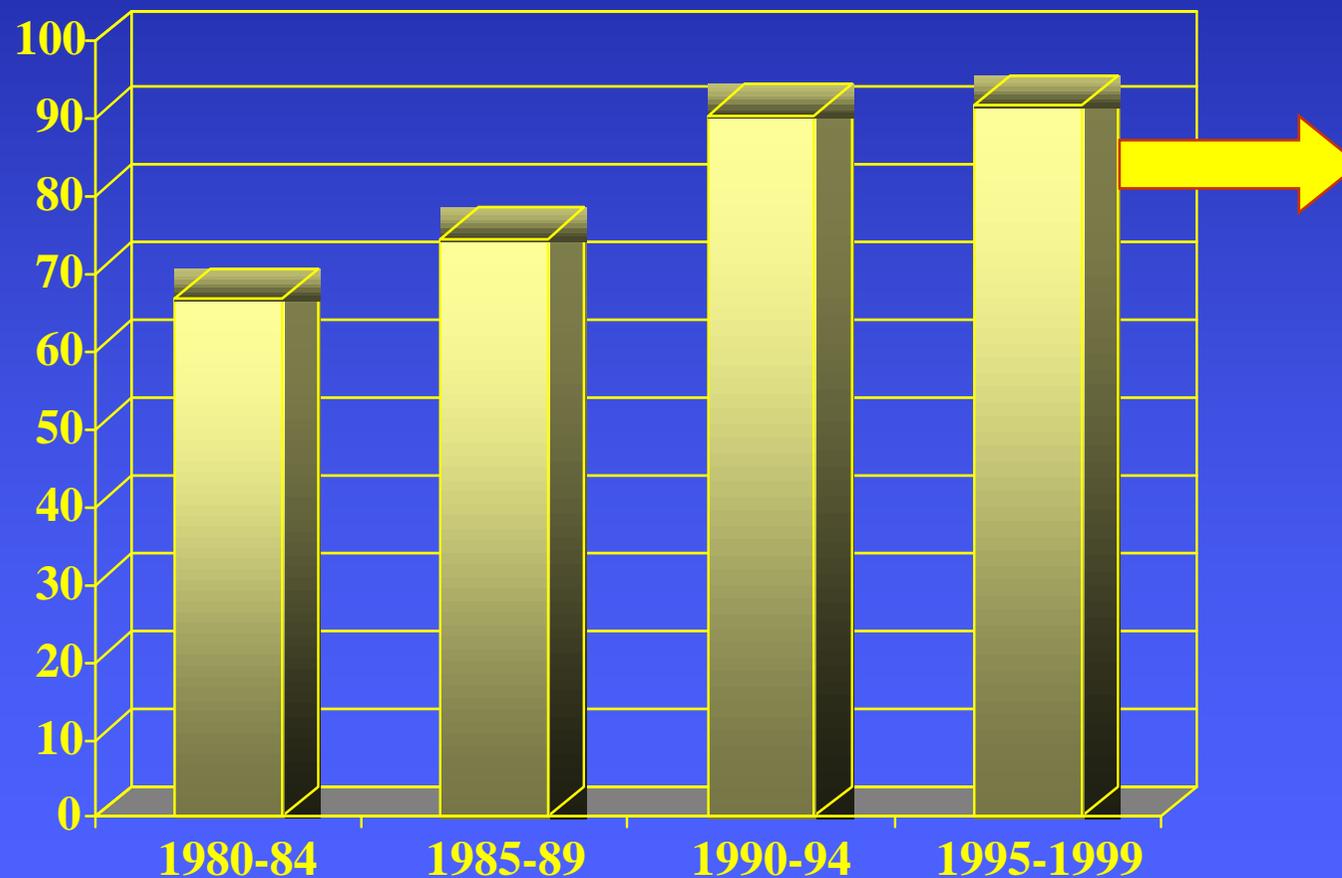


# Therapieentwicklung und Prognose in den Subgruppen der ALL



*(Gökbuget/Hoelzer,)*

# COSS: Erfassung pädiatrischer Osteosarkom-Patienten (D)



**97%**

Kinder < 15 Jahre;  
Jahresbericht Deutsches  
Kinderkrebsregister 1999

*(Bielack, Diaserie GPOH)*

## *COSS-Studien*

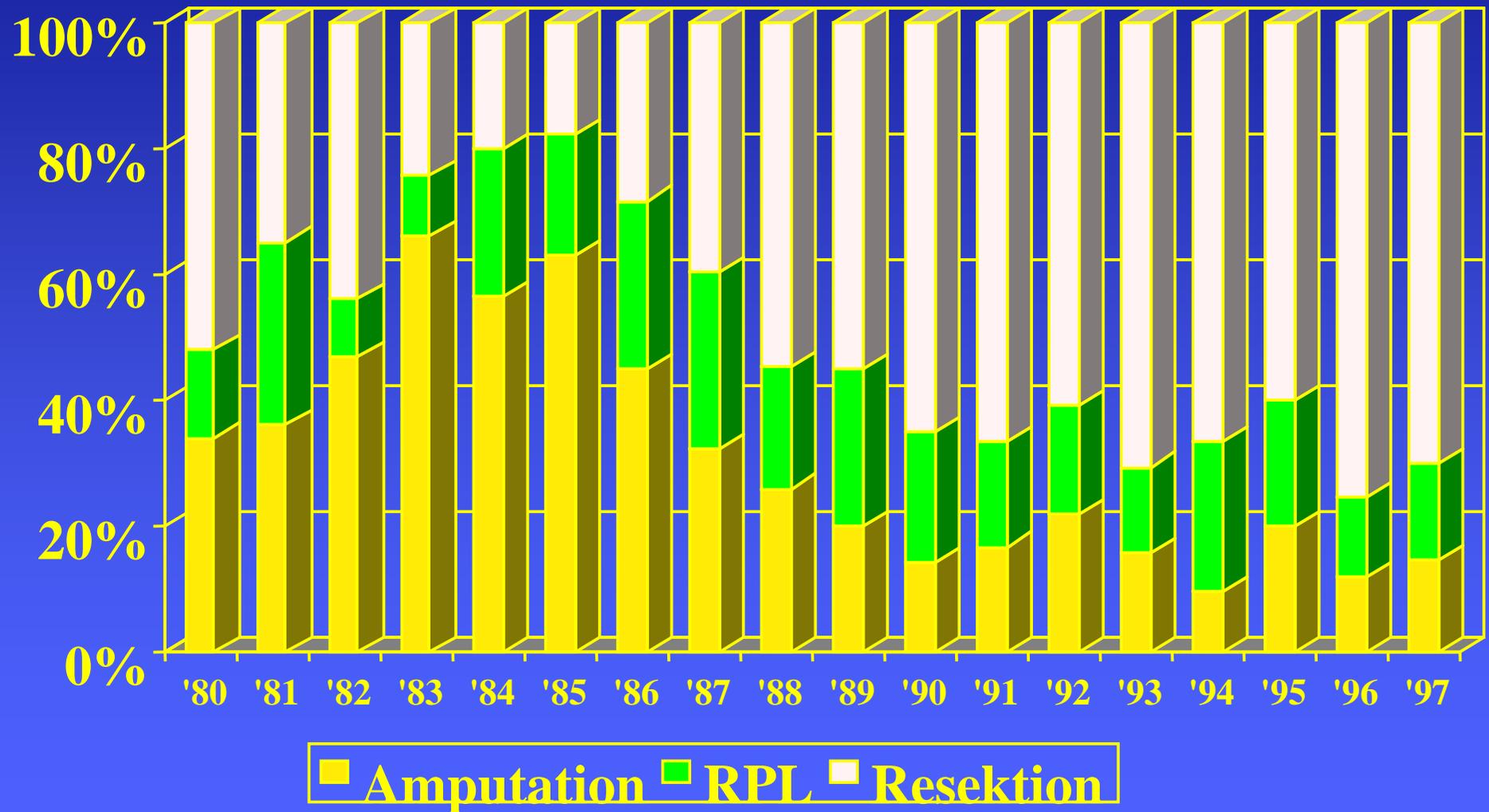
# *Qualitätssicherung*

---

- **interdisziplinäre Therapieprotokolle**  
(lokale & systemische Tumortherapie; Supportivtherapie)
- **zentrale Beurteilung**
  - Pathologie
  - Radiologie
- **konsiliarische Beratung**
  - Lokaltherapie (OP; RT)
  - Chemotherapie

*(Bielack, Diaserie GPOH)*

# COSS: Operationsarten im Verlauf



# Ziele von klinischen Studien in der Onkologie

1. **Austestung neuer Arzneimittel und Verfahren**
2. **Optimierung verschiedener Medikamente und / oder Verfahren**
3. **Grundlage für eine Evidenz-basierte optimale Behandlung**
4. **Überprüfen einer Behandlung an einem gut charakterisierten Patientenkollektiv**

# **Gründe für die Nichtteilnahme an klinischen Studien in der Onkologie**

*(nach Lara et al., J. Clin. Oncol. 19: 1728, 2001)*

- 1. Studieneinschluß nicht ernsthaft erwogen**
- 2. Arzt hält Patient für zu schlecht**
- 3. Protokoll ist zu strikt in den Ausschlußkriterien**
- 4. Randomisierung wird vom Patienten nicht gewünscht**
- 5. Entfernung vom Studienort**
- 6. Versicherungsfragen**

## *Fazit:*

**Patienten in Studien einbringen, weil...**

- 1. neue Arzneimittel verfügbar werden.**
- 2. optimale Therapieansätze geboten werden.**
- 3. dem Patienten besondere Aufmerksamkeit zuteil wird.**
- 4. nur so kontinuierlich die Tumorthherapie optimiert werden kann.**