

## Das kleine 1x1 der Klinischen Studien...

### Dr. Marit Ahrens

Oberärztin/Onkologin

Universitätsklinikum Frankfurt/Main

Med. Klinik 2 - Hämatologie/Onkologie

### Markus Wartenberg

Stellv. Vorsitzender Deutsche Sarkom-Stiftung

Chair Sarcoma Patients Advocacy Global Network (SPAGN)

Sprecher Nat. NCT Patientenforschungsrat

**1**

**Prolog**

**2**

**Klinische Studien**

**3**

**Sarkome/GIST, Rare Cancers**

## Prolog: Entwicklung von Krebs...



**Bislang: Krebs –  
nach Herz-Kreislauf –  
die 2.-häufigste Todesursache!**

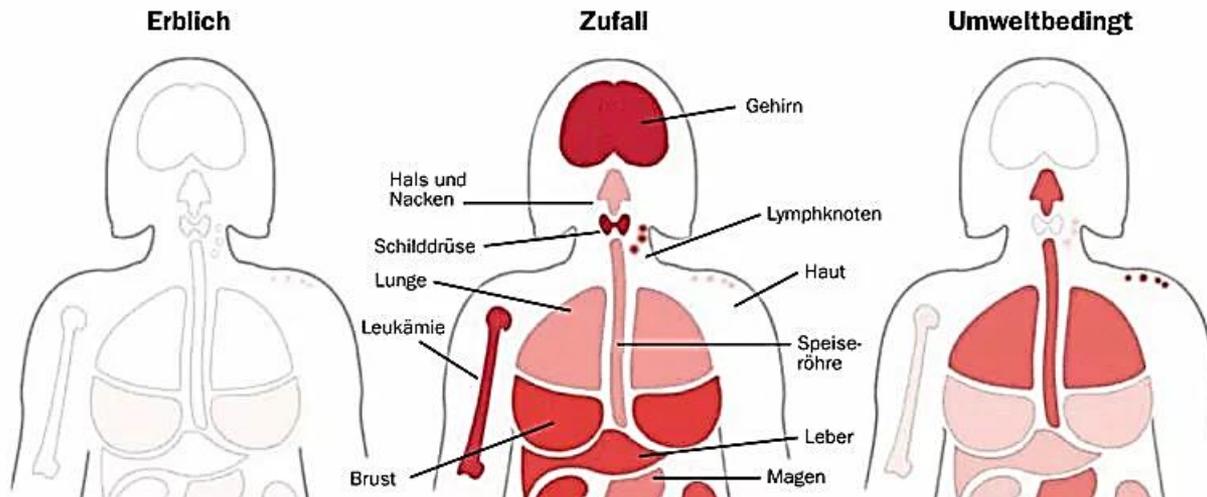
**Studie Lancet 2019:  
Industrieländer: Krebs auf dem  
Weg zur häufigsten Todesursache!**

**Krankheitsursachen:  
Reich: Cholesterolverwert, Adipositas, Diabetes**

**Arm: Luft/Umwelt/Hygiene, mangelhafte  
Ernährung, Gesundheitsvorsorge  
und geringeres Bildungsniveau...**

**2021 bundesweit: 237.160 Todesfälle...**

## Prolog: Entstehung von Krebs (Genetische Erkrankung)...

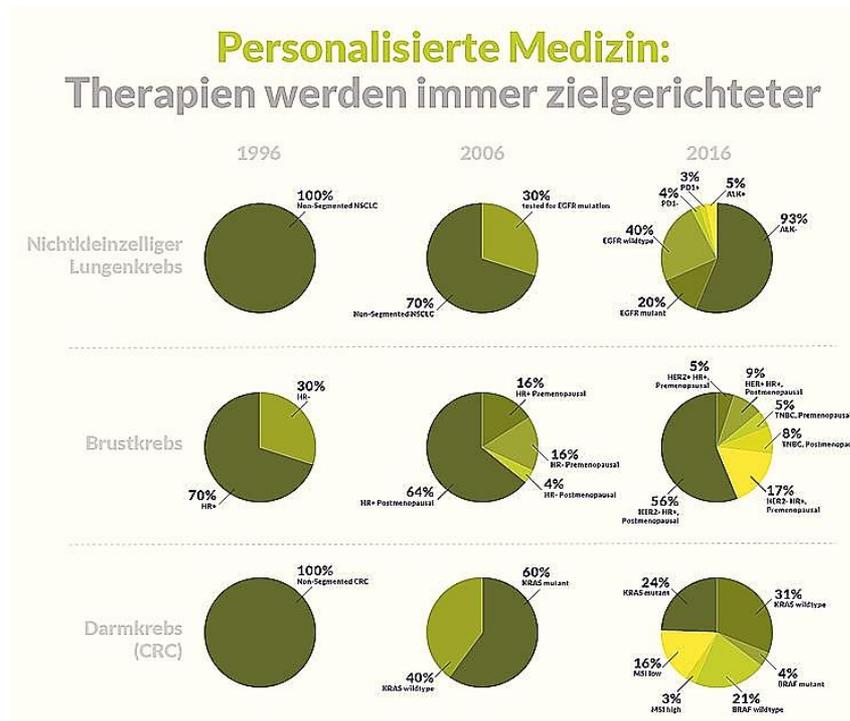


### Krebserkrankungen = Veränderungen in den Genen

Bei den meisten Krebsformen > genetische Veränderungen erst nach der Geburt  
– sie werden also nicht vererbt.

Nur ca. 5 – 10% der Erkrankungen beruhen auf angeborenen genetischen Veranlagungen.  
(In den betroffenen Familien tritt der Krebs gehäuft und schon in jungen Jahren auf.)

## Prolog: Von der „Organ-Erkrankung“ zur „individuellen Erkrankung“ ...



© [M] Animated Healthcare Ltd / Science Photo Library

Personalisierte Onkologie Präzisionsonkologie Tumoragnostische Therapien

Die Mutation macht den Unterschied...

## Prolog: Therapeutisch bedeutsame genetische Veränderungen...

TMB

IDH1

EGFR

ALK

HER3

IDH2

ROS1

BRAF

HER2

PIK3CA

NTRK

MET

FGFR

CDK 4/6

RET

FGFR

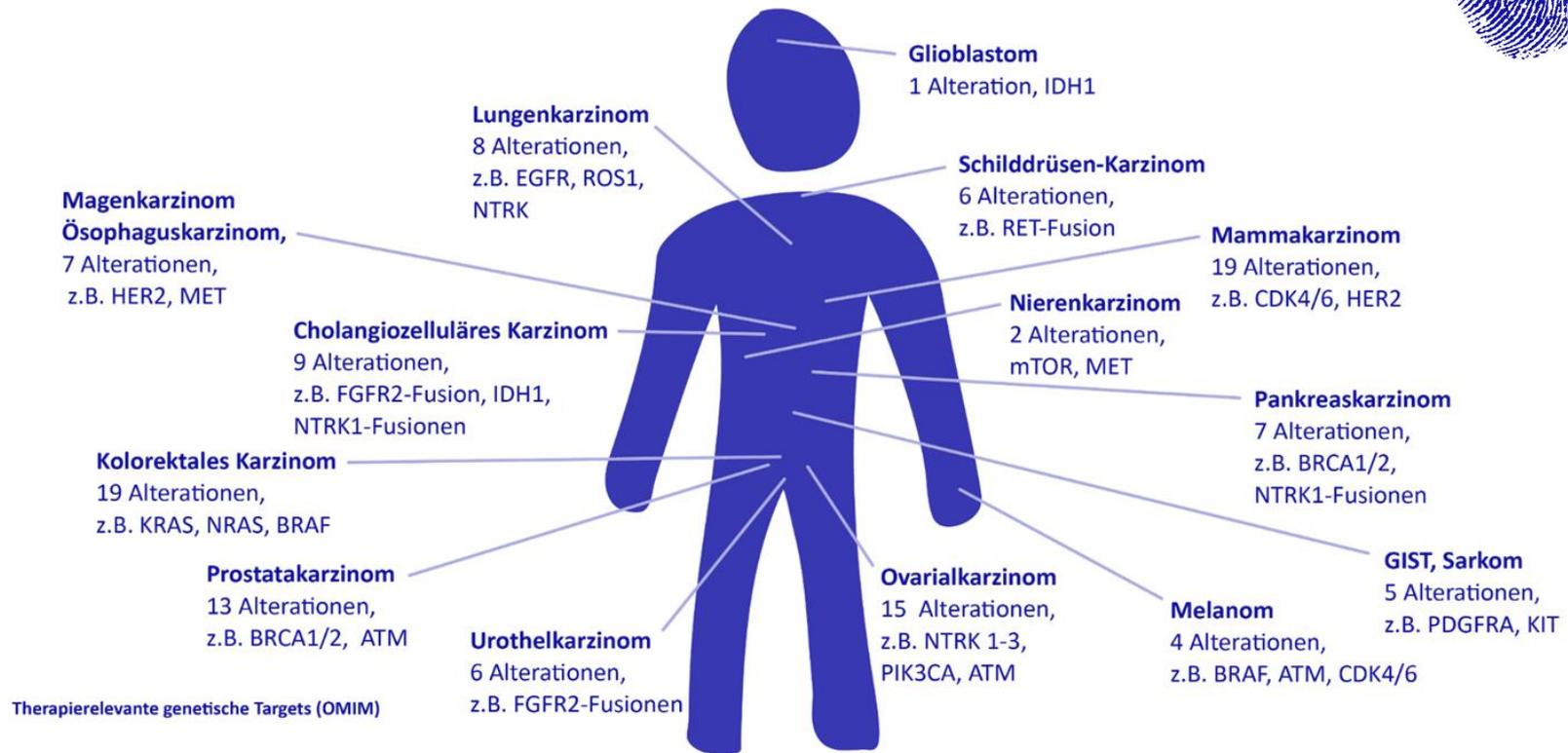
mTOR

BRCA/BRCAness/HRD

KRAS G12C

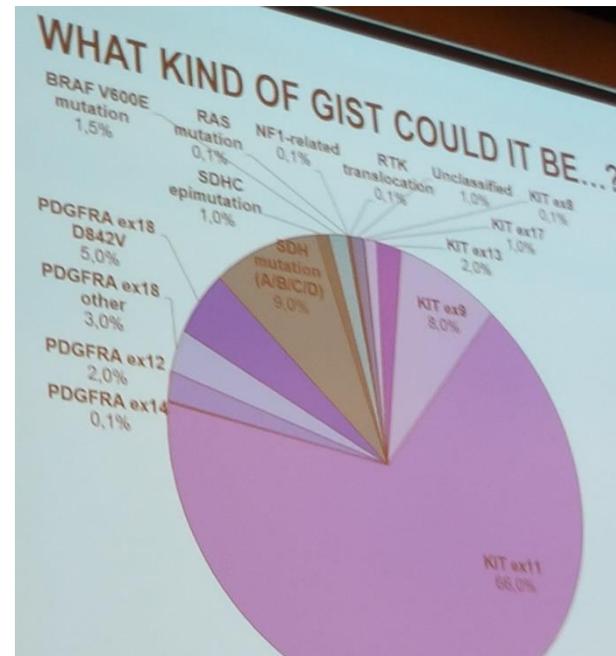
HER2

## Prolog: ...treten bei unterschiedlichen Krebsarten auf!



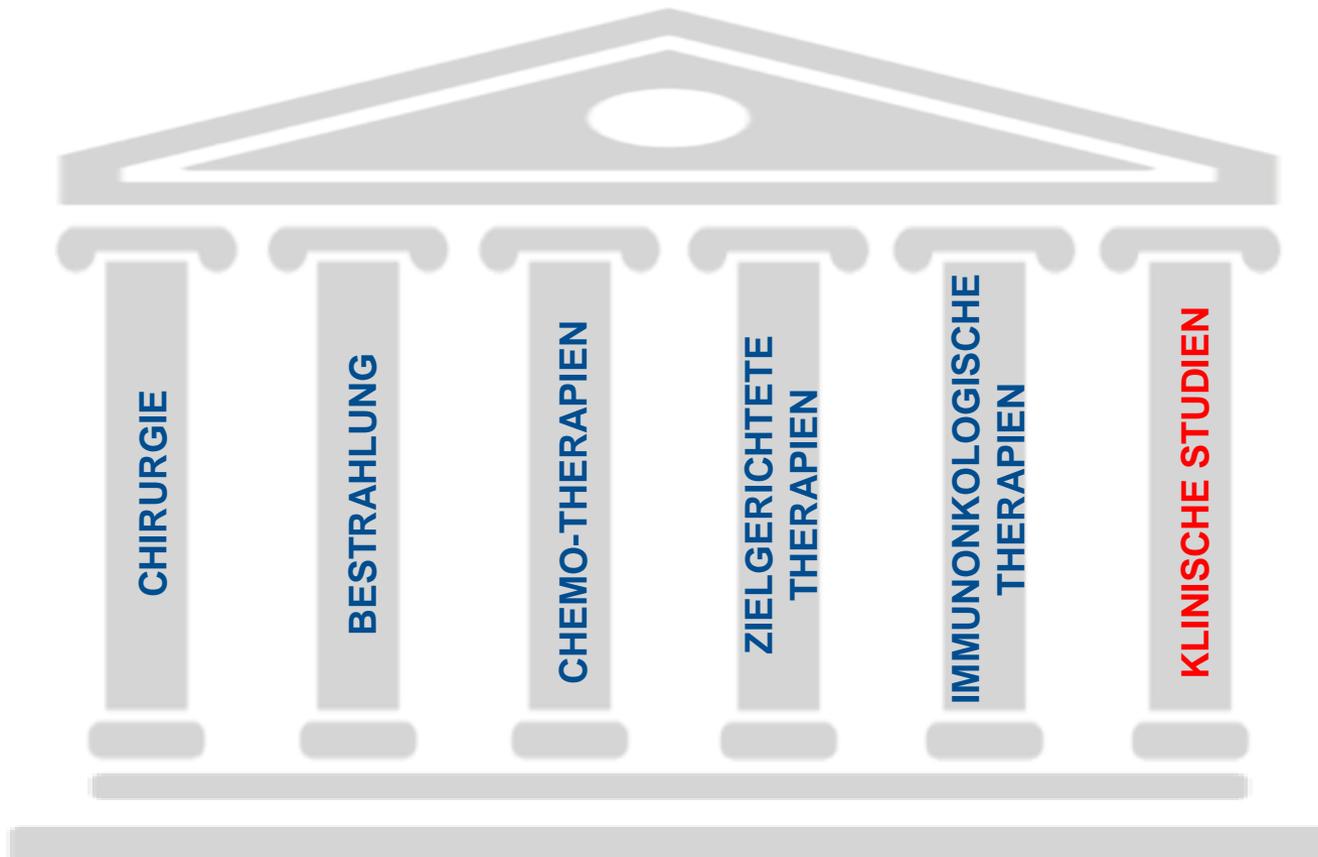
## Prolog: Nach über 20 Jahren - auch GIST unterschiedlich...

66,0%	KIT Exon 11 (Diverse)
8,0%	KIT Exon 9
2,0%	KIT Exon 13
1,0%	KIT Exon 17
0,1%	KIT Exon 8
5,0%	PDGFR Exon 18 D842V
3,0%	PDGFR Exon 18 Andere
2,0%	PDGFR Exon 12
1,0%	PDGFR Exon 14
9,0%	SDH Mutation (A/B/C/D)
1,5%	BRAF V600E
1,0%	SDHC Epimutation
1,0%	Nicht klassifiziert
0,1%	RAS-Mutation
0,1%	NF1-bezogen
0,1%	RTK Translokation



Quelle: CTOS 2019  
Kohorte Heinrich/Corless

## Prolog: Behandlung von Krebs-Erkrankungen...



## Prolog: Zugang zu Krebs-Medikamenten...

Für eine  
bestimmte Erkrankung  
oder eine best. Zielstruktur  
zugelassene Therapie...

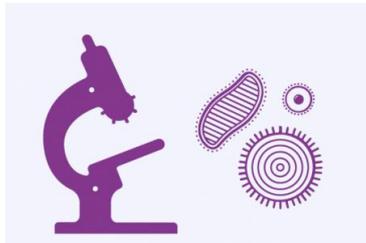
Ggfls. auch bereits Generika  
Ggfls. Assist. Prog. (3. Welt)

Off-Label Use (engl.)  
Verordnung einer Therapie  
außerhalb des  
zugelassenen Gebrauchs.  
(Zulassungsüberschreitender  
Anwendung)

Bis Zulassung:  
Access Programme  
  
(Early Access,  
Compassionate Use,  
Named Patient Prog. etc.)

Experimentell:  
Klinische Studie

## Prolog: Kern-Bereiche der Krebs-Forschung...



### Grundlagenforschung:

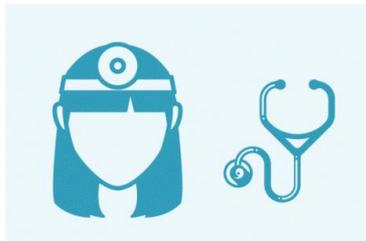
Gen-Veränderungen/Mutationen  
Versucht die Natur/Biologie einer Tumorerkrankung  
zu verstehen und mögliche Ziele zu identifizieren...



### Daten & Bio-/Tumormaterial:

Sammlung, Aufbereitung und Auswertung  
z.B. Klinische Register, Befragungen etc.

Bio-/Tumor-/Gewebebanken - Biomaterial



### Klinische Studien:

Kontrollierte Tests mit Patienten für  
Medikamente, Interventionen, Medizin-Produkte  
um Neues zu finden oder  
Bestehendes zu verbessern...

**1**

**Prolog**

**2**

**Klinische Studien**

**3**

**Sarkome/GIST, Rare Cancers**

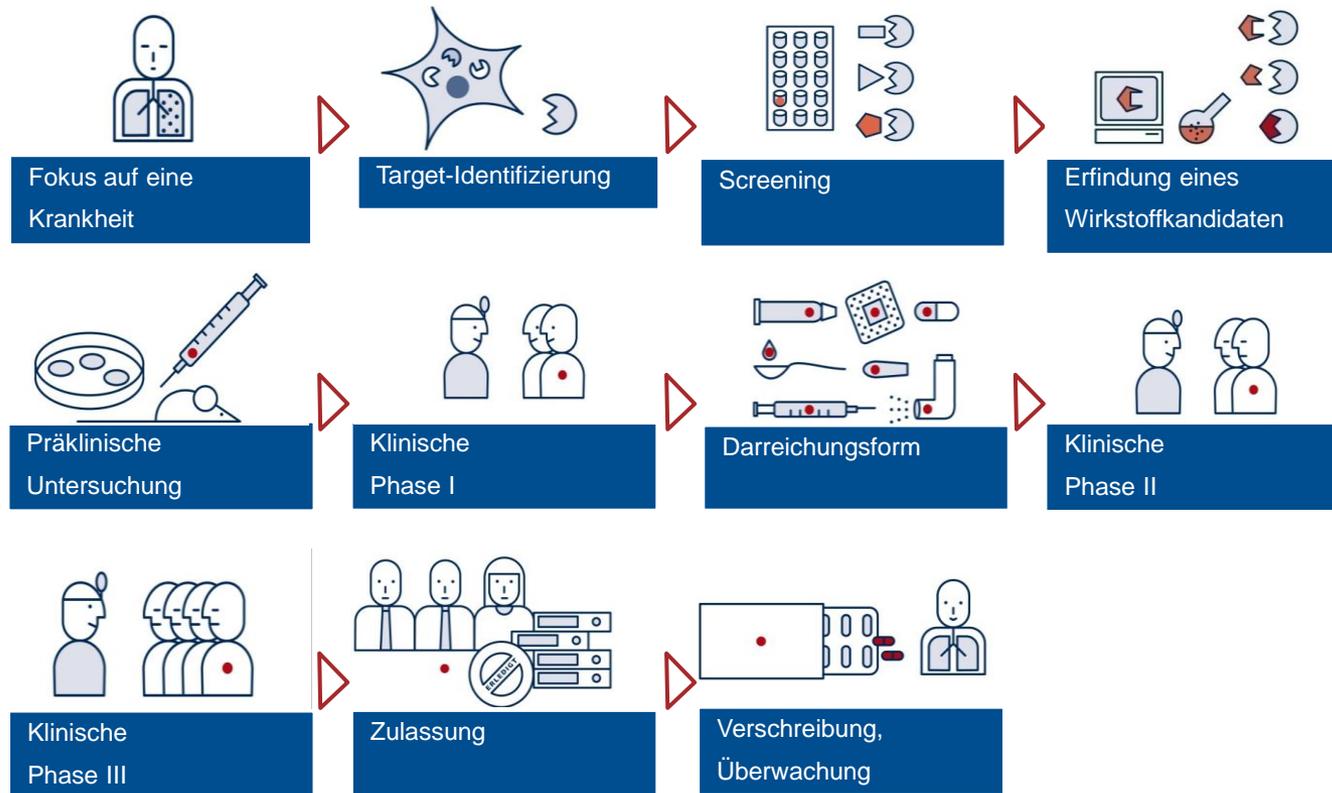
## Klinische Studien...

*Wir hätten heute keine zugelassenen Medikamente bei Sarkomen/GIST, wenn nicht in der Vergangenheit Patienten an Klinischen Studien teilgenommen hätten.*

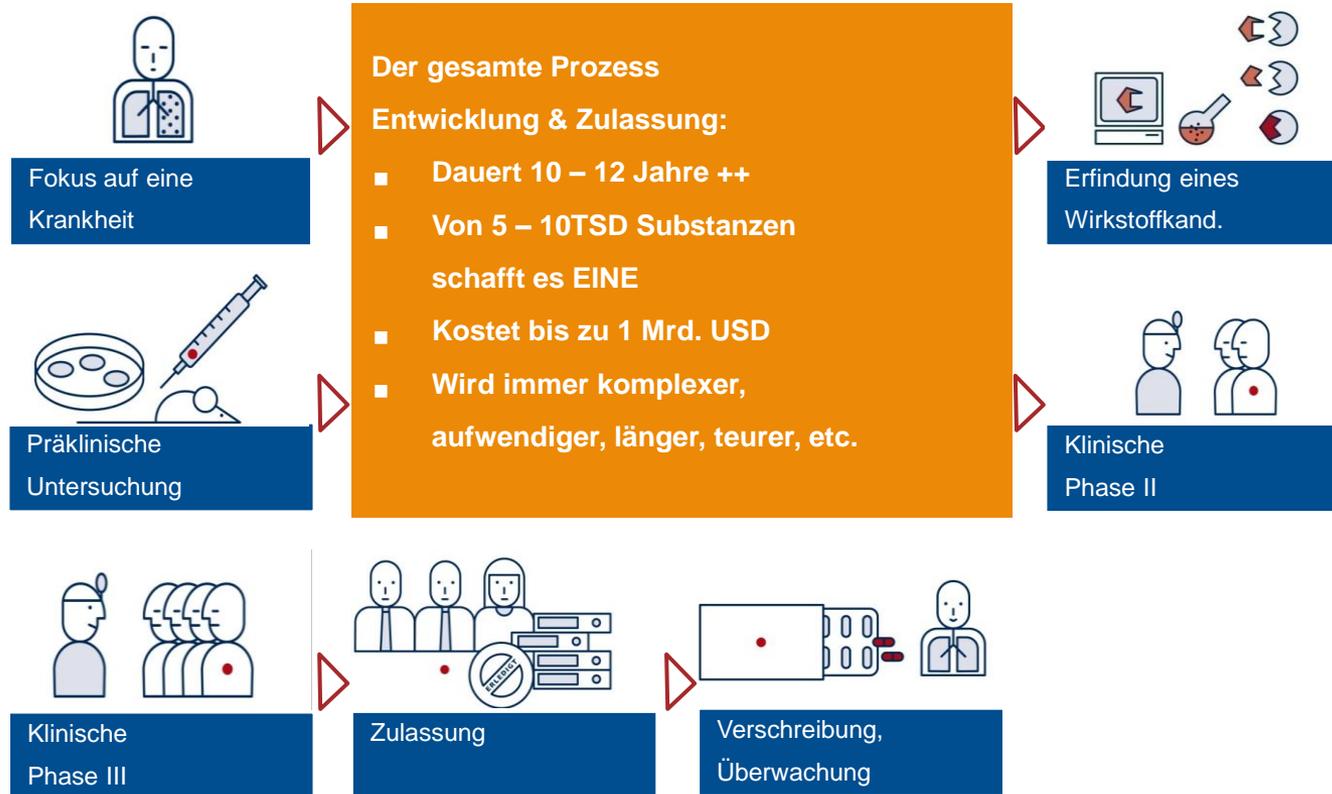
Gleiches gilt Heute  
für die Sarkom-/GIST-Medikamente  
von Morgen...



## Arzneimittelforschung und -entwicklung



## Arzneimittelforschung und -entwicklung



## Was ist eine „Klinische Studie“?

- **Erforschung** des Einflusses einer **medizinischen Behandlung** auf eine Krankheit in einem **kontrollierten experimentellen Umfeld** am Menschen.
- **Forschung** an **gesunden Freiwilligen** oder an **Patienten/innen** mit der **bestimmt** werden kann, ob ein **neues Medikament**, ein **Gerät** oder eine **Intervention (Behandlung)** **sicher und/oder wirksam ist**.
- Studien sollen **wissenschaftliche Fragen beantworten** und versuchen **bessere Methoden für Screening, Diagnostizierung, Verhinderung oder Behandlung** einer Krankheit zu finden.
- Studien können dem **Einzelnen** nutzen – aber auch einer **ganzen Erkrankungsgruppe / den Patienten/innen von Morgen...**

## Arzneimittelprüfung am Menschen (1)

- Mangel an guten Tiermodellen für bestimmte Erkrankungen, z.B. psychische Störungen, Sinneswahrnehmungen
- Ergebnisse von Tierversuchen reichen für eine breite Anwendung eines neuen Medikaments beim Menschen nicht aus:

**(Erwünschte) Wirkung = Therapeutischer Effekt**

**(Unerwünschte) Wirkung = Nebenwirkungen**

**Pharmakovigilanz / Arzneimittelsicherheit**

*(aus dem griech. pharmakon "Heilmittel, Gift" und dem lat. vigilantia "Wachsamkeit, Fürsorge")*

## Arzneimittelprüfung am Menschen (2)

- **Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus am Wirkungsort)**  
Was macht die Substanz mit dem Körper?  
**Pharmakokinetik (wie und wo sich ein Arzneistoff im Körper verteilt, verändert und ausgeschieden wird)**  
Was macht der Körper mit der Substanz?
- **Wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit und der Verträglichkeit im Vergleich zum Therapiestandard ist Voraussetzung für die Zulassung**  
(...und inzwischen für die Kostenerstattung...)

## Die vermutlich erste mehrarmige Studie...

- 1753: Der britische Arzt Dr. James Lind
- Skorbut – Seeleute – auf langen Seereisen:  
Entzündungen Mund, Blutungen, Schwäche – oft Tod
- Teilte 12 erkrankte Seeleute in 6 Gruppen a 2 ein –  
Nahrungsergänzung  
Apfelwein      Schwefelsäure      Essig  
Meerwasser      Gaumen-Spülung      Zitrusfrüchte
- Ergebnis: Nur die letzte Gruppe – baldige Genesung
- Heute weiß man warum:  
Skorbut = massiver Vitamin C Mangel



## Klinische Studien: Regularien – zum Schutz der Patienten/innen!

- 1890er Jahre: Versuche an Syphilis-Patienten/innen
- Menschenversuche im Dritten Reich: «Medizin ohne Menschlichkeit»
- Jap.-Chin.-Krieg: Menschenexperimente japanischer Armeearzte
- Nachkriegszeit: Versuche mit Antidepressiva und Nukleartests



Clinical Trials



Human guinea pigs?

**NEIN!**

Keine „Experimente“ sondern hoch komplexe, wissenschaftliche Prozesse!  
Ethische und wissenschaftliche Standards!  
Zu schützen sind Rechte, Wohlergehen, Sicherheit, Daten u.v.m. der Teilnehmer...

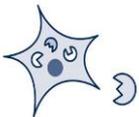
- Deklaration von Helsinki 1996
- Berufsordnung für Ärzte
- Arzneimittelgesetz
- Ethikkommission/en
- Good Clinical Practice (GCP)
- Behörden
- u.v.m.

## Vom Labor zum Arzneimittel: Präklinische und Klinische Prüfung



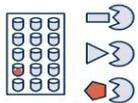
### Fokus auf eine Krankheit

Gegen welche Krankheit soll das Arzneimittel wirken?



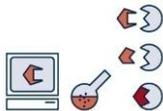
### Target-/Ziel-Identifizierung

Gibt es einen guten Therapieansatz?



### Screening

Gibt es bereits Substanzen, die als Vorlage dienen können?

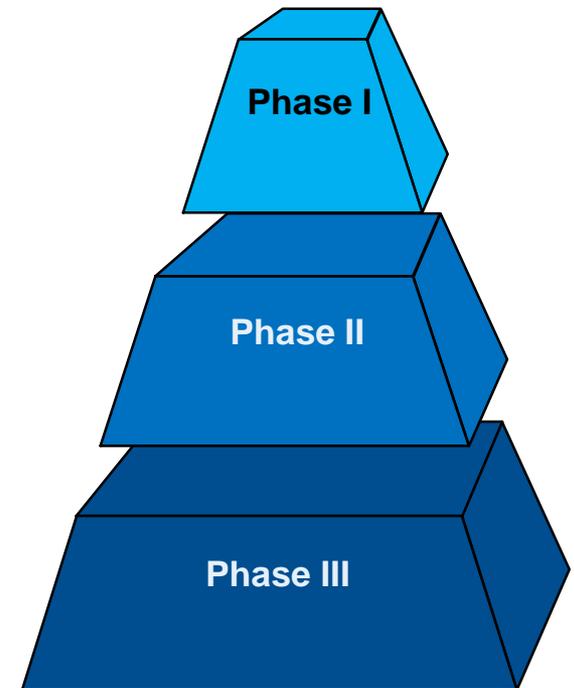


### „Erfindung“ eines Wirkstoff-Kandidaten

Etwa 5.000 bis 10.000 Substanzen werden hergestellt und im Reagenzglas getestet...

## Arzneimittelprüfung am Menschen: Wie?

- **Grundsatz:**
  - So wenig Menschen** wie möglich einer Substanz aussetzen mit einer wissenschaftlich noch nicht belegten Wirksamkeit und Verträglichkeit.
  - So viele Menschen** wie nötig einbeziehen, um den wissenschaftlichen Nachweis gut zu belegen.
- Risikominimierung wird durch schrittweises Vorgehen erreicht!
- 3 klinische Studien-Phasen bis zur Zulassung als Teil der Gesamtentwicklung



## Vom Labor zum Arzneimittel: Präklinische und Klinische Prüfung



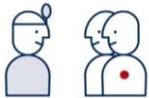
### Präklinische Prüfung

Verantwortbar, beim Menschen zu testen?

Ca. 12 von 5.000-10.000 Substanzen

Tests auf Schädwirkungen (z.B. Missbildungen)

Tests an Zellkulturen, isolierten Organen, an Tieren

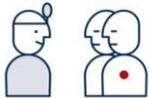
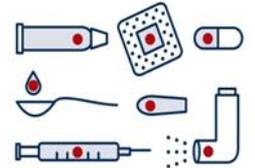


### Klinische Phase I

First in Human: 1. Test am Menschen.

Gibt es Wirkungen? Nebenwirkungen?

Welche Dosierung wäre geeignet?



### Klinische Phase II

Erweiterter Test am Menschen:

Wirksamkeit, Verträglichkeit, optimale Dosierung?



### Klinische Phase III

Umfangreiche Prüfung am Menschen.

Wirksamkeit? Nebenwirkungen?

Wechselwirkungen?

Daten für Zulassung...

1 Substanz = Antrag auf Zulassung > FDA, EMA, Länder z.B. Schweiz, Japan



## Darreichungsform / Galenik...



- Denn Darreichungsform eines Arzneimittels beeinflusst Wirkung, Verträglichkeit und die Compliance (Therapietreue) der Patienten
- „Galeniker“ werden bereits bei der Wirkstoffoptimierung einbezogen

### Wirkung:

Rascher/verzögerter Wirkeintritt,  
abnehmender/gleichbleibender Wirkstoffspiegel,  
Depotwirkung, Verteilung im ganzen Körper oder lokal, etc.

### Verträglichkeit:

Umgehung Magen-Darm-Trakt, Pflaster statt Injektion, etc.

### Compliance: (Adherence)

Einnahmehäufigkeit, Geschmack, Teilbarkeit,  
Tablettengröße bei Kindern, etc.

## Vom Labor zum Arzneimittel: Präklinische und Klinische Prüfung



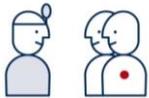
### Präklinische Prüfung

Verantwortbar, beim Menschen zu testen?

Ca. 12 von 5.000-10.000 Substanzen

Tests auf Schädwirkungen (z.B. Missbildungen)

Tests an Zellkulturen, isolierten Organen, an Tieren

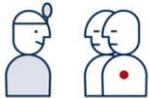
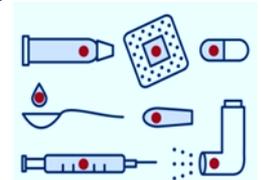


### Klinische Phase I

Der 1. Test am Menschen.

Gibt es Wirkungen? Nebenwirkungen?

Welche Dosierung wäre geeignet?



### Klinische Phase II

Erweiterter Test am Menschen:

Wirksamkeit, Verträglichkeit, optimale Dosierung?



### Klinische Phase III

Umfangreiche Prüfung am Menschen.

Wirksamkeit? Nebenwirkungen?

Wechselwirkungen?

Daten für Zulassung...

1 Substanz = Antrag auf Zulassung





## Beispiel: Rekrutierung von Patienten/innen für „Klinische Studien“ ...

546 Patienten/innen in der Vorauswahl 100%

389 Ausschlüsse,  
davon 192 Absagen der Teilnahme

157 Patienten/innen randomisiert 29%

97 durchgängig behandelt mit  
Behandlungsoption 1

45 durchgängig behandelt mit  
Behandlungsoption 2

140 Patienten/innen in der Auswertung 25%

## Als Patient/in in einer „Klinischen Studie“ ...

<b>Suche nach Patienten</b>	<b>Kliniken, Zentren, Fachärzte, Patientenorgs., etc.</b>
<b>Screening</b>	<b>Erfüllung der Einschluss-/Ausschlusskriterien?</b>
<b>Randomisierung</b>	<b>Zuteilung zur Therapiegruppe nach Zufallsprinzip</b>
<b>Eingangsuntersuchung</b>	<b>Erfassung der Messwerte zu Studienbeginn</b>
<b>Visiten</b>	<b>Durchführung laut Studien-/Prüfplan</b>
<b>Abschlussuntersuchung</b>	<b>Letzte Untersuchung für die Abschlusswerte</b>

## Als Patient/in in einer „Klinischen Studie“ ...

Vor Einwilligung in die Studie muss die/der Patient/in wissen:

Welches ihre/seine (möglichen) **Nutzen** sind?

Welches ihre/seine (möglichen) **Risiken** sind?

Was ihr/sein zu erwartender **Aufwand** ist?

Was ihre/seine **Rechte** sind?

u.v.m.



Mündliche und schriftliche Aufklärung

Freiwilligkeit der Teilnahme

Widerrufsrecht

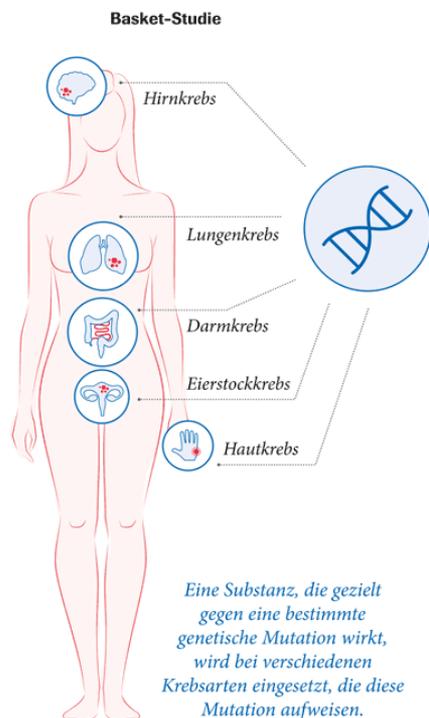
Erklärung/en zum Datenschutz

Versicherung / Bedingungen

Etc.

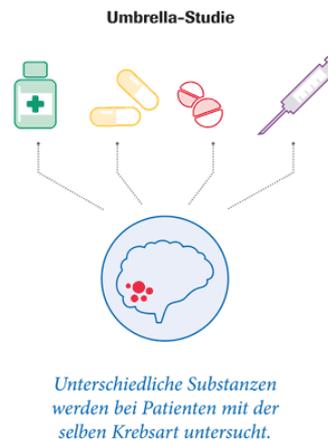
## Paradigmenwechsel: Neue Studienkonzepte...

### Weg von nur „organspezifischen“ Studien...



### Forschung & Entwicklung Neue Studienkonzepte

Das Ziel moderner Studienkonzepte:  
Neue Medikamente schneller zu den  
Patienten bringen, die von ihnen profitieren.



**Geschätzte Häufigkeit von NTRK-Genfusionen bei bestimmten Krebsarten**

Infantiles Fibrosarkom	91–100 %
Schilddrüsenkrebs	2–12 %
Hochdifferenzierte Gliome (pädiatrisch)	10 %
Lungenkrebs	0,2–3 %
Darmkrebs	1 %
Sarkom	1 %
Glioblastom	1 %
Squamöse Zellkarzinome in Kopf- und Halsregion	0,5 %

**TRK-Inhibitoren:**

**Larotrectinib (Bayer)**

**Entrectinib (Roche)**

## Teilnahme: Vor- und Nachteile

### PROs

- Frühzeitiger Zugang zu neuen Therapien
- Studie als Teil des Behandlungskonzept
- Kostenlose Medikamente und Tests
- Hochwertige medizinische Versorgung
- In der Regel: Experten/innen und führende Zentren
- Häufige, intensive Gesundheitsüberwachung
- Befriedigung, anderen/künftigen Patienten/innen zu helfen
- Weiterentwicklung des medizinischen Wissens

### CONs

- Zusätzlicher Aufwand / Unbequemlichkeit?
- Zeitintensive Studienbesuche (Entfernung?)
- Randomisierung: Man erhält u.U. den „Standard“ oder keinen Wirkstoff (Placebo)
- Experimentelles Mittel kann nicht wirksam sein
- Mögliche (neue, andere) Nebenwirkungen
- Geringes Risiko: Schädigende, lebensbedrohliche Wirkungen

**1**

**Prolog**

**2**

**Klinische Studien**

**3**

**Sarkome/GIST, Rare Cancers**

## Rare Cancers / Sarkome

- **Rare Cancers = 24% = Fast jeder 4. Patient**
- **Sarkome: > 100 verschiedene Diagnosen**  
**Seltene Gruppe, seltene Sub-Typen, super-seltene Sub-Typen**
- **Rare Cancers:**  
**Aufgrund der Seltenheit ist oft die Evidenz, Datenlage „dünn“**
- **Bereitschaft, mehr Ungewissheit in Kauf zu nehmen durch z.B.**  
**Zulassung basierend auf Phase II Daten...**
- **Oder in Zukunft zunehmend:**  
**Vergleich Studien-Ergebnisse mit Real Word Daten**

## Wichtig für Patienten/innen...(1)

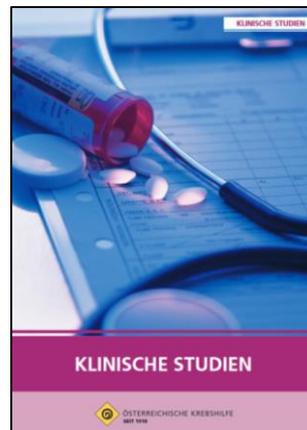
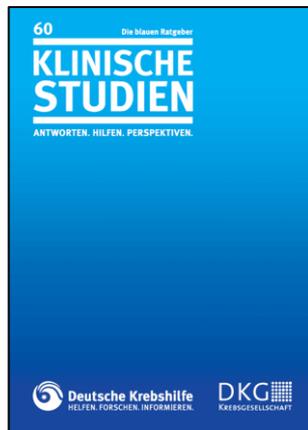
- **Sich mit dem Thema „Klinische Studien“ beschäftigen!**  
Keine „Experimente“ sondern hoch komplexe, wissenschaftliche Prozesse!  
Hohe ethische und wissenschaftliche Standards!
- **Studien können Einzelnen nutzen –  
aber auch Patient/innen von morgen...**
- **Studien sind nicht nur „Mittel der letzten Wahl“ –  
sondern Teil des Behandlungskonzeptes (besonders bei Rare Cancers)**
- **Infos verfolgen: Welche Studien angeboten werden!?**  
(clinicaltrials.gov, Studien-Register, Websites, Patienten-Organisationen, etc.)
- **Rare Cancers: Wissen um / Angebot von Studien:  
In Zentren, nicht in „sonstigen“ Kliniken oder bei „Niedergelassenen“**

## Wichtig für Patienten/innen...(2)

- **Studien:**  
Nicht unter Zeitdruck! Information/Aufklärung – Hinterfragen...
- Neben der Frage, ob die Therapie geholfen hat oder nicht:  
Teilen Sie mit, wie zufrieden Sie in einer Studie waren...
- Wichtig neben „Klinischen Studien“:
  - \* Ihre Erkrankungs-/Behandlungsdaten (z.B. Register)
  - \* Tumor-/Gewebeproben für spätere Tests / allg. Forschung
- Evtl. nächster Schritt?  
„Patienten-Expert/in“ werden, die ihr / der sein Wissen da einbringt,  
wo Forschung geplant/durchgeführt wird...

## Viel gute Information über Klinischen Studien...

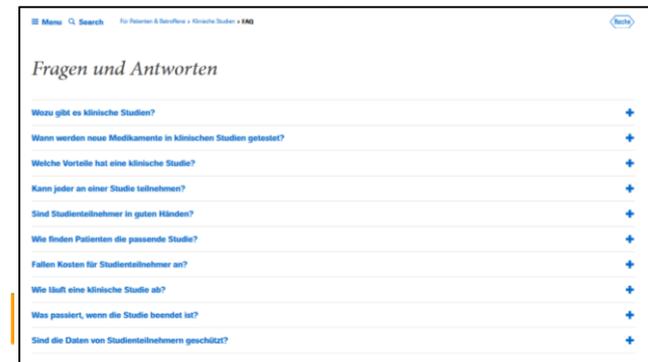
- Ratgeber, Broschüren, Websites, YouTube-Videos, Bücher, Vorträge, Selbsthilfe-/Patientenorganisationen u.v.m.



**dkfz.** DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT  
KREBSINFORMATIONSDIENST

ONKO  
INTERNETPORTAL

DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT



## Information über Klinischen Sarkom-/GIST-Studien...

- Auch unter [www.sarkome.de](http://www.sarkome.de)

**Patienten und Experten: Gemeinsam gegen Sarkome!**

[SARKOM-STIFTUNG](#)
[PATIENTEN-HILFE](#)
[FORSCHUNG STUDIEN](#)
[FORTBILDUNG KONFERENZEN](#)
[QUALITÄT & ZENTREN](#)
[STUDIENSUCHE](#)



---

**SARKOMKONFERENZ  
2024**

Wissen • Kooperation • Veränderung

7. - 9. März 2024 im Universitätsklinikum Essen





**Die Deutsche Sarkom-Stiftung**

Die Deutsche Sarkom-Stiftung ist eine gemeinsame Organisation von Patienten und Experten. Sarkome sind eine sehr seltene Krebsart, die besondere Aufmerksamkeit braucht. Die Stiftung setzt sich dafür ein, die Situation für Sarkom-Patienten in Deutschland zu verbessern – engagiert, qualitäts-, ergebnis- und patientenorientiert. Dafür engagiert sie sich in verschiedenen Bereichen: Information, Forschung, Fortbildung, Versorgungsstrukturen inkl. Etablierung von spezialisierten Sarkom-Zentren, Diagnose- und Behandlungsqualität, als auch Patienteninformation und Interessensvertretung.

**DIREKT ZUR PATIENTEN-HILFE**

ALLE  
BEREICHE

GIST

**Ausblick: Frühe „Patientenbeteiligung“  
in der Klinischen Forschung...  
„Patienten als Forschungspartner“**

## Ausblick: Frühe „Patientenbeteiligung“ in der Klinischen Forschung...



(1) Patientin:  
Vera (57)

(2) Vera's Erkrankung,  
ihr Leben damit,  
ihre Erfahrungen,  
ihr Körper, dessen  
Reaktionen, Verhalten,  
Wünsche u.v.m.  
könnten helfen –  
Fragen von Forschern  
besser zu beantworten.

(3) Vera hat viel über  
ihre Erkrankung gelernt  
und mit vielen anderen  
Mit-Patienten gesprochen!  
**Expertin ihrer Erkrankung!**  
Sie hat gelernt,  
dass es noch viele  
„Wissenslücken“ bei  
ihrer Erkrankung gibt.



(6) Vera engagiert sich  
in einer Arbeitsgruppe  
aus „Patienten und  
Medizinern/Forschern“!  
Um die Forschung und  
damit hoffentlich auch die  
Ergebnisse in der Behand-  
lung ihrer Erkrankung  
zu verbessern.

(5) Vera möchte helfen!  
\* Dass z.B. Forscher Fragen  
stellen, die wirklich rele-  
vant für Patienten sind.  
\* Dass z.B. die Forschung  
Antworten (Lösungen)  
findet, welche die  
Leben von Patienten  
verlängert oder verbessert.

(4) Sie hat gelernt, dass  
Forschungsergebnisse  
oft nicht die Fragen  
(Bedürfnisse) der  
Patienten beantworten.  
Etliche, wichtige Fragen  
konnten bisher von der  
Forschung noch nicht  
beantwortet werden.

## Ausblick: Frühe „Patientenbeteiligung“ in der Klinischen Forschung...

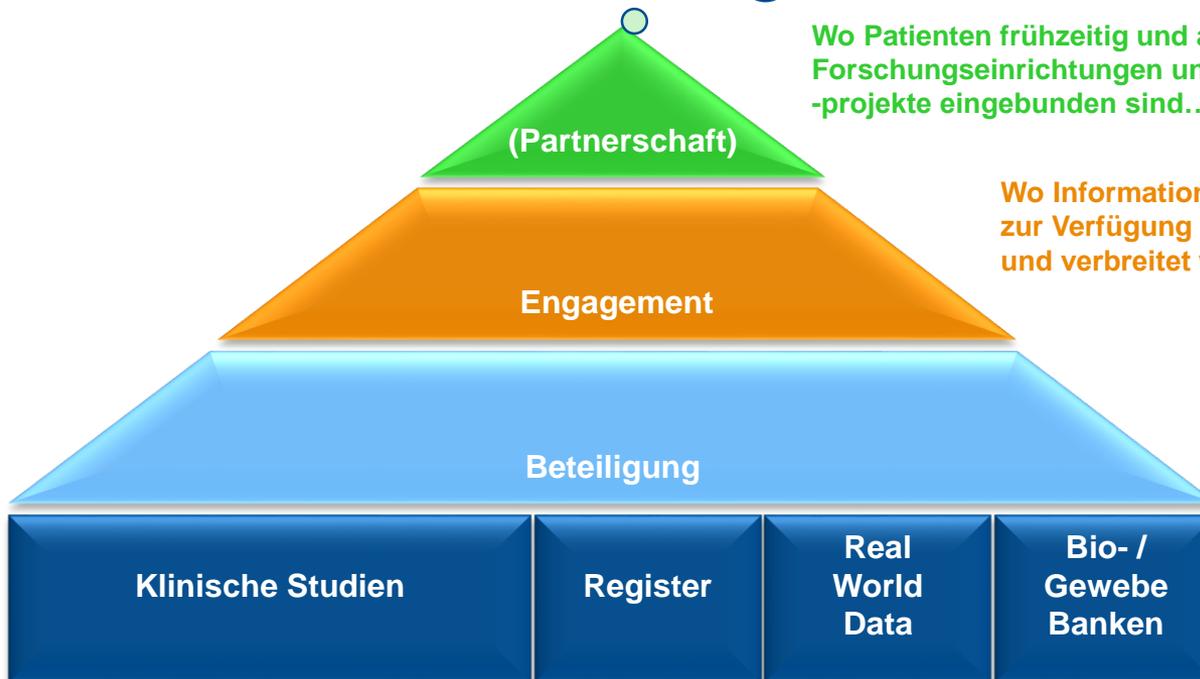
Forschung schneller,  
effizienter, zielgerichteter,  
patienten-orientierter  
und zeitnäher für die  
Versorgung gestalten!

Mindset: Veränderung der  
wissenschaftlichen Kultur

Wo Patienten frühzeitig und aktiv in  
Forschungseinrichtungen und  
-projekte eingebunden sind...

Wo Informationen und Wissen  
zur Verfügung gestellt  
und verbreitet wird...

Wo Patienten nur an einer  
Studie teilnehmen (also  
Subjekt der Forschung sind)...



**Herzlichen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit!**