Wie können Erfahrungen von Patienten(organisationen) in die Entscheidungen der Ethikkommissionen eingehen?

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen, 18.6.2015

Jan Geißler
Leukämie-Online / CML Advocates Network
Europäische Patientenakademie (EUPATI)

„Disclosures“ / Offenlegung

- **Privatspenden** zum Betrieb und Weiterentwicklung von Leukämie-Online
- **Inhaltsunabhängige Förderung** von Novartis, BMS, Ariad und Pfizer bzgl. Veranstaltungen oder Projekten
- **Keine Förderung** durch Krankenkassen, Krebshilfe oder Staat
- **Aktuell Mitglied von EU-Projektanträgen für H2020**
- **Zusammenarbeit mit Studiengruppen und Industrie** im Studiendesign, Pat-Info, ohne finanzielles Interesse

- **IMI-Projekt „EUPATI“,** finanzielle Mittel zu 80% von EU und zu 20% von 18 pharmazeutischen Unternehmen

- **Bezahlter Experte der EU-Kommission (**Ethik-Panel, H2020 Review)

Patienten und Patientenorganisationen wollen…

...Sicherheit, Forschung und Fortschritt:

- Kein Risiko für Patienten wäre optimal,
  aber keine Therapieoptionen sind auch gefährlich

…ihre Erfahrungen und Kompetenzen einbringen:

- Fokus auf dem, was Patienten wirklich brauchen
- Kontext zum Erkrankungsalltag herstellen
- Gemeinschaft befragen, Evidenz liefern
- Risiko/Nutzen-Abwägung in Studiendesign und -Bewertung,
  v.a. Diagnostik, Risiken und Nebenwirkungen
- Patienteninformationen besser und verständlich machen

…hochqualifizierte Ethikkommissionen mit als wichtige unabhängige Kontrollinstanz – mit Patientenbeteiligung

- mit Betrachtung von Nutzen/Risiko, Aufklärung, Forschungsfreiheit, wissenschaftliche Qualität, Gesetzeskonformität

Patienten begrüßen an der EU-Verordnung 536/2014…

- Weniger Fragmentierung der Regeln in Zeiten der Orphanisierung/Personalisierung der Medizin
- Abbau der Bürokratie zugunsten von sicherer, aber mehr Forschung – auch gerade akademischer Studien,
  - z.B. eine Sprache, zentrale Datenbank, Sicherheitsberichte, wo sinnvoll, nicht wo technisch möglich
- Risikoadaptierte Bewertung von Studien (unter Einbeziehung der Patienten)
- Mehr Transparenz von Studien, Veröffentlichung von Studienergebnissen, Laienzusammenfassungen

Patienten bedauern an der EU-Verordnung 536/2014…

- den Widerstand der EU-Mitgliedsstaaten (inkl. DE) zum Thema Patientenbeteiligung
- die fehlende Beteiligungspflicht von Patienten bei der “laienfreundlichen Zusammenfassung”
- die fehlende Klarheit des Beteiligungsprozesses von Patienten

EPF European Patients Forum

EPF Statement

EPF welcomes transparency provisions but regrets lack of patient involvement as a backwards step

Brussels, 16 January 2014

As a representative umbrella organisation of patients across the EU, many of whom are potential participants in clinical trials, the European Patients’ Forum welcomes the fact that Member States have reached a common position on the this important legislative proposal.

Although the timelines for assessment have been significantly lengthened, the compromise nevertheless stresses the need for a well-coordinated process at Member State level and retains tacit authorisation as an incentive. The adoption of single submission through an electronic portal, coupled with coordinated assessment, should lead to a more streamlined and efficient assessment of trial applications.

There are other important positive aspects in the compromise, particularly as regards greater transparency around clinical trials. Nevertheless, we are disappointed that key provisions of the Parliament for patients’ involvement and empowerment were sidelined by Member States. Removal of these provisions is a retrograde step out of touch with developments since the last Directive was adopted.

Patientenbeteiligung in Studien und ethischer Bewertung: konkrete Umsetzung?

Die Patientenperspektive deckt sich nicht zwangsläufig mit der von Laien, Medizinern

Patienten haben…

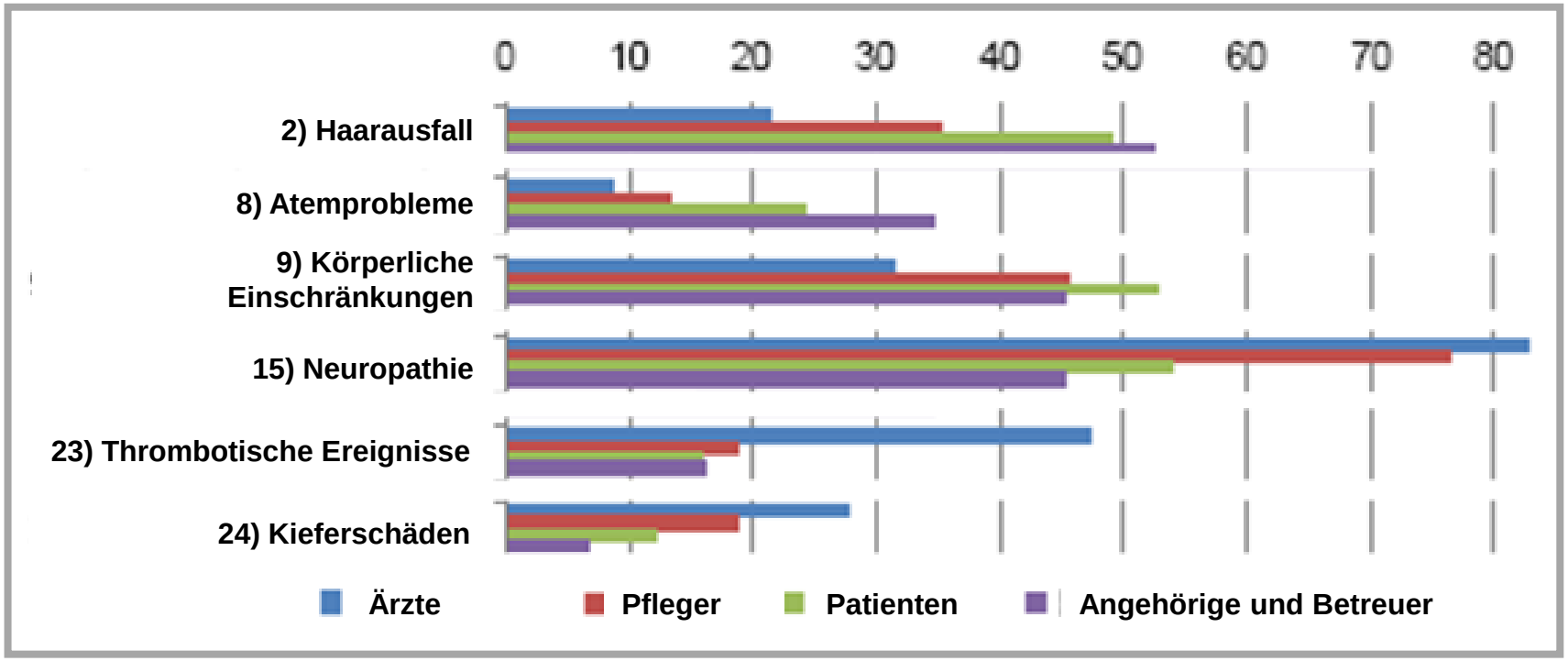
- spezifisches Erfahrungswissen nach einer schwerwiegenden Erkrankung
- Einsichten in bestimmte praktische Aspekte von Studien
- Sicht auf Angemessenheit der Patienteninformation
- Andere öffentliche Wahrnehmung von Forschung

16.01.2014 on CTR:: EPF welcomes transparency provisions but regrets lack of patient involvement as a backwards step

Patienten haben oftmals andere Prioritäten und Perspektiven als Ärzte, Angehörige oder Pflegekräfte

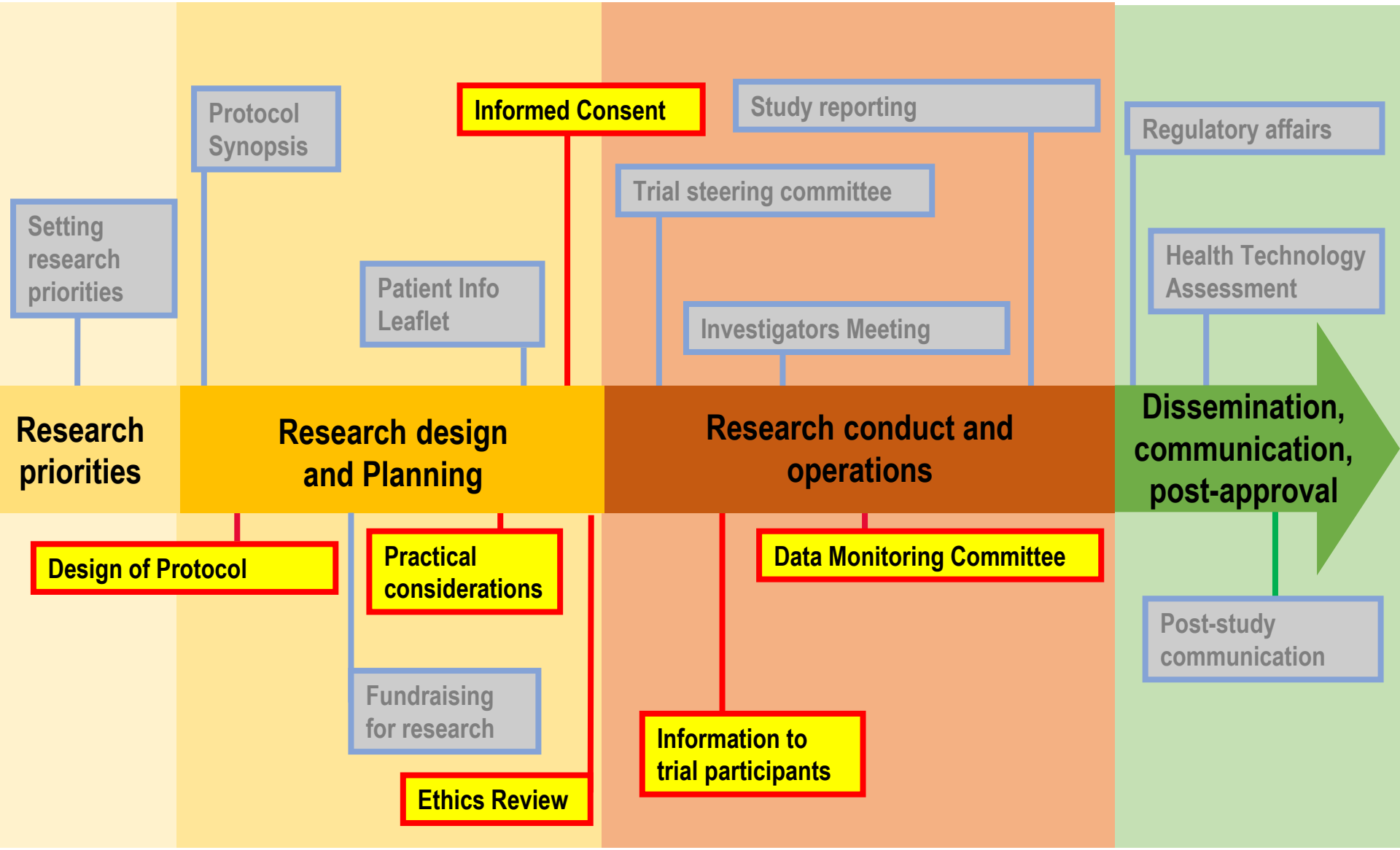
MPe Myeloma Patients Europe

Nebenwirkungen mit dem negativsten Einfluss auf das Gesamtbefinden (in %)



Detecting Myeloma, ways to shortening an often painful and tedious patient odyssey: results from an international survey. Myeloma Euronet (2009). 314 physicians & nurses, 260 patients & carers, 43 countries

Patientenbeteiligung im gesamten Entwicklungsprozess:
Relevante Fragestellungen



Source: Geissler, Ryll, Leto, Uhlenhopp
EPALCO/EUPATI (2015, unpublished)

Einbindung der Patienten in ethische Fragestellungen in Studien: Optionen

1. Einbindung von Patienten in Prüfplan/Studiendesign

2. Einbindung von Patienten mit Erfahrungswissen in schwerwiegenden Erkrankungen in Ethikkommissionen innerhalb der vorgegebenen Zeitfristen

(3. Patientenbeteiligung im regulatorischen Zulassungsprozess)

1. Einbindung von Patienten in Prüfplan/Studiendesign

EU-V 536/2014 Anhang I, D. Prüfplan
Ziffer 17. „Der Prüfplan enthält mindestens….
e)…falls Patienten bei der Gestaltung der klinischen Prüfung beteiligt wurden, eine Beschreibung ihrer Beteiligung“

→ Ethische Fragestellungen schon zum Designzeitpunkt identifizieren, diskutieren und adressieren
(auf internationaler Ebene)

Patientenorganisationen agieren in europäischen Netzwerken, insbesondere bzgl. Forschung

>= 19 europäische Krebspatientenorganisationen

EuropaColon - Colon Cancer, Chordoma Foundation, Europa Donna - European Breast Cancer Coalition, EuropaUomo, ECPC, EMHF - European Men's Health Forum, ENGAGe - Rare gynecologial cancers, International Brain Tumor International Kidney Cancer Coalition, Childhood Cancer International, Leukemia Patient Advocates Foundation, LuCE - Lung Cancer Europe, MPE - Myeloma Patients Europe, Lymphoma Coalition Europe, Melanona Patient Network Europe, SPAEN – Sarcomas, European Morbus Waldenström Network, Myelodysplastic Syndrome (MDS) Alliance

>= 46 europäische Netzwerke zu seltenen Erkrankungen

AHC, ALFA, Aniridia, Cystic Fibrosis, Neuromuscular disorders, Ataxia, Sarcoidosis, Chromosome 11, Congenital Heart Disease, Dysmelia, Haemachomatosis, Gaucher, Haemophilia, Huntington, Myasthenia Gravis, Ichthyosis, Alternating Hemiplegia, , Polio, Phenylketonuria, Tuberous Sclerosis Complex, Fabry, Dravet Syndrom, HSP, Scleroderma, Esophageal Atresia, renal diseases, Williams Syndrome, FSHD, Hereditary Angioedema, Spina Bifida, Hydrocephalus, Mito, Niemann-Pick Disease, Primary Immunodeficiencies, Marfan, Interstitial Cystitis, Naevus, Nephc, Osteogeneis Imperfecta, PSC, Pulmonary Hypertension, Rett Syndrome, SMA, Thalassaemia

34 in EMA involvierte EU-Patientenorganisationen

AGE Platform Europe (AGE), Alzheimer Europe (AE), DEBRA International, European AIDS Treatment Group (EATG), European Cancer Patient Coalition (ECPC), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI), European Federation of Neurological Associations (EFNA), European Gaucher Alliance (EGA), European Heart Network (EHN), European Haemophilia Consortium (EHC), European Institute of Women's Health (EIWH), European Liver Patient Association (ELPA), European Lung Foundation (ELF), European Multiple Sclerosis Platform (EMSP), European Network of Fibromyalgia Associations (ENFA), European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS), European Parkinson's Disease Association (EPDA), European Patients' Forum (EPF), European Society [illegible] Coalition (Europa Uomo), European Public Health Alliance (EPHA), Fabry International Network, Global Alliance for Mental Illness Advocacy Networks (GAMIAN-Europe), InDependent Diabetes Trust (IDDT), International Alliance of Patients' Organizations, International Bureau for Epilepsy (IBE), International Confederation of Childhood Cancer Parent Organizations (ICCCPO), International Diabetes Federation European Region (IDF Europe), International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies, Myeloma Patients Europe (MPE), Pain Alliance Europe (PAE), Patients Network for Medical Research and Health (PNMR), SMA Europe (SMAE), Thalassaemia International Federation (TIF)

Es gibt in Europa hunderte von Organisationen und tausende von erfahrenen Patienten mit Erkrankungs- und Prozesswissen

Europäische Patientenakademie

- **Objektive, qualitätsgeprüfte, laienverständliche Materialien & Weiterbildung zur Arzneimittel-F&E**

- Gefördert durch „IMI“, öffentlich-private Partnerschaft der EU-Kommission mit EFPIA
- Kompetenzaufbau bei Patientenvertretern für Mitwirkung in Forschung, Behörden, Ethikkommissionen

- Gestartet 2/2012, noch 1,5 Jahre
- 30 Konsortialmitglieder, geleitet vom European Patients‘ Forum
- Deutsch eine der 7 Sprachen

EUPATI bildet über den gesamten Forschungs- und Entwicklungs-prozess aus

1. Grundlagenforschung, Arzneimittelentwicklungsplanung
2. Prä-klinische Entwicklung
3. Klinische Forschung und Studien
4. Regulierungs- und Zulassungsprozesse
5. Arzneimittelsicherheit, Risiko/Nutzen
6. Gesundheitsökonomie und Nutzenbewertung (HTA)

Aber nicht: spezifische Indikationen oder Therapien, sondern nur der Entwicklungsprozess und -Rahmen!

„Weiterbildungsebenen“ und Zielgruppen in EUPATI

EUPATI’s Patienten-Experten-Trainingskurs

100 Patienten-vertreter

Englisch

EUPATI “Werkzeugkasten”

12.000 Patienten-vertreter

EUPATI Internetbibliothek

100.000 Patienten

Englisch
Französisch
Deutsch
Spanisch
Polnisch
Italienisch
Russisch

creative commons

Einbindung der Patienten in ethische Fragestellungen in Studien: Optionen

1. Einbindung von Patienten in Prüfplan/Studiendesign

2. Einbindung von Patienten mit Erfahrungswissen in schwerwiegenden Erkrankungen in Ethikkommissionen innerhalb der vorgegebenen Zeitfristen

(3. Patientenbeteiligung im regulatorischen Zulassungsprozess)

2. Patientenbeteiligung in Ethikkommissionen gem. EU-V 536/2014

Präambel (18): Die Bestimmung der an der Bewertung des Antrags auf Durchführung einer klinischen Prüfung zu beteiligenden geeigneten Stelle(n) und die Organisation der Beteiligung von Ethik-Kommissionen innerhalb der in dieser Verordnung festgelegten Zeitpläne für die Genehmigung dieser klinischen Prüfung sollten dem betroffenen Mitgliedstaat überlassen bleiben. Diese Entscheidungen hängen von der internen Organisation des jeweiligen Mitgliedstaats ab. **Bei der Auswahl der geeigneten Stelle(n) sollten die Mitgliedstaaten darauf achten, dass auch Laien einbezogen werden, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen.**“

Die Fristen erfordern systematische Vorgehensweise zur Einbindung von Patienten in Ethikkommissionen

Bewertung von Teil 2 durch Ethik-Kommission

zuständige Ethik-Kommissionen		beteiligte Ethik-Kommissionen
Validierung Teil 2 7 Tage	←	Validierung Prüfer/Prüfstelle 5 Tage
Bewertung Teil 2 45 Tage nach Validierung	←	Bewertung Prüfer/Prüfstelle 25 Tage
Bewertung von Nachforderungen zu Teil 2 19 Tage nach Eingang	←	Bewertung von Nachforderungen zu Prüfer/Prüfstelle 10 Tage

Vorschlag: Aufbau eines Pools erfahrener Patienten mit Erfahrungs- und Prozesswissen

Umfangreicher Pool von individuellen Patienten, die

- **eigene Erkrankungserfahrung** (keine “Profis”) in einer schwerwiegenden Erkrankung,
- **Urteilskraft** über den eigenen Fall und Indikationsgrenzen hinweg,
- **Basisverständnis** von Forschung, EBM und Studien

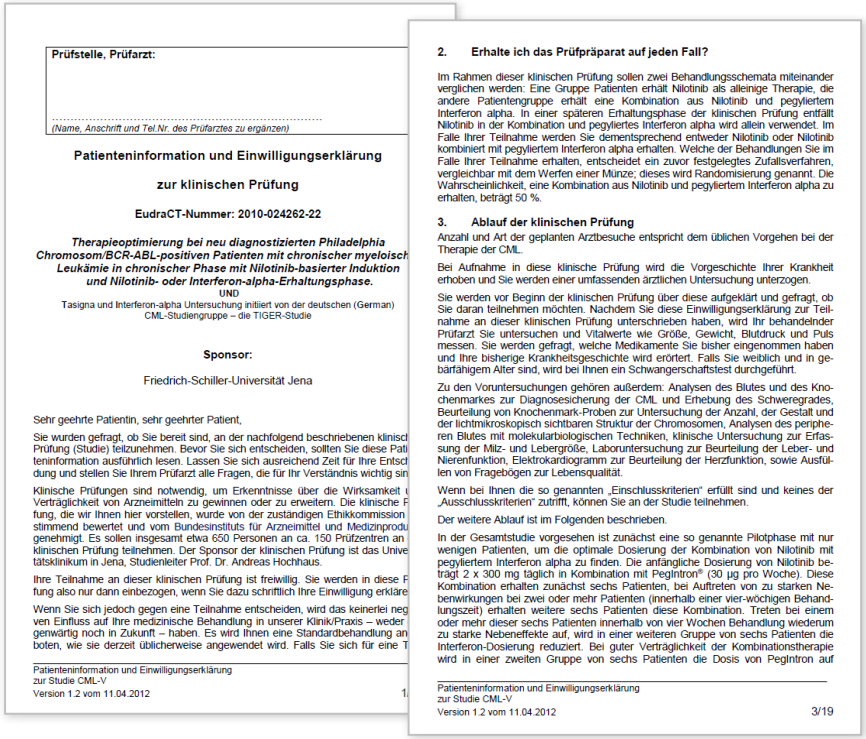
haben.

“Expertenpool” mit einem definierten, standardisierten, transparenten Prozess, vorgeschlagen durch Patientenorganisationen, Ethikkommissionen, Ärzte, Behörden

Projektbeispiel: “Optimierte Pat-Info”

- Patientengetriebene Optimierung der Pat-Info und Kommunikation

- Inhaltsverzeichnis, Glossar, Laienbegriffe, Ablaufdiagramm, Video



Prüfstelle, Prüfarzt:

(Name, Anschrift und Tel.Nr. des Prüfarztes zu ergänzen)

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

zur klinischen Prüfung

EudraCT-Nummer: 2010-024262-22

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

UND

Tasigna und Interferon-alpha Untersuchung initiiert von der deutschen (German) CML-Studiengruppe – die TIGER-Studie

Sponsor:

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden gefragt, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinisch Prüfung (Studie) teilzunehmen. Bevor Sie sich entscheiden, sollten Sie diese Pati teninformation ausführlich lesen. Lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entsc dung und stellen Sie Ihrem Prüfarzt alle Fragen, die für Ihr Verständnis wichtig sin

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische fung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission stimmend bewertet und vom Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodu genehmigt. Es sollen insgesamt etwa 650 Personen an ca. 150 Prüfzentren an klinischen Prüfung teilnehmen. Der Sponsor der klinischen Prüfung ist das Unive tätsklinikum in Jena, Studienleiter Prof. Dr. Andreas Hochhaus.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese fung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erkläre

Wenn Sie sich jedoch gegen eine Teilnahme entscheiden, wird das keinerlei neg ven Einfluss auf Ihre medizinische Behandlung in unserer Klinik/Praxis – weder genwärtig noch in Zukunft – haben. Es wird Ihnen eine Standardbehandlung an boten, wie sie derzeit üblicherweise angewendet wird. Falls Sie sich für eine T

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
zur Studie CML-V
Version 1.2 vom 11.04.2012

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung sollen zwei Behandlungsschemata miteinander verglichen werden: Eine Gruppe Patienten erhält Nilotinib als alleinige Therapie, die andere Patientengruppe erhält eine Kombination aus Nilotinib und pegyliertem Interferon alpha. In einer späteren Erhaltungsphase der klinischen Prüfung entfällt Nilotinib in der Kombination und pegyliertes Interferon alpha wird allein verwendet. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie dementsprechend entweder Nilotinib oder Nilotinib kombiniert mit pegyliertem Interferon alpha erhalten. Welche der Behandlungen Sie im Falle Ihrer Teilnahme erhalten, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze; dieses wird Randomisierung genannt. Die Wahrscheinlichkeit, eine Kombination aus Nilotinib und pegyliertem Interferon alpha zu erhalten, beträgt 50 %.

3. Ablauf der klinischen Prüfung

Anzahl und Art der geplanten Arztbesuche entspricht dem üblichen Vorgehen bei der Therapie der CML.

Bei Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Sie werden vor Beginn der klinischen Prüfung über diese aufgeklärt und gefragt, ob Sie daran teilnehmen möchten. Nachdem Sie diese Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung unterschrieben haben, wird Ihr behandelnder Prüfarzt Sie untersuchen und Vitalwerte wie Größe, Gewicht, Blutdruck und Puls messen. Sie werden gefragt, welche Medikamente Sie bisher eingenommen haben und Ihre bisherige Krankheitsgeschichte wird erörtert. Falls Sie weiblich und in gebärfähigem Alter sind, wird bei Ihnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

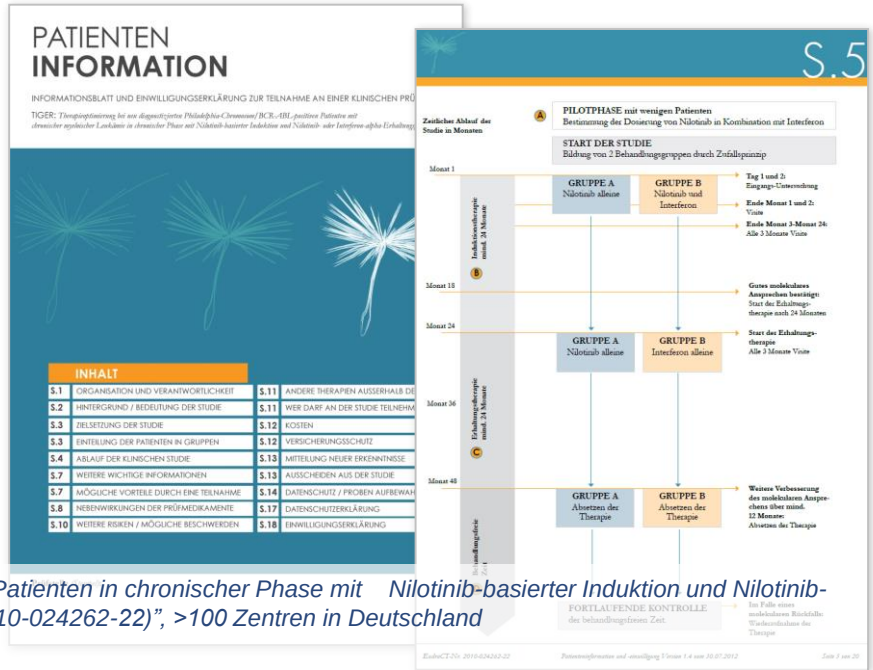
Zu den Voruntersuchungen gehören außerdem: Analysen des Blutes und des Knochenmarkes zur Diagnosesicherung der CML und Erhebung des Schweregrades, Beurteilung von Knochenmark-Proben zur Untersuchung der Anzahl, der Gestalt und der lichtmikroskopisch sichtbaren Struktur der Chromosomen, Analysen des peripheren Blutes mit molekularbiologischen Techniken, klinische Untersuchung zur Erfassung der Milz- und Lebergröße, Laboruntersuchung zur Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion, Elektrokardiogramm zur Beurteilung der Herzfunktion, sowie Ausfüllen von Fragebögen zur Lebensqualität.

Wenn bei Ihnen die so genannten „Einschlusskriterien“ erfüllt sind und keines der „Ausschlusskriterien“ zutrifft, können Sie an der Studie teilnehmen.

Der weitere Ablauf ist im Folgenden beschrieben.

In der Gesamtstudie vorgesehen ist zunächst eine so genannte Pilotphase mit nur wenigen Patienten, um die optimale Dosierung der Kombination von Nilotinib mit pegyliertem Interferon alpha zu finden. Die anfängliche Dosierung von Nilotinib beträgt 2 x 300 mg täglich in Kombination mit PegIntron® (30 µg pro Woche). Diese Kombination erhalten zunächst sechs Patienten, bei Auftreten von zu starken Nebenwirkungen bei zwei oder mehr Patienten (innerhalb einer vier-wöchigen Behandlungszeit) erhalten weitere sechs Patienten diese Kombination. Treten bei einem oder mehr dieser sechs Patienten innerhalb von vier Wochen Behandlung wiederum zu starke Nebeneffekte auf, wird in einer weiteren Gruppe von sechs Patienten die Interferon-Dosierung reduziert. Bei guter Verträglichkeit der Kombinationstherapie wird in einer zweiten Gruppe von sechs Patienten die Dosis von PegIntron auf

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
zur Studie CML-V
Version 1.2 vom 11.04.2012 3/19



PATIENTEN
INFORMATION

INFORMATIONSBLATT UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN EINER KLINISCHEN PRÜ

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-Erhaltung*

INHALT

S.1	ORGANISATION UND VERANTWORTLICHKEIT	S.11	ANDERE THERAPIEN AUSSERHALB DE
S.2	HINTERGRUND / BEDEUTUNG DER STUDIE	S.11	WER DARF AN DER STUDIE TEILNEHM
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 AUFBEWAH
S.8	NEBENWIRKUNGEN DER PRÜFMEDIKAMENTE	S.17	DATENSCHUTZERKLÄRUNG
S.10	WEITERE RISIKEN / MÖGLICHE BESCHWERDEN	S.18	EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

S.5

Zeitlicher Ablauf der Studie in Monaten

A PILOTPHASE mit wenigen Patienten
Bestimmung der Dosierung von Nilotinib in Kombination mit Interferon

START DER STUDIE
Bildung von 2 Behandlungsgruppen durch Zufallsprinzip

Monat 1 — GRUPPE A Nilotinib alleine — GRUPPE B Nilotinib und Interferon
Tag 1 und 2: Eingangs-Untersuchung
Ende Monat 1 und 2: Visite
Ende Monat 3-Monat 24: Alle 3 Monate Visite

B Induktionstherapie mind. 24 Monate

Monat 18 — Gutes molekulares Ansprechen bestätigt: Start der Erhaltungstherapie nach 24 Monaten

Monat 24 — GRUPPE A Nilotinib alleine — GRUPPE B Interferon alleine
Start der Erhaltungstherapie
Alle 3 Monate Visite

C Erhaltungstherapie mind. 24 Monate

Monat 36

Monat 48 — GRUPPE A Absetzen der Therapie — GRUPPE B Absetzen der Therapie
Weitere Verbesserung des molekularen Ansprechens über mind. 12 Monate: Absetzen der Therapie

Behandlungsfreie Zeit

FORTLAUFENDE KONTROLLE der behandlungsfreien Zeit
Im Falle eines molekularen Rückfalls: Wiederaufnahme der Therapie

EudraCT-Nr. 2010-024262-22 Patienteninformation und -einwilligung Version 1.4 vom 30.07.2012 Seite 5 von 20

“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

Patienten(organisationen) können die Entscheidungen der Ethikkommissionen mit ihrer Perspektive stärken.

Jan Geißler

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

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