

P.M. Schlag · Robert Rössle Klinik, Charité, Berlin · I. Rossion · Studienhaus Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kommission Klinische Studien in der Onkologie (KKS) der Deutschen Krebsgesellschaft

Grundlagen, Ziele und Erfahrungen

Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) verfolgte mit der Gründung der Kommission Klinische Studien in der Onkologie (KKS) das Ziel, die methodische und wissenschaftliche Qualität von Krebstherapiestudien in Deutschland zu verbessern, Anreize für qualifizierte klinische Forschung zu geben sowie zum Abbau von vorhandenen organisatorischen und logistischen Hindernissen beizutragen.

Bereits für die Erstellung eines geplanten Studienprotokolls kann das von den Mitgliedern der KKS erstellte Masterprotokoll (abrufbar über www.deutsche.krebsgesellschaft.de), in welchem alle zur Abfassung eines exakten Studienprotokolls wesentlichen Punkte enthalten sind, genutzt werden. Das Studienprotokoll ist das zentrale Arbeitsinstrument einer klinischen Studie und erfüllt unterschiedliche Funktionen. Den beteiligten Prüfärzten vermittelt es Motivation und Rationale der Studie, gibt aber insbesondere konkrete, detaillierte Handlungsanweisungen und dokumentiert logistische und rechtliche Vereinbarungen. Für die Öffentlichkeit hingegen muss ein Studienprotokoll die Beurteilbarkeit des Vorhabens erlauben und die Reproduzierbarkeit der Studie belegen. Um allen diesen Anforderungen zu genügen, muss ein Studienprotokoll eine strukturierte und detaillierte Beschreibung der Rationale, der Zielsetzungen als auch der Methodik, der statistischen Planung, der Organisation und Logistik sowie insbesondere auch der Dokumentation der Studie enthalten.

Kurzprotokoll

Seit kurzem hat die Kommission Klinische Studien in der Onkologie die Möglichkeit geschaffen, zunächst ein Kurzprotokoll einzureichen, in dem die wesentlichen Eckpunkte für die geplante

Studie aufgeführt werden. Die hierzu benötigten Angaben sind in Anlehnung an die Inhalte für das "protocol outline" der EORTC zusammengestellt und können ebenfalls über die homepage der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. online abgerufen werden. So erhält der Antragsteller bereits vor der Erstellung eines umfangreichen Studienprotokolls eine wissenschaftliche Bewertung von Studien-Rationale, klinischer Relevanz der Fragestellung, Formulierung der statistischen Hypothesen und Qualität des vorgeschlagenen Studiendesigns.

Für die endgültige Begutachtung des Protokolls wird die Konformität mit den Good Clinical Practice (GCP)-Kriterien durch einen externen "Consultant Klinische Studien" überprüft. Die von der International Conference on Harmonization (ICH) entwickelte GCP-Leitlinie ist ein internationaler, ethischer und wissenschaftlicher Standard für die Planung, Dokumentation und Berichterstattung klinischer Studien. Oberste Ziele sind die Wahrung der Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie die Sicherstellung der Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten. Weitere wichtigste Voraus-

Prof. Dr. Dr.h.c. Peter M. Schlag
Robert Rössle Klinik, Universitätsklinikum
Charité, Campus Buch, Lindenberger Weg 80,
13122 Berlin

Tabelle 1

Zusammensetzung der Kommission Klinische Studien in der Onkologie

(Stand Mai 2000)

| | |
|--------------------------------|--|
| Prof. Dr. Dr. h.c. P.M. Schlag | Kommissionsvorsitzender |
| Prof. Dr. P. Drings | Vertreter des Vorstands |
| Prof. Dr. C. Garbe | ADO, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie |
| Prof. Dr. H.E. Gabbert | AEK, Arbeitsgemeinschaft für Experimentelle Krebsforschung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie |
| Prof. Dr. R. Kreienberg | AGO, Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie |
| Prof. Dr. Dr. H.-P. Howaldt | AHMO, Arbeitsgemeinschaft für Hals-Nasen-Ohren-, Kiefer-, Gesichtschirurgische Onkologie |
| Prof. Dr. D. Hossfeld | AIO, Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie |
| Prof. Dr. K. Possinger | AIO, Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie |
| Prof. Dr. G. Henze | APO, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie |
| Prof. Dr. R.-P. Müller | ARO, Arbeitsgemeinschaft Radiotherapeutische Onkologie |
| Prof. Dr. K. Miller | AUO, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie |
| Prof. Dr. W. Hohenberger | CAO, Arbeitsgemeinschaft Chirurgische Onkologie |
| Prof. Dr. Dr. H.-J. Staab | Sektion C, Fördernde Mitglieder und Institutionen d. DKG |
| Prof. Dr. A. Ganser | DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie |
| Prof. Dr. H. Schäfer | GMDS, Deutsche Gesellschaft für Informatik, Biometrie und Epidemiologie, |

Tabelle 2

Begutachtungsgrundlagen

- Standardarbeitsanweisungen
- Standard Operating Procedures (SOPs)
- Gutachter verschiedener medizinischer Fachrichtungen
- Fachgutachter Biometrie
- GCP-Consultant
- Kommission

setzung für eine zertifizierte klinische Studie ist die angestrebte Beantwortung einer wissenschaftlich und klinisch relevanten Fragestellung, an der sich das Studiendesign auszurichten hat.

Biometrische Planung und Betreuung

Zur unverzichtbaren Anforderung an das Studienprotokoll gehört auch die saubere biometrische Planung und Betreuung sowie klare Angaben über Qualitätsmanagement und Monitoring. Zu jedem Studienprotokoll wird daher eine biometrische Expertise über einen Fachgutachter der GMDS (Deutsche Gesellschaft für Informatik, Biometrie und Epidemiologie) eingeholt, der Zielsetzung (Studien-Hypothesen) und mögliche Schlussfolgerungen bewertet sowie die Auswahl der notwendigen Zielgrößen, den geplanten Studienumfang (Fallzahlen, Studiendauer), die Definition von Auswertungskollektiven, das Auswertungsvorgehen, die Abbruchkriterien und das vorgesehene Datenmanagement prüft.

Externe Fachgutachter

In Abhängigkeit von der untersuchten Therapiestrategie werden für die unabhängige Begutachtung externe Fachgutachter aus verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen benannt, die persönlich nicht an der Planung, Konzeption oder Durchführung des eingereichten Studienvorhabens beteiligt sein dürfen. Hierzu steht ein Gutachterpool zur Verfügung, der auf den Vorschlägen der in der Kommission vertretenen Arbeitsgemeinschaften und Fachgesellschaften basiert und vom Vorstand der DKG benannt wurde. Zur Zeit sind über 200 Fachgutachter ver-

Tabelle 3

Zeitlicher Ablauf des Begutachtungsverfahrens

Tag 0

Eingang Studienprotokoll, Überprüfung der Vollständigkeit
Vergabe einer Registriernummer, Rückmeldung Studienleitung
Weiterleitung an GCP-Consultant
Weiterleitung an Task Force (TF) zur Gutachterbenennung

1. Woche

Festlegung der Gutachter aus den Vorschlägen der TF
durch den Kommissionsvorsitzenden
Anschreiben der benannten Fachgutachter
Eingang des GCP-Gutachten, ggf. Weiterleitung an Studienleitung

4. Woche

Eingang der Fachgutachten
Weiterleitung aller Unterlagen zur schriftlichen Abstimmung in der Kommission

7. Woche

Kommissionsvotum
bei divergierenden Voten, Einschaltung eines Rapporteurs und
Einbringen in die nächste Kommissionssitzung; ansonsten:

8. Woche

Mitteilung des Ergebnisses an die Studienleitung

Tabelle 4

Verteilung der Tumorarten bzw. Fragestellung bei den 84 eingereichten Studienprotokollen

| | |
|--------------------------------|----|
| Mammakarzinom | 17 |
| Kolon-/Rektumkarzinom | 14 |
| Tumoren d. Urogenitalsystems | 13 |
| Tumoren d. weiblichen Genitale | 9 |
| Hämatologische Neoplasien | 9 |
| Lungentumoren | 6 |
| Malignes Melanom | 5 |
| Tumoren im Kindesalter | 4 |
| Andere solide Tumoren | 3 |
| Lebensqualität | 2 |
| Kopf-Hals Tumoren | 1 |

zeichnet, deren Kreis regelmäßig aktualisiert und erweitert wird. Im gesamten Begutachtungsprozess wird die Anonymität der Fachgutachter streng gewahrt.

Die aktuelle personelle Zusammensetzung der Kommission Klinische Studien in der Onkologie geht aus Tabelle 1 hervor. Die Kommission tritt viermal im Jahr zu einer Sitzung zusammen. Sie ist beschlussfähig, wenn mindestens 8 stimmberechtigte Mitglieder anwesend sind. Die Beschlussfassung erfolgt mehrheitlich. Ein Kommissionsmitglied ist von der Begutachtung bzw. Beschlussfassung ausgeschlossen, wenn diese ihn selbst betreffen. Als ständige Gäste nehmen ein GPCConsultant in beratender Funktion an den Sitzungen teil sowie ein Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Themenbezogen können Studienleiter oder andere Personen zu den Sitzungen eingeladen werden.

Grundlage für das Begutachtungsverfahren sind Standard Operating Procedures (SOPs), die den Ablauf des Verfahrens selbst (SOP 1), den Begutachtungsprozess (SOP 2), den Studienplan und das Studienprotokoll (SOP 3), die wissenschaftliche Begutachtung (SOP 4) sowie das Anforderungsprofil von Therapieoptimierungsprüfungen (SOP 5) regeln. In Tabelle 2 sind die wichtigsten Punkte, die dem Begutachtungsverfahren zu Grunde gelegt sind, aufgeführt. Zukünftig sind noch Standardarbeitsanweisungen für Studienmonitoring, Publikation und Ergebnisbericht, die Qualifikation von Prüfen-

tren und Prüfarzten, die Aufbewahrung von Studiendokumenten, die Datenverarbeitung und unabhängige Audits vorgesehen (SOP 6 bis 13).

Die Auswahl der Fachgutachter erfolgt durch die Task Force der Kommission Klinische Studien in der Onkologie: Diese setzt sich zusammen aus dem Kommissionsvorsitzenden, den KKS-Vertretern der AIO, AEK, ARO, der Sektion C der Deutschen Krebsgesellschaft sowie jeweils einem Vertreter der CAO, AGO oder AUO (operative Fächer) der in zweijähriger Rotation bestimmt wird. Das Arbeitskomitee übernimmt die Verantwortlichkeiten der Kommission zwischen den Sitzungen, bereitet die Entscheidungen der Kommissionssitzungen vor und überwacht den Vollzug der Beschlüsse.

Ablauf des Begutachtungsverfahrens

Der Ablauf des Begutachtungsverfahrens ist in Tabelle 3 veranschaulicht. Seit 1995 sind 84 Studienprotokolle zur Begutachtung der Kommission vorgelegt worden. Die Dauer des Begutachtungsverfahrens konnte seit 1995 kontinuierlich reduziert werden und liegt derzeit bei 12 Wochen. Aus Tabelle 4 ist die Verteilung der Tumorentitäten bzw. Fragestellungen der begutachteten Studien zu entnehmen. Bei 77 der bisher eingereichten 84 Studien ist der Begutachtungsprozess abgeschlossen. 8 Studien wurden ohne Änderung zertifiziert, bei 23 Studien war dies nach Durchführung geringfügiger Änderungen möglich. Bei 26 Studien wurde für die Zertifizierung eine umfangreiche Überarbeitung empfohlen, bei 10 dieser 26 Protokolle führte dies zum Erfolg und damit zur Zertifizierung. Eine Studie erhält erst dann das Gütesiegel A der KKS der Deutschen Krebsgesellschaft, wenn alle sich aus dem Begutachtungsprozess ergebenden Mängel korrigiert bzw. beseitigt sind. In strittigen Fällen wird von der KKS zur Urteilsfindung ein Rapporteur herangezogen.

Unabhängig von dem beschriebenen Zertifizierungsprozess können auch Studien, die im Rahmen eines Finanzierungsantrages an die Deutsche Krebshilfe e.V. von der Leitkommission KrebsTherapiestudien positiv begutachtet wurden, das Gütesiegel A erlangen. Die Arbeitsweise dieses paritätisch mit Vertretern der Deutschen Krebshil-

Tabelle 5

Ergebnis der Begutachtung von Studienprotokollen (Stand: 31. Mai 2000)

| Abschlussvotum der Kommission | Anzahl | Endergebnis | |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------------|----|
| Eingereichte Studien | 84 | | |
| Begutachtungsverfahren abgeschlossen | 77 | 77 | |
| Votum 1 | Zertifiziert ohne Änderungen | 8 | 8 |
| Votum 2 | Zertifiziert geringe Änderungen | 23 | 33 |
| Votum 3 | Überarbeitung notwendig | 26 | 16 |
| | davon wurden überarbeitet | 10 | |
| Votum 4 | Abgelehnt | 20 | 20 |

Zusätzlich erhielten 6 Studienprotokolle das Gütesiegel A im Rahmen der Begutachtung durch die Leitkommission Krebs-Therapiestudien.

Tabelle 6

Gründe für die Ablehnung von bisher insgesamt 20 Studien

| | |
|---|---|
| Fragestellung uninteressant, keine klinische Relevanz, Fragestellung wird nicht klar, keine Aussicht auf nennenswerten wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn | 7 |
| Studiendesign Design nicht geeignet, die Frage zu beantworten; verschiedene Studientypen vermischt | 6 |
| Rationale nicht dem aktuellen Kenntnisstand entsprechend, nicht ausreichend begründet oder nicht begründbar | 5 |
| Forschungspolitik große Parallelstudie vorhanden, Phase-III Studie notwendig, da bereits ausreichend Phase-II-Daten vorhanden | 2 |

fe und der Deutschen Krebsgesellschaft besetzten Gremiums erfolgt in engem Informationsaustausch, einheitlicher Verfahrensregelung und kooperativer Absprache zwischen beiden Institutionen.

Weiterhin werden die von der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) und der SAKK (Schweizer Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung) zertifizierten Studien durch die KKS anerkannt.

Insgesamt sind 47 Protokolle bisher mit dem Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft ausgezeichnet worden. Eine definitive Ablehnung der KKS erhielten 20 Studien (Tabelle 5). Wichtigste Gründe für die Ablehnung von Studien waren vor allem eine ungenügend begründete Fragestellung bzw. ein nicht adäquates Studiendesign (Tabelle 6). Die häufigsten GCP-Mängel bisher eingereichter Studien sind in Tabelle 7 aufgelistet. Durch die Aufnahme zertifizierter Protokolle in das Studienregister der DKG (www.studien.de) gewinnt die Studie einen zunehmenden Bekanntheitsgrad, wodurch sich unter anderem die Patientenrekrutierung verbessern lässt. Zum anderen wird von Seiten der DKG für zertifizierte Studien eine Probandenversicherung mit äußerst günstigen Konditionen angeboten. Weitere Vorteile der Zertifizierung sind allgemeine Qualitätsverbesserung und abgesicherte Konformität der Studie mit den GCP-Krite-

rien. Im ClearingHouse, einem gemeinsamen Modellprojekt mit den Spitzenverbänden der gesetzlichen Krankenkassen, wird zusätzlich bei Therapieoptimierungsprüfungen (TOP) auch die Möglichkeit einer Co-Finanzierung geprüft. Voraussetzung ist aber wiederum, dass die Studie von der KKS zertifiziert wurde. Der Studienleiter hat somit neben dem Nachweis des hohen Qualitätsstandards seiner Studie organisatorische Vorteile.

Ethische Gesichtspunkte

Auch unter ethischen Gesichtspunkten ist ein von Fragestellung, Design und Methodik her einwandfreies Studienprotokoll unerlässlich und überhaupt vertretbar, da nur hierdurch verlässliche Studienergebnisse erzielt werden können. Neben den formalen Anforderungen an das Studiendesign sind dabei vor allem spezielle Patienten-, Arzt- und gesellschaftsbezogene ethische Voraussetzungen zu erfüllen. Somit ist die eigentliche Durchführung einer Studie erst dann korrekt und legitim, wenn auch diese Punkte detailliert geklärt sind und die Zustimmung einer pluralistisch zusammengesetzten Ethikkommission gefunden hat.

Es ist zu wünschen, dass unter den vorgenannten Aspekten von Qualitätssicherung und Prozessoptimierung die Möglichkeit der Zertifizierung klinischer Studien durch die Kommission Klinische Studien in der Onkologie der DKG zunehmend rege aufgegriffen und damit ein weiterer Beitrag zur Verbesserung der klinischen Forschung und onkologischen Patientenversorgung in Deutschland geleistet wird.

Die Entwicklung des Begutachtungsverfahrens der KKS erfolgte mit finanzieller Unterstützung des BMBF. Wir danken auch Herrn Prof. Dr. R. Sauer, Erlangen, für sein Engagement und die geleistete Aufbauarbeit in der Strategiekommision und als erster Kommissionsvorsitzender der KKS.

Tabelle 7

Häufigste GCP-Mängel (Angaben fehlen oder sind unklar) der Studienprotokolle

| | |
|-----------------------------|---|
| 1. Allgemeine Informationen | Unterschriften von Studienleiter und Biometriker, Teilnehmende Zentren, Rekrutierungspotenzial, Einhaltung von GCP und behördlichen Anforderungen |
| 2. Statistik | Definition der Zielkriterien und Messparameter, Auswertungskollektive, Auswertungsverfahren für Verträglichkeit/ Lebensqualität, Ergebnisdarstellung |
| 3. Studienablauf | Strukturierung der Untersuchungszeitpunkte, vollständige Liste der Untersuchungsparameter, individuelle und allgemeine Studienabbruchkriterien, Drug Accountability |
| 4. Ethische Aspekte | Patientenaufklärung- und einwilligung (Text und Prozedere), Patientcompliance, Kooperation mit Ethikkommission |
| 5. Wirksamkeit, Sicherheit | Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (Definition, Prozedere, Bewertung, Meldung), Messparameter und Zeitpunkte für die Toxizitätsbewertung |
| 6. Qualitätssicherung | Studienablauf, Monitoring, Datenmanagement |
| 7. Umgang mit Daten | GCP-gerechte Aufzeichnung, Archivierung von Studien dokumenten, Datenverarbeitung und -speicherung |