

INFORMED CONSENT

BACKGROUND, LITERATURE AND RECOMMENDATIONS
FOR WRITING AN INFORMED CONSENT FORM

Prepared by Thomas Cerny , Jan Geissler, and Marie-
Christine Hollerith



DISCLOSURES

- Thomas Cerny has reported no conflict of interest
- Jan Geissler has reported to have received an honorarium from Novartis for a patient-friendly optimization of a Novartis-sponsored clinical study
- Marie-Christine Hollerith has reported to have received an honorarium for the concept and development of a patient-friendly (visual and verbal optimized) Informed Consent Document for a Novartis-sponsored clinical study

INFORMED CONSENT

BACKGROUND, LITERATURE AND RECOMMENDATIONS
FOR WRITING AN INFORMED CONSENT FORM

Key points

- Background
- Principles of Informed Consent
- Best Practice Informed Consent
- Literature / Study results
- Content
- The Informed Consent Document (ICD) in today's practice
- Optimization of the ICD (verbal and visual improvement)
- Example of an optimized ICD



BACKGROUND

THE HIGH EXPECTATIONS ON INFORMED CONSENT IN CLINICAL TRIALS

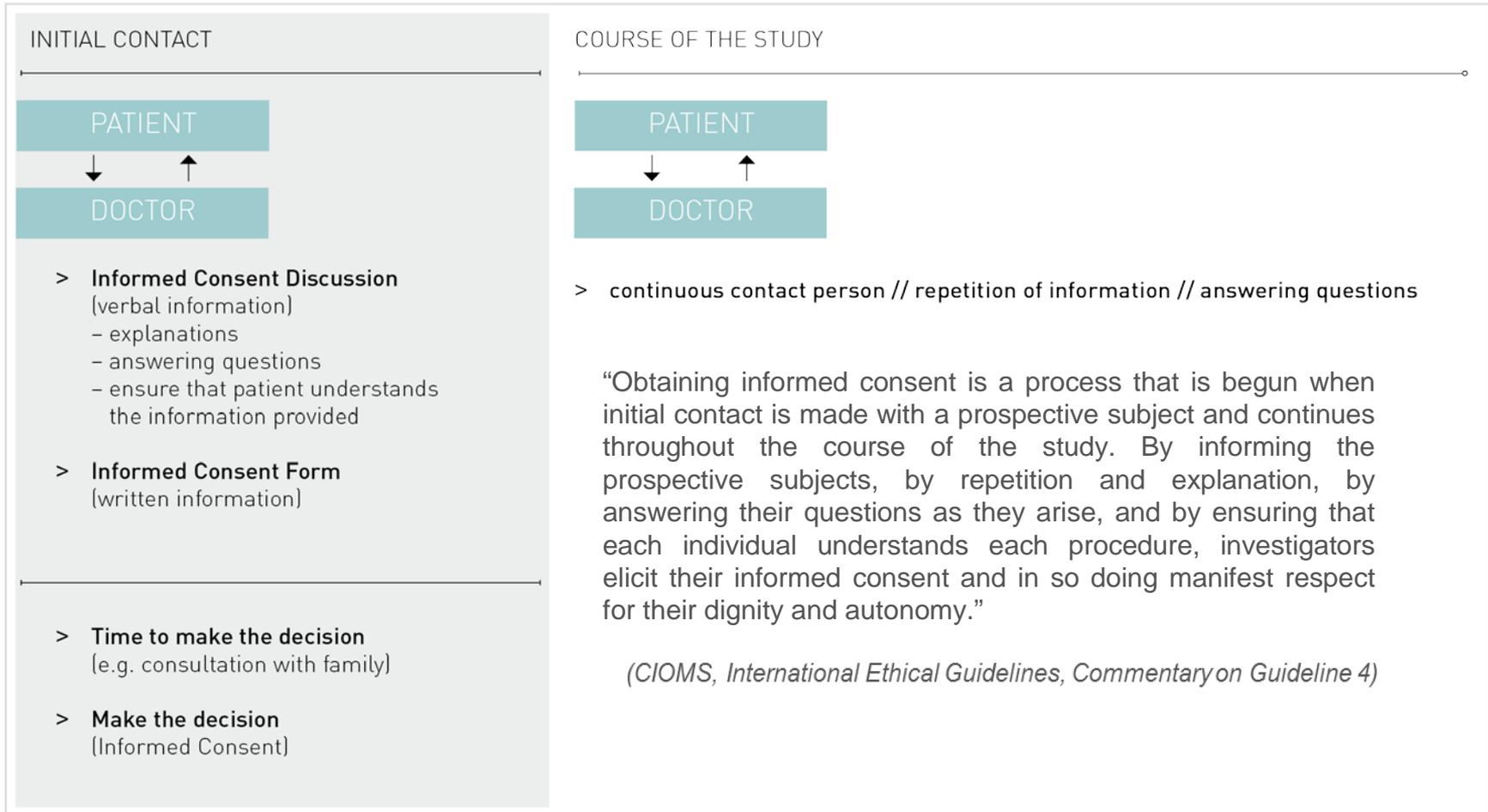
- IC has its roots in the **1947 Nuremberg Code** and the **1964 Declaration of Helsinki** and today is a key component of medical research (Human Right)
- The Informed Consent comprises of: **verbal information** through the doctor and **written information and consent** (comprehensive patient information)
- The written patient information is **highly legally and ethically regulated** and is defined in several laws, regulations, guidance (ICH GCP, International and National Laws, Regulations)
- It is a sensible path between **lack of information** and **information overload**
- The state of “being informed” is very individual and leaves lots of space for interpretation

PRINCIPLES OF INFORMED CONSENT

5 CONCEPTS TO ESTABLISH INFORMED CONSENT

- **VOLUNTARINESS:** Decision to participate is made without coercion or persuasion
- **CAPACITY:** the individual's ability to make decisions / understand the information provided
- **DISCLOSURE:** providing the research participant with all relevant information to make the decision
- **UNDERSTANDING:** research participants are able to comprehend the information and appreciate its relevance to their personal situation
- **DECISION:** to participate or not

BEST PRACTICE INFORMED CONSENT



VERBAL IMPROVEMENT / READABILITY



- Clear structure of the document and classification of major topics: trial-related information, organisational information, consent and data confidentiality
- Improvement of readability (e.g. Hamburger Verständlichkeitsmodell)
 - Simplicity (short sentences (9-13 words), short words (trisyllabic), familiar wording)
 - Classification (only one thought per sentence, contextual paragraphs)
 - Conciseness (verb instead of substantive, figurative language)
 - Stimulation (explanatory pictures and illustration)
- Implementation of a Glossary (if several medical terms cannot be avoided and for further information on selected topics)
- Avoidance of duplicates
- Integration of a one-page overview of study relevant information

VISUAL IMPROVEMENT OF THE WRITTEN PATIENT INFORMATION



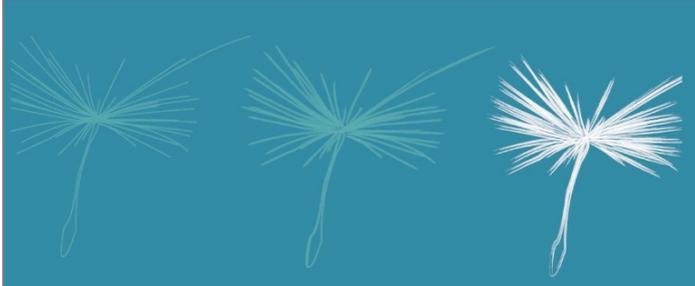
- Visually attractive overall layout
- Structured layout with side notes and consistent formatting (headlines, paragraphs etc.)
- Simple and comfortable text font (Serif font)
- Accentuation of selected relevant information
- Cluster of information (listing)
- Use of icons (“important information” / “definition” / “background information”)
- Application of graphics and illustrations
- Visual representation of the study process

IMPROVED PATIENT INFORMATION (ICD)

PATIENTEN INFORMATION

INFORMATIONSBLAATT UND EINWILLIGUNGSEKTLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN EINER KLINISCHEN PRÜFUNG.

TIGER: Therapieoptimierung bei neu diagnostizierten Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL-positiven Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in chronischer Phase mit Nilotinib-basierter Induktion und Interferon alpha Erhaltungphase.



INHALT

S.1	ORGANISATION UND VERANTWORTLICHKEIT	S.11	ANDERE THERAPIEN AUSSERHALB DER STUDIE
S.2	HINTERGRUND / BEDEUTUNG DER STUDIE	S.11	WER DARF AN DER STUDIE TEILNEHMEN?
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	AUSSCHIEDEN AUS DER STUDIE
S.7	MÖGLICHE VORTEILE DURCH EINE TEILNAHME	S.14	DATENSCHUTZ / PROBEN AUFBEWAHRUNG
S.8	NEBENWIRKUNGEN DER PRÜFMEDIKAMENTE	S.17	DATENSCHUTZERKLÄRUNG
S.10	WEITERE RISIKEN / MÖGLICHE BESCHWERDEN	S.18	EINWILLIGUNGSEKTLÄRUNG

Prüfstelle (Stempel)

S.2 HINTERGRUND UND BEDEUTUNG DER STUDIE

CML - Chronische Myeloische Leukämie

Bei Ihnen wurde vor kurzem eine chronische myeloische Leukämie (CML) diagnostiziert. Bei der CML handelt es sich um eine Krebserkrankung des blutbildenden Systems.

Ein Teil des Chromosom 9 (ABL-Gen) verschmilzt bei der Zellteilung fälschlicherweise an einer bestimmten Stelle mit dem Chromosom 22 (BCR-Gen). Das entstehende veränderte Chromosom namens Philadelphia-Chromosom enthält ein neues Gen, das BCR-ABL bezeichnet wird. BCR-ABL produziert ein Eiweiß (Protein), das als Tyrosinkinase bezeichnet wird. Dieses Protein regt die Produktion von abnormen weißen Blutkörperchen durch das Knochenmark an.

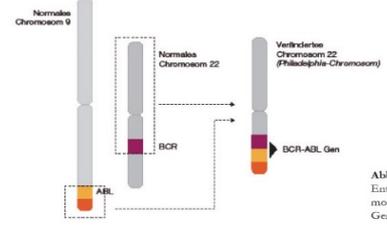


Abbildung: Einweisung des Philadelphia-Chromosoms mit dem CML-typischen Gen BCR-ABL (vgl. Glossar)

Behandlung der CML mit Tyrosinkinase-Inhibitoren

Eine Therapieoption der CML ist die Behandlung mit einem sogenannten **Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)**. Da diese Medikamente die CML langfristig unterdrücken aber höchst wahrscheinlich nicht heilen können, ist ihre Einnahme derzeit als Dauertherapie angelegt. Viele Patienten erreichen nach einer gewissen Therapiedauer einen stabilen Zustand mit einer minimalen Resterkankung. Ein für die **Behandlung Ihrer Erkrankung zugelassener TKI ist Nilotinib** (Handelsname: Tasigna®). Er wird als Tablette oral (über den Mund) verabreicht.

Interferone als Zusatz-Wirkstoff in der Behandlung der CML

Interferone sind Eiweiße, die im Blut vorkommende Abwehrzellen stimulieren (T-Lymphozyten) und zugleich die gesteigerte Teilungsaktivität von Tumorzellen hemmen. Interferon alpha-Präparate sind für die Behandlung der CML seit langem zugelassen. Interferon in einer spezifischen Aufbereitung („pegyliertes Interferon alpha“) wird seit mehreren Jahren in der Behandlung der chronischen Hepatitis B- und der akuten und chronischen Hepatitis C-Infektion eingesetzt, für deren Behandlung es auch zugelassen ist. Auch in der Krebsterapie werden diese Wirkstoffe bereits verwendet, allerdings sind sie aktuell in der Behandlung Ihrer Erkrankung (CML) noch in der Erprobung. Was bedeutet, dass sie noch nicht zugelassen sind. Das in der vorliegenden Studie verwendete Interferon in seiner spezifischen Aufbereitung (pegyliertes Interferon alpha, Handelsname: PegIntron®) wird einmal pro Woche unter die Haut gespritzt (subkutan).

Nilotinib - ein zugelassener Wirkstoff in der Behandlung der CML.

Interferon ist ein Protein das Abwehrzellen stimuliert und die Teilung von Tumorzellen hemmt

Seite 2 von 20 Patienteninformation und -einwilligung, Version 1.4 vom 30.07.2012 EudraCT-Nr. 2010-024262-22

IMPROVED PATIENT INFORMATION (ICD)



S.3

Die Kombination aus Interferon (Handelsname: PegIntron®) mit einem anderen, für CML zugelassenen TKI (Wirkstoff: Imatinib / Handelsname: Glivec®) wurde bereits in zwei klinischen Studien mit insgesamt 132 Patienten geprüft.

ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN STUDIE

Die **Hauptziele** der vorliegenden **Therapieoptimierungsstudie** sind:

- A die Prüfung der **Wirksamkeit und Verträglichkeit** der Therapie mit **Nilotinib alleine** im Vergleich zur Gabe von **Nilotinib zusammen mit pegyliertem Interferon alpha**
- B die Prüfung der über einen längeren Zeitraum konstanten Therapie (Erhaltungstherapie) von **Nilotinib alleine** im Vergleich zur Gabe von **pegyliertem Interferon alpha alleine**
- C die Prüfung der Möglichkeit, jegliche Therapie nach anhaltend sehr guten Ansprechen abzusetzen

i Der Einfachheit halber wird der Wirkstoff „pegyliertes Interferon alpha“ im folgenden Text mit „Interferon“ abgekürzt.

Begriff Interferon

EINTEILUNG DER PATIENTEN IN GRUPPEN

In der vorliegenden Studie werden **zwei Behandlungen miteinander verglichen**. Hierfür werden die teilnehmenden Patienten in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt.

Gruppe A erhält Nilotinib alleine
Gruppe B erhält Nilotinib zusammen mit Interferon
 In einer späteren Behandlungsphase der klinischen Studie wird das Interferon ohne Nilotinib weiter verwendet

Die Zuteilung in eine der beiden Behandlungsgruppen erfolgt per Zufallsprinzip

Welche Behandlung Sie im Rahmen der klinischen Studie erhalten, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze. Dieses wird Randomisierung genannt. Die Wahrscheinlichkeit für jede der beiden Gruppen beträgt 50%.

STUDIEN START → STUDIEN ENDE

EudraCT-Nr. 2010-024262-22 Patientinformation und -einwilligung Version 1.4 vom 30.07.2012 Seite 3 von 20

S.5

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

START DER STUDIE
Bildung von 2 Behandlungsgruppen durch Zufallsprinzip

Zeitlicher Ablauf der Studie in Monaten

Inhalationstherapie mind. 24 Monate

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

Erhaltungstherapie mind. 24 Monate

Monat 18

→ Gutes molekulares Ansprechen bestätigt
Start der Erhaltungstherapie nach 24 Monaten

Behandlungsfreie Zeit

Monat 24

GRUPPE A
Nilotinib alleine

GRUPPE B
Interferon alleine

→ Start der Erhaltungstherapie
Alle 3 Monate Visite

Behandlungsfreie Zeit

Monat 36

→ Weitere Verbesserung des molekularen Ansprechens über mind. 12 Monate:
Absetzen der Therapie

Behandlungsfreie Zeit

Monat 48

GRUPPE A
Absetzen der Therapie

GRUPPE B
Absetzen der Therapie

→ Im Falle eines molekularen Rückfalls:
Wiederanfang der Therapie

FORTLAUFENDE KONTROLLE der behandlungsfreien Zeit.

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

IMPROVED PATIENT INFORMATION (ICD)

GLOSSAR

Im Rahmen der Studienaufklärung kommt es häufig zur Verwendung von Fachbegriffen und speziellen Formulierungen. Diese haben wir versucht im Text so gut als möglich zu erklären. Nachfolgend finden Sie alle Fachbegriffe nochmals chronologisch geordnet, mit ggf. weiterführender Information, die wir bewusst im vorhergehenden Text weggelassen haben, aber möglicherweise für Sie von Interesse sein könnten.

BCR-ABL	Bei der CML verschmilzt ein Teil des Chromosom 9 (ABL-Gen) bei der Zellteilung fälschlicherweise an einer bestimmten Stelle mit dem Chromosom 22, das BCR-Gen. Das entstehende veränderte Chromosom namens Philadelphia-Chromosom enthält ein neues Gen, das als BCR-ABL bezeichnet wird. BCR-ABL produziert ein Protein (Enzym) das als Tyrosinkinase bezeichnet wird. Dieses Enzym regt die Produktion von abnormen weißen Blutkörperchen durch das Knochenmark an.
CML	Chronische Myeloische Leukämie. Eine Krebserkrankung des blutbildenden Systems.
Ethikkommission	Eine Ethikkommission ist ein Gremium, das ethische und rechtliche Zulässigkeiten im Zusammenhang mit medizinischer Forschung an Probanden klärt.
Interferon	Ist ein Protein oder Glykoprotein, das eine immunstimulierende, vor allem antivirale und antitumorale Wirkung entfaltet. Pegyliertes Interferon alpha ist ein Interferon in einer spezifischen Aufbereitung, das aufgrund einer längeren Halbwertszeit nur einmal pro Woche oder seltener verabreicht werden muss.
Molekulares Ansprechen	Die angewandte Methode zur Messung des molekularen Ansprechens wird Polymerase-Kettenreaktion (PCR) genannt. Diese molekulare Messung ermöglicht den Nachweis geringster Spuren einer Restkrankung der CML. Die Definition „Stabile Restkrankung“ bedeutet, dass weniger als 0,01% der mit Hilfe einer PCR-Analyse untersuchten Gene das CML-typische BCR-ABL-Gen tragen. „MR ^{2k} “ bedeutet die Reduktion der BCR-ABL-Last um Faktor 1.000 (3 Größenordnungen). „MR ^{4k} “ bedeutet die Reduktion der BCR-ABL-Last um Faktor 10.000 (4 Größenordnungen).
Nilotinib	Ein für die Behandlung der CML zugelassener Tyrosinkinase-Inhibitor (Handelsname: Tasigna®), der als Tablette oral (über den Mund) verabreicht wird.
Philadelphia Chromosom	siehe BCR-ABL.
Randomisierung	ist ein Verfahren, bei dem die Versuchspersonen (z. B. teilnehmende Patienten) unter Verwendung eines Zufallsmechanismus unterschiedlichen Gruppen zugeordnet werden.
Resterkrankung	Im Rahmen einer TKI-Dauertherapie ist es möglich einen stabilen Erkrankungsstatus zu erreichen. Unter minimaler stabiler Resterkrankung versteht man die unter Dauertherapie verbliebenen Tumor-Restzellen auf sehr niedrigem Niveau, die sich im weiteren Therapieverlauf nicht vermehren.
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sind Medikamente, die zur Behandlung der CML verwendet werden. Sie blockieren in den Krebszellen das Enzym, das für die Fehlfunktion der Zelle verantwortlich ist. TKIs sind sehr zielgerichtet und setzen direkt an der Krebszelle an. Daher sind Sie im Vergleich zu anderen Krebsmedikamenten relativ nebenwirkungsarm.
T-Lymphozyten	Gruppe weißer Blutzellen, die der Immunabwehr dienen.

Seite 16 von 20

Patienteninformation und -einwilligung, Version 1.4 vom 30.07.2012

EudraCT-Nr. 2010-024262-22

S.8

NEBENWIRKUNGEN DER PRÜFMEDIKAMENTE

Die Behandlung von Nilotinib alleine oder in Kombination mit Interferon, kann zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden der Einzelpräparate umfassen:

NEBENWIRKUNGEN NILOTINIB	
SEHR HÄUFIG (>10%) mehr als 1 Behandelte von 10	Verringerung der Anzahl der Leukozyten (weiße Blutzellen, verhindern Infektionen) und Thrombozyten (Blutplättchen, für Blutgerinnung), Hautausschlag, Juckreiz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit und Muskelschmerzen.
HÄUFIG (1-10%) mehr als 1 Behandelte von 100	Blutarmut, Verringerung des Magnesium- und Phosphatspiegels im Blut, Anstieg der Glukose im Blut, Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der Cholesterin- und Blutfettwerte, Anstieg des Kaliums und des Bilirubinpiegels sowie erhöhte Serumkaliumwerte, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Gelenk- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden, Pankreatitis (Bauchspeicheldrüsenentzündung), Blähungen, Fieber, Verdauungsstörungen, Schlafstörungen, Ödeme, Fieber, Appetitverlust, Kurzatmigkeit, Benommenheit, trockene Haut und Anstieg des Hämoglobinspiegels, Schwindel, Gewichtsverlust, Schmerzen im Bereich der Brust, des Bauchraums, des Rückens und der Gliedmaßen, Muskelkrämpfe, Muskel- und Knochen-schmerzen, allgemeine Schwäche, Nachtschweiß, Depressionen und Angstzustände, Haar-anfall, Hauttrockenheit, Hautrötung, Hautpapillome (Wucherungen auf der Haut), trockene Augen, Augenjucken, Bindehautentzündung, Verminderungen der Verdauungs- und Druck-sensibilität der Haut, Akne, Entzündungen des äußeren Haarbalgs (Follikulitis) und der Haut, Brustenge, Herzrhythmusstörungen (abnormale zeitliche Abfolge der Herzschläge), Atem-beschwerden, Diabetes mellitus, Funktionsstörungen der Leber, häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen.
GELEGENTLICH (0,1-1%) 1 bis 10 Behandelte von 1.000	Lungenentzündung, Harnwegsinfektionen, Magen-Darm-Entzündung, Infektionen der o-beren Atemwege, Bronchitis, Herpes-Virus-Infektionen, Infektion durch einen Pilz (Candida albicans), starke Vermehrung der Thrombozyten (Blutplättchen) und Leukozyten im Blut, Über-/Unterfunktion der Schilddrüse, Wassermangel im Körper, gesteigerter Appetit, Gehir-nblutungen, Migräne, Bewusstseinsverlust, Tremor (unkontrolliertes Zittern der Arme und Beine), Überempfindlichkeit für Berührungseize, Schläftörung, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, Lidsödem (Schwellung der Augenlider), Augenreizung, Herzressen, Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel, Herzgeräusche, blutliche Verfärbungen (Zyano-se), Bluterguss, akut zu niedriger Blutdruck, Lungenödem, Brustfellentzündung, Halsreizung, Teersmäh, Mundfäule, Geschwür im Mund, entzündliche Erkrankung der Speiseröhre, Mund-trockenheit, Leberentzündung, Gelbsucht (Ikterus), Hautschmerzen und -blutungen, Schwellungen im Gesicht, Gelenkschwellungen, Muskelschwäche, Steifheit, schmerzhaft-e Blasenentleerung, verstärkter Handzitter (auch bei Nacht), Schmerzen in der weiblichen Brust, Erektionsstörungen, Brustvergrößerung beim Mann, Grippe-ähnliche Symptome, Schüttel-frost, Gefühl der Körpertemperaturänderung, Gesichtsschödem, Neurophäsenzial („Fresszei-ler“) im Blut, Blutzucker und/oder Phosphor erniedrigt, Blutharnstoff erhöht.
SELTEN 1 bis 10 Behandelte von 10.000	In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von einem Tumor-Lyse-Syndrom bei Patienten berichtet, die mit Nilotinib behandelt wurden. Als Tumor-Lyse-Syndrom bezeichnet man einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand, der bei einem raschen Zerfall von Tumoren auf-treten kann.
WECHSELWIRKUNGEN VON NILOTINIB	
Andere Medikamente können die Wirkung von Nilotinib beeinflussen und damit zu einer Veränderung der beobachteten Neben-wirkungen führen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Medikamente die Sie einnehmen, auch wenn es sich nicht um verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.	

Seite 8 von 20

Patienteninformation und -einwilligung, Version 1.4 vom 30.07.2012

EudraCT-Nr. 2010-024262-22

IMPROVED PATIENT INFORMATION (ICD)



- Title with table of contents (major clustering)
- Visually attractive cover (using colours, illustration)
- Short, one-sided summary of the patient information (no alternative for reading the whole document. Supplementary)
- Attractive and clearly arranged layout: Easy-to-read Font (Serif), etc.
- Explaining complex information through visualisation: illustration and visuals for easier and better understanding (e.g. randomization, intake of pill etc.)
- Explaining study process through a visual diagram (timelines, interventions, study groups, etc.)
- Glossary (for further explanation, background information etc.)
- Provide space for personal notes of the patient and possible questions to raise during the discussion with the doctor
- Include section “side effects” at the end of the document (visual separation, different colour, etc.)

CONCLUSION

- The Informed Consent Process is complex, high regulated and affects multiple perspectives and influencing factors
- It is a sensitive weighing up between Information overload and lack of information
- Although a patient-friendly, easy-to-understand Informed Consent Document is highly relevant and necessary, it cannot replace the conversation with the doctor. The personal contact and the possibility to explain and answer questions is irreplaceable
- Future work on optimizing the Informed Consent Process needs always to reflect and include both written information and conversation with the experts

REFERENCES



GCP HAS SUGGESTED SPECIFIC CONTENT TO BE INCLUDED IN THE INFORMED CONSENT DISCUSSION / INFORMED CONSENT FORM AND ANY OTHER INFORMATION TO BE PROVIDED TO SUBJECTS WHO PARTICIPATE IN THE STUDY

For the content list, please refer to:

Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP) – Guidance for Implementation, World Health Organisation

Web: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/GCP/gcp1.pdf

BACKGROUND

The Nuremberg Code: www.hhs.gov/ohrp/archive/nurcode.html
last visit: 28.09.2015

Declaration of Helsinki: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/
last visit: 28.09.2015

IMPROVEMENT OF INFORMED CONSENT

College of Luzern: www.hslu.blz.ch/CAS%20Industriedesgin/HandoutHamburgerl.pdf
last visit: 28.09.2015

Universal Principles of Design, William Lidwell *et al.*, 2003



Thank you!