

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit unserem Newsletter zum Jahresende 2018 informieren wir Sie über klinische Studien des NCT sowie Neues zu regulatorischen Aspekten. Themen sind:

- PMO-1603 TOP-ART, eine Phase-II-Studie zu lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten soliden Neoplasien unabhängig von der histologischen Entität, die in mehreren deutschen Zentren angelaufen ist
- N²M², eine erfolgreiche angelaufene Umbrella-Studie, bei der Glioblastom-Patienten aufgrund molekularer Marker in eine von fünf Substudien eingeschlossen oder – bei Fehlen dieser Marker – in eine von drei weiteren Substudien randomisiert werden
- PERDAM, eine kürzlich gestartete Meta-Studie zur Evaluation messbarer Resterkrankung als Surrogatparameter für Therapieansprechen bei der AML
- TEAM, eine Studie im Einreichungsverfahren, bei der ein innovativer Matched Threshold Crossing-Ansatz für die Fallzahlberechnung eingesetzt wird
- Aktuelles aus dem Themenbereich Gesetze und Verordnungen

Neuigkeiten finden Sie immer auch auf [unserer Homepage](#).

Haben Sie eine Studienidee, Fragen zu Leistungen der NCT Studienzentrale oder dem Inhalt dieses Newsletters?

Sprechen Sie uns gern an!

Eine anregende Lektüre wünscht

Ihre NCT Studienzentrale

Ihr Partner für klinische Studien am NCT und DKFZ

**Klinische Studien****PMO-1603 TOP-ART (EudraCT 2017-001755-31)
Patientenrekrutierung eröffnet**

Die PMO-1603 TOP-ART-Studie ist in den letzten Wochen in 3 von bisher 11 deutschen Zentren aktiviert worden. Diese randomisierte, offene, multizentrische Phase II-Studie ist Teil des am NCT aufgelegten „Program for Precision Medicine in Oncology (PMO)“, das von Prof. Richard Schlenk und Prof. Stefan Fröhling betreut wird und in dessen Rahmen bereits mehrere Studien aufgelegt wurden.

Die NCT Studienzentrale führt in dieser Studie Projektmanagement, Datenmanagement und Biometrie durch. Darüber hinaus koordiniert sie extern eingebundene Dienstleister (z.B. Apotheke, Pharmakovigilanz, Monitoring).

Die teilnehmenden Prüfzentren sind Teil des DTKK. Die Studie wird finanziell unter anderem unterstützt durch die Pharmafirmen Astra Zeneca und PharmaMar, welche zudem die Prüfpräparate bereitstellen.

In der TOP-ART-Studie werden die Wirkstoffe Olaparib und Trabectedin untersucht, wobei man sich durch die Kombination synergistische Wirkungen erhofft. Diesem experimentellen Arm steht eine Therapie gemäß aktuellen onkologischen Therapieleitlinien gegenüber. Insgesamt sollen 102 Patienten mit lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten soliden Neoplasien unabhängig von der histologischen Entität eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist die Rate an kontrollierten Tumorerkrankungen nach 16 Wochen.

N²M² Studie (EudraCT No. 2015-002752-27) erfolgreich gestartet

NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik Heidelberg
Deutsche Krebshilfe



DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Universitätsklinikum Heidelberg

Die N²M² (NCT Neuro Master Match) Studie der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA-20) ist eine Studie für Hirntumorpatienten mit einem innovativen Umbrella-Design. Die NCT-Studienzentrale betreut diese Studie von der Antragstellung, der Design- und Finanzplanung und der Vertragsgestaltung an mit Projektmanagement, Datenmanagement und Biometrie bis hin zur Berichterstellung und Publikation.

In der N²M² Studie werden Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom und nicht-methyliertem MGMT-Promotor mithilfe globaler Methylierungsanalysen, Panel- und Exomsequenzierung und Expressionsanalysen sowie den korrespondierenden etablierten Bestätigungsverfahren einer von fünf Sub-Studien zugeordnet. Bei Fehlen charakteristischer Veränderungen werden die Patienten in eine der weiteren drei Substudien einschließlich des Standardarms (mit Temozolomid) randomisiert.

Als Beleg insbesondere für die zeitliche Machbarkeit hat das Studienteam im vergangenen Jahr den studienanalogen Prozess bei über 40 Geweben von Patienten getestet (Pfaff, Kessler et al. Neuro Oncol 2018¹). Den Patienten wird dadurch - basierend auf aktuellen molekularen Informationen aus dem unmittelbar vor der Studie entnommenen Gewebe - eine individualisierte Therapie in Kombination mit einer Bestrahlung ohne die parallele Standardchemotherapie ermöglicht.

Im Mai 2018 wurde N²M² in Heidelberg initiiert. Weitere Studienzentren folgten. Insgesamt nehmen 13 neuroonkologische Zentren deutschlandweit an der Studie teil. Es konnten bereits 25 Patienten in die Screening-Phase eingeschlossen werden. Das Studienkonzept ist ganz aktuell publiziert (Wick et al. Neuro Oncol 2018²).

1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29165638>

2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30277538>

PERDAM (ClinicalTrials.gov Identifier NCT03549351) – Meta-Studie zur Evaluation messbarer Resterkrankung als Surrogatparameter für Therapieansprechen bei der AML gestartet

Die Standardtherapie für Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) ist seit Jahren weitgehend unverändert und die Prognose ist nach wie vor ungünstig, insbesondere bei älteren Patienten. Zur Bestimmung des Risikoprofils nach einer durch Induktionstherapie erreichten CR wird neben den bereits etablierten genetischen Markern zunehmend die "messbare Resterkrankung" (MRD) als prognostischer Faktor berücksichtigt. Wenn dieser früh bestimmbare Biomarker-Endpunkt an Stelle später Überlebensendpunkte einsetzbar wäre, könnten aussichtsreiche neue Therapeutika rascher zur Anwendung gelangen.

In der PERDAM -Studie soll evaluiert werden, ob die während der Therapie gemessenen MRD-Werte mit dem Gesamtüberleben zusammenhängen und so als frühe Surrogatparameter verwendet werden können. Dazu wird im Rahmen mehrerer anderer randomisierter Studien an mehr als 1.000 Patienten mittels Multiparameter-Durchflusszytometrie die MRD bestimmt (nach Induktionstherapie und nach Abschluss der Konsolidierungstherapie). Die Messungen werden in den Referenzlaboren in Heidelberg und Dresden durchgeführt. Patienten mit AML, die an einer randomisierten Studie der **Study Alliance Leukemia (SAL)** sowie dem **HEidelberg LEukemia NEtwork** teilnehmen, können in PERDAM eingeschlossen werden.

TEAM (EudraCT 2017-005158-12): Innovativer Matching-Ansatz für Fallzahlberechnung im Einreichungsverfahren

Eine weitere Studie zur Akuten Myeloischen Leukämie, die TEAM-Studie, wird zur Zeit von der NCT-Studienzentrale durch die Planungs- und Einreichungsphase begleitet.

In dieser multizentrischen Phase II Studie wird die Wirksamkeit von Kombination von hochdosiertem Cytarabin, Gemtuzumab Ozogamicin (GA) und dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib (B) im Vergleich zu historischen Kontrollen untersucht.

Mit Hilfe des Matched Threshold Crossing-Ansatzes¹ werden die ca. 50 Studienpatienten, die einen Zyklus Kombinationstherapie mit Gemtuzumab Ozogamicin, Cytarabin und Bortezomib erhalten, mit historischen Kontrollen verglichen. Die Daten dieser Kontrollen werden aus zwei großen Metaanalysen gezogen und über das Alter und

Kontakt: newsletter.studienzentrale@nct-heidelberg.de, Tel.: 06221 / 56 6294, INF 130.3, 69120 Heidelberg
<http://www.nct-heidelberg.de/forschung/nct-core-services/nct-trial-center.html>



NATIONALES ZENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik Heidelberg
Deutsche Krebshilfe



DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Universitätsklinikum Heidelberg

mehrere molekulargenetische Faktoren gematcht und bezüglich des Therapieansprechens (CR / CRi) verglichen. Falls die Ergebnisse erfolgversprechend sind, ist eine randomisierte Phase III Studie intendiert.

Im Rahmen des Einreichungsverfahrens fand eine Inspektion durch das BfArM statt, bei der auch die NCT-Studienzentrale begangen wurde. In diesem Zusammenhang konnten die bisher gesammelten Erfahrungen mit dem Risk Based Quality Management (RBQM) neu eingeordnet werden.

¹ [Relapsed/refractory acute myeloid leukemia: any progress? Schlenk et al., Curr Opin Oncol. 2017 Nov;29\(6\):467-473. doi: 10.1097/CCO.0000000000000404. Review.](#)

Publikationen

A phase I trial investigating the Aurora B kinase inhibitor BI 811283 in combination with cytarabine in patients with acute myeloid leukaemia. Döhner et al., Br J Haematol. 2018 Nov 19. doi: 10.1111 / bjh.15563. [Epub ahead of print]

Cohort Profile: the EPI-CT study: A European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from paediatric CT. Bernier et al., Int J Epidemiol. 2018 Nov 2. doi: 10.1093 / ije / dyy231. [Epub ahead of print]

Phase I / II study on cytarabine and idarubicin combined with escalating doses of clofarabine in newly diagnosed patients with acute myeloid leukaemia and high risk for induction failure (AML5G 17-10 CIARA trial). Krauter et al. Br J Haematol. 2018 Oct;183(2):235-241. doi: 10.1111 / bjh.15546.

Improving consolidation therapy in acute myeloid leukemia - a tough nut to crack. Schlenk RF, Jaramillo S, Müller-Tidow C., Haematologica. 2018

Oct;103(10):1579-1581. doi: 10.3324 / haematol.2018.200485

Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. Thol et al., Blood. 2018 Oct 18;132(16):1703-1713. doi: 10.1182 / blood-2018-02-829911. Epub 2018 Sep 6.

A Face-Aging App for Smoking Cessation in a Waiting Room Setting: Pilot Study in an HIV Outpatient Clinic. Brinker et al., J Med Internet Res. 2018 Aug 15;20(8):e10976. doi: 10.2196 / 10976

Midostaurin: A Multiple Tyrosine Kinases Inhibitor in Acute Myeloid Leukemia and Systemic Mastocytosis. Schlenk RF, Kayser S., Recent Results Cancer Res. 2018;212:199-214. doi: 10.1007 / 978-3-319-91439-8_10.

Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia-results of the AML5G 11-08 trial. Paschka et al, Leukemia. 2018 Jul;32(7):1621-1630.

Phase I dose-escalation trial investigating volasertib as monotherapy or in combination with cytarabine in patients with relapsed / refractory acute myeloid leukaemia. Ottmann et al., Br J Haematol. 2018 Jun 8. doi: 10.1111 / bjh.15204. [Epub ahead of print]

Management of patients with acute promyelocytic leukemia. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U., Leukemia. 2018 Jun;32(6):1277-1294

What's new in consolidation therapy in AML? Schlenk RF, Müller-Tidow C, Seminars in Hematology. In Press, Corrected Proof, Available online 29 August 2018

Midostaurin added to chemotherapy and continued single agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. Schlenk RF, et al. Blood accepted

Regularien

Erfahrungsbericht zum GCP Addendum

Seit 14.06.2017 ist das Integrierte Addendum zu ICH-GCP (R2)¹ in der EU verbindlich umzusetzen. Mittlerweile liegen erste Erfahrungen mit den erweiterten Anforderungen vor. Die Umsetzung des risiko-basierten Qualitätsmanagements (RBQM)

für Sponsor und Studie hat hierbei die größten Auswirkungen auf die Planung und Durchführung klinischer Arzneimittel-Prüfungen. Die in Kapitel 5.0 gelisteten Anforderungen beginnen in der praktischen Umsetzung bei der Planung einer klinischen Prüfung und ziehen sich durch alle Phasen bis zur Auswertung. Sie erfordern eine engere

Kontakt: newsletter.studienzentrale@nct-heidelberg.de, Tel.: 06221 / 56 6294, INF 130.3, 69120 Heidelberg
<http://www.nct-heidelberg.de/forschung/nct-core-services/nct-trial-center.html>



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik Heidelberg
Deutsche Krebsstiftung



DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Interaktion aller Beteiligten als bisher. Die NCT Studienzentrale arbeitet intensiv an der Anpassung und Vorbereitung von Prozessen und der Etablierung eines risikobasierten und EDV-gestützten Qualitätsmanagements für den gesamten Lebenszyklus von Studien.

Mittlerweile liegen auch erste Erfahrung aus BfArM Inspektionen im Antragsverfahren vor, die seit kurzen regelhaft (auch bereits am Universitätsklinikum Heidelberg) durchgeführt werden. Entsprechende Tagungsbeiträge von Inspektoren stützen die erlebten Inspektionsanforderungen: Risk Assessment, abgestimmte Risiko-Indikatoren, deren Controlling und ein laufend gelebter Risiko-Management-Plan incl. möglicher CAPAs² sowie das Zusammenspiel aller Beteiligten werden intensiv hinterfragt. Dies erfordert gut aufeinander abgestimmte Prozesse mit entsprechenden SOPs und einem klaren Responsibility Split, einen Kommunikationsplan und schlussendlich neue Tools im Datenmanagement für ein Centralized Monitoring. Nicht alles davon ist neu, erfordert nun jedoch ein strukturiertes, dokumentiertes Vorgehen. Dennoch sprechen einzelne Vortragenden von weitreichenden Veränderungen für die Durchführung klinischer Prüfungen. Ziel von RBQM ist es insgesamt, nicht erst auf Schwierigkeiten zu reagieren, wenn

sie auftreten. Statt dessen sollen potentielle Fehlerquellen frühzeitig erkannt, Risiken vermieden und kritische Prozesse engmaschig kontrolliert werden.

¹https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_11_09.pdf

² Corrective And Preventive Actions

Modernisierung des Strahlenschutzrechts

Der Bundesrat hat in seiner Sitzung vom 19.10.2018 die Verordnung zur Modernisierung des Strahlenschutzrechts¹ beschlossen, mit der sowohl das Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) als auch die Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) geändert werden. Die neue Verordnung betrifft vor allem den Arbeitsschutz und den medizinischen Strahlenschutz und zielt darauf ab, die Praktikabilität für die Anwenderinnen und Anwender zu erhöhen. Der überwiegende Teil der Verordnung soll zum 31. Dezember 2018 in Kraft treten.

¹ [https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2018/0401-0500/423-18\(B\).pdf?__blob=publicationFile&v=1](https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2018/0401-0500/423-18(B).pdf?__blob=publicationFile&v=1)

Kontakt: newsletter.studienzentrale@nct-heidelberg.de, Tel.: 06221 / 56 6294, INF 130.3, 69120 Heidelberg
<http://www.nct-heidelberg.de/forschung/nct-core-services/nct-trial-center.html>



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik Heidelberg
Deutsche Krebshilfe



DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



UniversitätsKlinikum Heidelberg