

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit diesem Newsletter möchten wir Sie über klinische Studien des NCT sowie Neues zu regulatorischen Aspekten informieren. Themen sind:

- das INFORM-Register zur molekularen Charakterisierung kindlicher Malignome,
- klinische Studien, die im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) bzw. des Proof-of-Concept-Programms des NCT (NCT 3.0) durchgeführt werden sowie
- Updates der Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP) und dem EU Clinical Trial Portal.

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

Die NCT Studienzentrale unterstützt klinische Studien mit Arzneimitteln und Medizinprodukten indem sie studienbezogene Aufgaben des Sponsors übernimmt, insbesondere Projektmanagement, Datenmanagement und Biometrie.

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

### INFORM-Register ist "international" geworden

INFORM ist ein Programm für Kinder mit Rückfall oder Progress einer Krebserkrankung, für die bisher kein etabliertes Behandlungskonzept zur Verfügung steht. Tumorproben werden mit modernsten molekulargenetischen Methoden analysiert und die gefundenen Veränderungen werden für jeden einzelnen Patienten von einem Expertengremium nach klinischer Relevanz klassifiziert.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgt deutlich schneller als erwartet (Abb. 1): Seit Anfang 2015 wurden schon fast 400 Kinder bzw. junge Erwachsene aus 48 Zentren innerhalb der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) aus Deutschland registriert, dokumentiert und analysiert. Seit Juni 2016 wurden zudem fast 90 Patienten aus sieben weiteren Ländern (Abb. 1 und 2) in der webbasierten Datenbank MARVIN registriert und dokumentiert. Drei weitere Länder befinden sich aktuell in der Vorbereitung, um in naher Zukunft auch an INFORM teilzunehmen (Abb. 2). Das Datenmanagement der NCT Studienzentrale fungiert als Helpdesk für die nationalen und

internationalen Nutzer, ist verantwortlich für die Aktualität und Vollständigkeit der Datenbank und erstellt Datenanalysen.

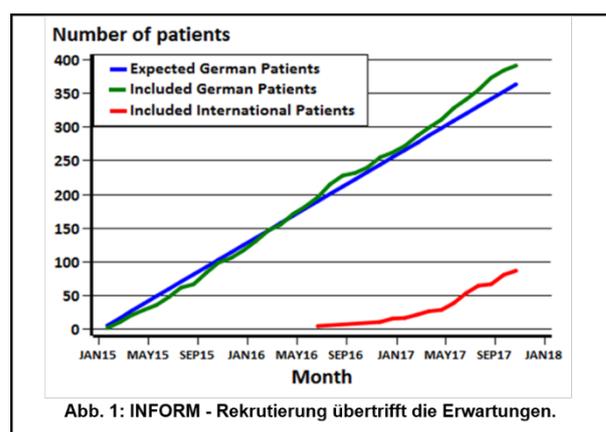
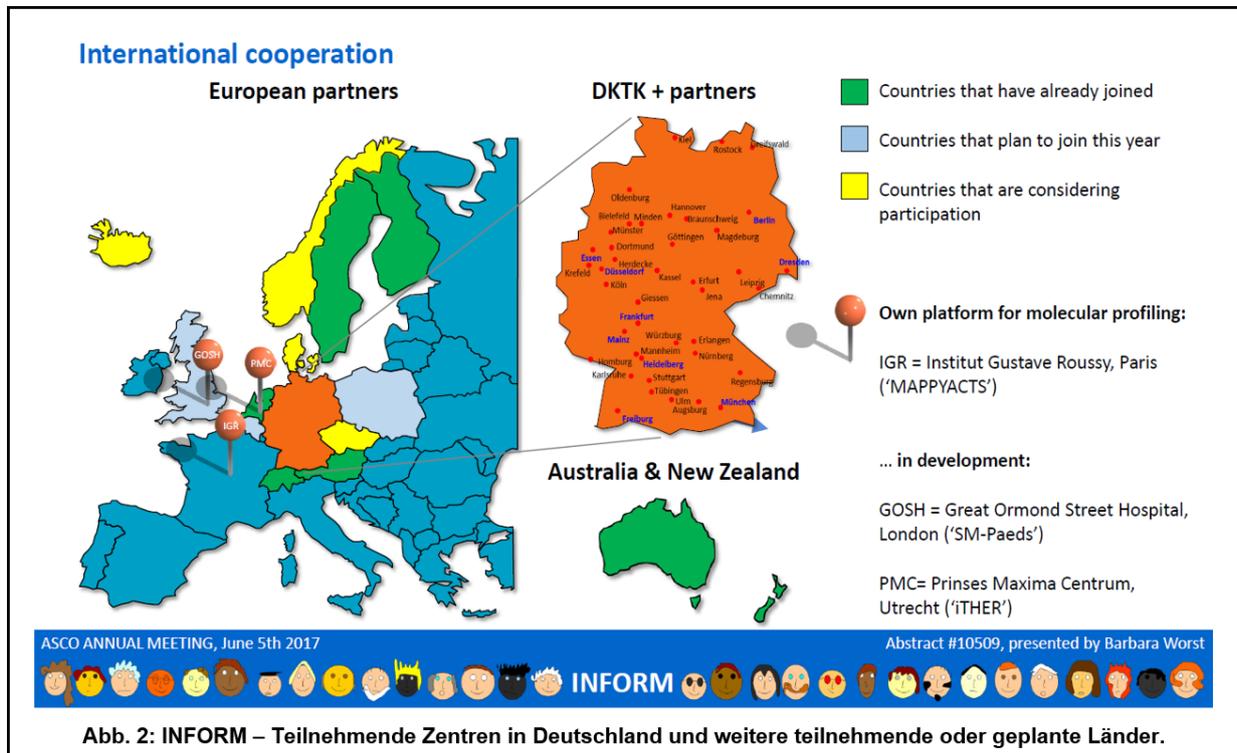


Abb. 1: INFORM - Rekrutierung übertrifft die Erwartungen.

Detaillierte Informationen zum INFORM-Register und seinem aktuellen Stand finden Sie auf den Internetseiten von [INFORM](#) bzw. der [NCT Studienzentrale](#).



## NOA-16: Klinische Phase erfolgreich abgeschlossen

NOA-16 ist eine First-in-Human-Studie zur Sicherheit und Immunogenität einer IDH1-Peptidvakzine bei Grad III-IV, *IDH1*R132H-mutierten Gliomen. Studienleiter ist Prof. Platten (DKFZ und Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim). NOA-16 wird durch das DKTK und Proof-of-Concept-Programm des NCT finanziell gefördert.

Die Studie wurde im Juni 2015 initiiert; im September 2017 war die Nachbeobachtung des letzten Patienten abgeschlossen – ein Jahr früher als erwartet. Die Rekrutierung und Behandlung der Patienten erfolgte in sieben Prüfzentren, die alle Mitglieder des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) sind.

Aktuell finalisiert das Datenmanagement der NCT Studienzentrale die Dateneingabe in die zentrale Studiendatenbank, generiert Queries und führt Plausibilitätsprüfungen der Daten durch. Die statistische Analyse ist bereits in Vorbereitung. Ergebnisse werden im Frühjahr 2018 erwartet.

In der NOA-16-Studie wurde 33 Patienten eine IDH1-Peptidvakzine subkutan appliziert, die ein

20mer-Peptid inklusive der R132H-Mutation enthält. Acht Dosen der Vakzine wurden nach Radiotherapie und/oder parallel zur Temozolomid-Chemotherapie über sechs Monate verabreicht.

Die NCT Studienzentrale ist verantwortlich für das Projekt- und Datenmanagement sowie die Biometrie der Studie. Die GMP-Herstellung der Peptidvakzine erfolgte im Universitätsklinikum Heidelberg.

Details finden Sie unter [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) bzw. in [CTIS](http://CTIS).

## Weitere DKTK-Studien befinden sich aktuell in der finalen Planungsphase oder bereits im Genehmigungsprozess

In der Studie **AMPLIFY-NEOVAC** wird eine IDH1-Peptidvakzine in Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor Avelumab untersucht.

Die Umbrella-Studie **N<sup>2</sup>M<sup>2</sup>** (NCT Neuro Master Match), in der Glioblastom-Patienten basierend auf DNA- und RNA-Sequenzierung spezifischen Substudien zugeordnet werden, wurde kürzlich vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt.

**PMO-1601** ist eine Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit des Small-Molecule-CDK4/6-Inhibitors Palbociclib an Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Chordom untersucht. Die Studie startet voraussichtlich im Dezember 2017 mit der Rekrutierung.

### NCT-PMO-1603/TOP-ART

NCT-PMO-1603/TOP-ART ist eine Phase-II-Studie, die auf dem DKTK/NCT-MASTER-Protokoll mit DNA- und RNA- Sequenzierung aufbaut. Die Studie befindet sich in der finalen Vorbereitung für die Einreichung bei Ethikkommissionen und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

In die Studie können Patienten mit lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten soliden Organtumoren unabhängig von der histologischen Entität bei molekular-genetisch nachgewiesenen

Störungen in der DNA-Reparatur (HRR) eingeschlossen werden.

Ziel der Studie ist, die Abhängigkeit von HRR-defizienten Tumoren vom PARP-Reparaturweg therapeutisch zu nutzen. Von der zeitgleichen Behandlung mit Trabectedin und Olaparib wird die Induktion synergistischer antitumorale Effekte erwartet. Im Vergleichsarm wird nach Physician's Choice mit der Möglichkeit des Cross overs behandelt.

Das Pre-Screening erfolgt mittels Next Generation Sequencing im Rahmen des NCT-MASTER-Programms. Selektiert werden Tumore mit Alterationen (BRCAness) im DNA-Reparaturweg (u.a. *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2*). Es wird eine Kombinationstherapie mit wiederholten Zyklen von drei Wochen mit Trabectedin und Olaparib durchgeführt. Der primäre Endpunkt ist die Rate an kontrollierten Tumorerkrankungen gemäß RECIST in Woche 16.

## Publikationen

### MASTER

Horak P, Klink B, Heining C, Groeschel S, Hutter B, Froehlich M, Uhrig S, Huebschmann D, Schlesner M, Eils R, Richter D, Pfuete K, Georg C, Meissburger B, Wolf S, Schulz A, Penzel R, Herpel E, Kirchner M, Lier A, Endris V, Singer S, Schirmacher P, Weichert W, Stenzinger A, **Schlenk RF**, Schroeck E, Brors B, von Kalle C, Glimm H, Froehling S: [Precision oncology based on omics data: The NCT Heidelberg experience](#). International Journal of Cancer 141 (5), 877-886, 2017.

### Akute myeloische Leukämie

**Schlenk RF**, Frech P, Weber D, Brossart P, Horst HA, Kraemer D, Held G, Ringhoffer M, Burchardt A, Kobbe G, Götze K, Nachbaur D, Fischer T, Lübbert M, Salih HR, Salwender H, Wulf G, Koller E, Wattad M, Fiedler W, Kremers S, Kirchen H, Hertenstein B, Paschka P, Gaidzik VI, Teleanu V, Heuser M, Thol F, Döhner K, Krauter J, Ganser A, Döhner H: [Impact of pretreatment characteristics and salvage strategy on outcome in patients with relapsed acute myeloid leukemia](#). Leukemia 31 (5), 1217-1220, 2017.

Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, Bentz M, Salih HR, Held G, Kohne CH, Gotze K, Lubbert M, Kundgen A, Brossart P, Wattad M, Salwender H, Hertenstein B, Nachbaur D, Wulf G, Horst HA, Kirchen H, Fiedler W, Raghavachar A, Russ G, Kremers S, Koller E, Runde V, Heil G, Weber D, Goehring G, Doehner K, Ganser A, Doehner H, **Schlenk RF**: [Condensed versus](#)

[standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia](#). Blood Cancer Journal 7 (5), e564, 2017.

Wattad M, Weber D, Döhner K, Krauter J, Gaidzik VI, Paschka P, Heuser M, Thol F, Kindler T, Lübbert M, Salih HR, Kundgen A, Horst HA, Brossart P, Götze K, Nachbaur D, Köhne CH, Ringhoffer M, Wulf G, Held G, Salwender H, Benner A, Ganser A, Döhner H, **Schlenk RF**: [Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure](#). Leukemia 31 (6), 1306-1313, 2017.

Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lubbert M, Fiedler W, Kindler T, Krauter J, Brossart P, Kundgen A, Salih HR, Westermann J, Wulf G, Hertenstein B, Wattad M, Gotze K, Kraemer D, Heinicke T, Girschikofsky M, Derigs HG, Horst HA, Rudolph C, Heuser M, Gohring G, Teleanu V, Bullinger L, Thol F, Gaidzik VI, Paschka P, Döhner K, Ganser A, Döhner H, **Schlenk RF**, German-Austrian AML Study Group (AMLSSG): [Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study \(AMLSSG Bio\)](#). Annals of Hematology 2017.

Kayser S, Levis MJ, **Schlenk RF**: [Midostaurin treatment in FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis](#). Expert Review of Clinical Pharmacology 10 (11), 1177-1189, 2017.

**Schlenk RF, Mueller-Tidow C, Benner A, Kieser M:** [Relapsed/refractory acute myeloid leukemia: any progress?](#) Current Opinion in Oncology 29 (6), 467-473, 2017.

**Schlenk RF, Krauter J, Raffoux E, Kreuzer KA, Schaich M, Noens L, Pabst T, Vusirikala M, Bouscary D, Spencer A, Candoni A, Sierra Gil J, Berkowitz N, Weber HJ, Ottmann O:** [Panobinostat monotherapy and combination therapy in patients with acute myeloid leukemia, results from two clinical trials.](#) Haematologica 2017.

Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, Norsworthy K, Gonzales P, Hills RK, Baer MR, Racil Z, Mayer J, Novak J, Zak P, Sztokowski T, Grimwade D, Russell NH, Walter RB, Estey EH, Westermann J, Gerner M, Benner A, Kraemer A, Smith BD, Burnett AK, Thiede C, Rollig C, Ho AD, Ehninger G, **Schlenk RF**, Tallman MS, Levis MJ, Platzbecker U: [Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide.](#) Leukemia 31 (11), 2347-2354, 2017.

### Myelofibrose

**Schlenk, RF, F Stegelmann, A Reiter, E Jost, N Gattermann, H Hebart, C Waller, A Hochhaus, U Platzbecker, P Schafhausen, IW Blau, W Verbeek, FH Heidel, M Werner, H Kreipe, V Teleanu, Benner, A, H Döhner, M Grieshammer, K Döhner:** [Pomalidomide in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis.](#) Leukemia 31 (4), 889-895, 2017.

### Neuropathie

Schönsteiner SS, Bauder Mißbach H, Benner A, Mack S, Hamel T, Orth M, Landwehrmeyer B, Süßmuth SD, Geitner C, Mayer-Steinacker R, Riestler A, Prokein A, Erhardt E, Kunecki J, Eisenschink AM, Rawer R, Döhner H, Kirchner E, **Schlenk RF:** [A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises.](#) Experimental Hematology and Oncology 6 (5), 1-11, 2017.

## Regularien

**GCP-Guideline verpflichtet zum Risiko- und risikobasiertem Qualitätsmanagement**

[Die Revision R2 der Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis \(ICH-GCP\)](#) verpflichtet den Sponsor, und damit den Studienleiter, zum dokumentierten Risikomanagement und risikobasiertem Qualitätsmanagement.

Die NCT Studienzentrale hat hierzu bereits anhand der derzeit in Planung oder in Genehmigung befindlichen Studien Erfahrungen gesammelt. Zudem erarbeitet die NCT Studienzentrale zusammen mit Kollegen aus dem DKFZ und dem KKS Heidelberg Prozesse und Vorlagen um die umfangreichen Anforderungen standardisiert zu adressieren.

**EU Clinical Trial Portal erst 2019 verfügbar**

Die [EU Verordnung 536/2014 zu klinischen Studien](#) regelt EU-weit die Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen. Die Verordnung ist bereits in Kraft und findet Anwendung, sobald das elektronische EU-Portal zur Verfügung steht. Nach neuesten Angaben der EMA (European Medicines Agency) wird dies erst in der zweiten Jahreshälfte 2019 der Fall sein.

**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