

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit unserem Sommer-Newsletter 2020 informieren wir Sie über klinische Studien des NCT sowie Neues zu regulatorischen Aspekten. Themen sind:

- DERANO/HPV-Registerstudie
- COGNITION-GUIDE, eine Phase II Umbrella Studie
- RECOVER Studie, eine randomisierte offene Phase-II klinische Studie
- 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****DERANO/HPV-Registerstudie****Decitabin-Behandlung bei Patienten mit HPV-induzierten Anogenital- und Kopf-Hals-Karzinomen nach Radiotherapie oder als neue Late Salvage Therapie**

Die offene, monozentrische, Phase I klinische Prüfung DERANO (Decitabine Treatment in HPV-Induced Anogenital and Head and Neck Cancer Patients after Radiotherapy or as Novel Late Salvage), hat im Oktober 2019 mit der Patientenrekrutierung begonnen. Die Studie soll die Sicherheit und Verträglichkeit des DNA Methyltransferase-Inhibitors Decitabin in Patienten mit HPV-induzierten Anogenital- und Kopf-Hals-Karzinomen in zwei Patientenstrata untersuchen. In Stratum 1 können Patienten, die bereits eine definitive Radiochemotherapie im Rahmen der Standard-Therapie erhalten haben und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen Krankheitsrückfall besteht, eingeschlossen werden. Patienten mit nicht kurativ behandelbarer und progredienter Erkrankung, die alle national zugelassenen systemischen Standard-Therapien erhalten haben, können in Stratum 2 behandelt werden (late salvage).

Insgesamt sollen 18 Patienten (9 Patienten pro Stratum) über einen Zeitraum von 2 Jahren in die Studie eingeschlossen werden.

Die Dauer der Studie für jeden Patienten wird mit insgesamt 6 Monaten angenommen. Dies umfasst die Behandlung (zwei 28 Tage-Zyklen) sowie einen Nachbeobachtungszeitraum von 4 Monaten.

Die Häufigkeit des Auftretens von Dosis-limitierenden Toxizität (DLT) während der ersten beiden Zyklen der Studien-Behandlung stellt den primären Endpunkt der Studie dar. Darüber hinaus sollen auch die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen (AEs), schweren unerwünschten Ereignissen (SAEs) und Veränderungen von Laborparametern als weitere Sicherheits-Endpunkte ermittelt werden.

Sekundäres Ziel der klinischen Prüfung ist die Evaluation von ersten Hinweisen zur Effektivität der Studienbehandlung.

Um in die DERANO-Studie eingeschlossen werden zu können, muss der Tumor einen positiven HPV (Humanen Papillomvirus)-Status aufweisen. Ein positiver HPV-Status wird bei Nachweis von HPV-DNA und gleichzeitiger immunhistochemischer Überexpression von p16INK4a im Tumorgewebe angenommen. Dieser wird im Vorfeld, z.B. im Rahmen der HPV Registerstudie erhoben, und für den Einschluss in die DERANO-Studie über die Routine-Pathologie bestätigt. Die HPV Registerstudie

hat primär zum Ziel, die Häufigkeit von HPV-verursachten Karzinomen des Anogenitaltrakts und Oropharynx am Universitätsklinikum Heidelberg systematisch zu ermitteln. Es ist geplant insgesamt 400 Patienten in die HPV-Registerstudie einzuschließen.

Patienten, die aus der Registerstudie kommen und die in die DERANO-Studie eingeschlossen werden, werden nach Beendigung der DERANO-Studie idealerweise im Rahmen der Leitlinien-gerechten Tumornachsorgeuntersuchungen im HPV-Register weiterverfolgt, u.a. um Daten zum Gesamt- und progressionsfreien Überleben, sowie zur Lebensqualität zu erheben.

COGNITION-GUIDE

Phase II Umbrella Studie

Implementierung der Präzisions-Onkologie bei frühem Brustkrebs

Am NCT Heidelberg wurden seit dem Jahr 2017 zwei molekulare Diagnostikplattformen (Registerstudien) für Brustkrebspatienten aufgesetzt, welche von Prof. Andreas Schneeweiss, Prof. Peter Lichter und Prof. Richard Schlenk koordiniert werden. Diese haben das Ziel, genom-basierte, zielgerichtete Therapieansätze in den klinischen Alltag zu implementieren und translationale, wissenschaftliche Begleitprogramme zu fördern.

Während die CATCH-Studie auf die fortgeschrittene, metastasierte Erkrankungssituation ausgerichtet ist, zielt COGNITION darauf ab, die Präzisionsmedizin im frühen Erkrankungsstadium in den klinischen Alltag zu integrieren.

Aufgrund der potentiell kurativen Behandlungssituation wird auf ein Patientenkollektiv mit hohem Rückfall-Risiko fokussiert, welches schlecht auf eine neoadjuvante Standardtherapie anspricht, wodurch eine umfassende genomische Charakterisierung des Therapie-resistenten Resttumors möglich wird.

Die COGNITION-GUIDE-Behandlungsstudie ist eng an das COGNITION Diagnostik-Register geknüpft und erlaubt die therapeutische Umsetzung der durch die molekulare Diagnostik erkannten zielgerichteten Therapieansätze innerhalb einer 9-armigen Phase II Studie. Insgesamt ist geplant 240

Patienten in die Umbrella COGNITION-GUIDE-Studie einzuschließen. Der primäre Endpunkt der Studie ist die signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion des Rückfallrisikos und damit die Verbesserung der Heilungschance durch Präzisionsonkologie bei Brustkrebs im frühen Krankheitsstadium.

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

RECOVER

Eine randomisierte offene Phase-II Klinische Studie mit oder ohne Infusion von Plasma von Probanden nach Rekonvaleszenz der SARS-CoV-2-Infektion bei Hochrisikopatienten mit bestätigter schwerer SARS-CoV-2-Krankheit

Eine wirksame Therapie gegen SARS-Cov-2-Infektionen (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ist aktuell nicht verfügbar und stellt weltweit eine große Herausforderung für die Bekämpfung von COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) dar. Verschiedene Therapieansätze werden derzeit untersucht. Neben potenziellen Impfstoffen und Medikamenten, wird auch die Plasmatherapie mit Rekonvaleszenten-Plasma (RKP) von genesenen COVID-19-Patienten als eine mögliche Therapieoption analysiert. Denn eine Senkung der Mortalität durch die Behandlung mit RKP wurde während früheren Epidemien / Pandemien wie die spanischen Grippe, MERS-CoV, Ebola usw. verkündet. Zudem weisen neuere Berichte darauf hin, dass die Behandlung mit Anti-SARS-Cov-2-RKP den Krankheitsverlauf verbessern kann – insbesondere bei Hochrisikopatienten. Dennoch fehlt eine definitive Evidenz hierzu.

Ziel der RECOVER-Studie ist es, die Bedeutung dieses therapeutischen Ansatzes bei vier Gruppen von SARS-CoV-2-infizierten Hochrisikopatienten zu untersuchen: Gruppe 1: Hämatologische oder onkologische Erkrankung mit/ohne Stammzelltransplantation und/oder laufende Krebstherapie (inkl. Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation) innerhalb der letzten 24 Monate; Gruppe 2: Medikamentöse Immunsuppression und nicht in Gruppe 1; Gruppe

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

3: Alter 50-75 Jahre und nicht in Gruppe 1 oder 2 mit mindestens Lymphopenie $< 0.8 \times G/l$ oder D-Dimere $> 1\mu g/mL$ und Gruppe 4: Alter ≥ 75 Jahre und nicht in Gruppe 1 oder 2.

174 Patienten werden an 10 - 15 Prüfzentren in Deutschland eingeschlossen. Die Patienten werden 1:1 in zwei Armen randomisiert und erhalten entweder die verfügbare virale/supportive Therapie (Standardarm), oder das Anti-SARS-Cov-2 RKP zusätzlich zur verfügbaren Standardtherapie (experimenteller Arm). Die Behandlung mit RKP erfolgt an Tag 1 und 2 Post-Randomisierung mit jeweils ca. 240 - 340 ml RKP. Zudem besteht am Tag 10 die Möglichkeit eines Cross-overs vom Standardarm in den experimentellen Arm, bei klinischer Verschlechterung oder keiner Verbesserung.

Die Studie wurde zunächst am 17. April 2020 als monozentrische Studie der lokalen Ethikkommission vorgelegt und innerhalb von zwei Tagen zustimmend bewertet. Die Genehmigung vom PEI erfolgte am 4. Mai 2020. Acht weitere Prüfzentren wurden am 9. Juli 2020 eingereicht, und das Prüfzentrum Inneren Medizin V, am Universitätsklinikum

Heidelberg, wurde am 31. Juli 2020 initiiert. Die Aktivierung ist für August 2020 geplant.

RECOVER wird vom BMBF und dem UKHD mitfinanziert. Leiter der klinischen Prüfung ist Prof. Carsten Müller-Tidow, UKHD, Innere Medizin V: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie.

Regularien

ICH E8 (R1) und ICH E6 (R3) & Eudralex Vol 10 werden an EU CTR angepasst.

Die ICH hat das finale Konzept für Revision 3 der ICH GCP E6 am 18. November veröffentlicht, [E6-R3 Final Concept Paper 2019](#). Bei der vorgeschlagenen Überarbeitung handelt es sich um eine vollständige Neufassung und Neuorganisation der ICH E6(R2)-Leitlinie, der Good Clinical Practice (GCP).

In den zwei Jahrzehnten seit der ersten Erarbeitung von ICH E6 sind klinische Studien in Bezug auf Studiendesign, Technologienutzung, gesammelte Datenmenge und Beteiligung zentraler Prüfeinrichtungen oder anderer Dienstleister komplexer geworden. Die neue Leitlinie wird sich weiterhin auf gute klinische Praxis konzentrieren und sich auf relevante kritische Qualitätsfaktoren beziehen, die denen ähneln, die in der E8(R1)-Revision der allgemeinen Überlegungen für klinische Studien identifiziert wurden.

Der Entwurf der ICH E8(R1) Guideline "General Considerations for Clinical Trials" Mai 2019 Schritt 2b des ICH-Prozesses, <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies>

Seit April 2020 liegen die Kommentare aus der öffentlichen Konsultation des Entwurfs vor. Die Modernisierung der ICH E8 Leitlinie ist der erste Schritt der im Jahr 2017 begonnenen "GCP Renovation".

E6(R2) konzentrierte sich auf einen risikobasierten Ansatz bei der Konzeption und Durchführung klinischer Studien. E6(R3) soll dieses Konzept weiter vorantreiben und die betroffenen Parteien ermutigen, diesen Ansatz zu nutzen. Die vorgeschlagene Neufassung soll spezifischere Diskussionen und eine Verfeinerung der E6-Prinzipien bei verschiedener Studientypen und Datenquellen umfassen und nicht mehr nur klassische prospektive Arzneimittelstudien adressieren sondern z. B. auch Registerstudien.

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

Es gibt neue gemeinsame Empfehlungen des BfArM und des PEI zu Anwendungsbeobachtungen (AWBs) nach § 67 Abs. 6 AMG und zur Anzeige von nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen (NIS/PASS) nach § 63f AMG vom 20. Dezember 2019, [Gemeinsame Empfehlungen](#)

EU CTR 536/2014 wird voraussichtlich (ab Mitte) 2021 zur Anwendung kommen, nachdem Ende 2020 das Audit geplant ist. Siehe EMA Homepage neue Infos zu CTR EMA: Clinical Trial Regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation>

Verweis auf COVID-19 Seiten von

EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Coronavirus SARS-CoV-2.

https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themen-dossiers/Coronavirus/_node.html

Paul-Ehrlich-Institut: Coronavirus SARS-CoV-2

<https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html>

GB verlässt Ende 2020 die EU

Nachdem die Britische Regierung die Frist für eine Verlängerung der Übergangsfrist hat verstreichen lassen, wird GB nun Ende 2020 die EU verlassen, mit oder ohne neuem Abkommen zur Zusammenarbeit mit der EU. Einzelne Studien im NCT sind betroffen, wo D und GB kooperieren

EMA: UK withdrawal from the EU on 31 January 2020.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/uk-withdrawal-eu-31-january-2020>

Anträge auf klinische Prüfung können elektronisch eingereicht werden

Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung können ab sofort elektronisch über das Common European Submission Portal (CESP) eingereicht werden.

Die Einreichung über das CESP ersetzt das Senden eines Antrags in Papierform sowie das Senden von CDs oder DVDs an die Bundesoberbehörden. Alternativ können weiterhin Unterlagen in Papierform und/oder auf einem Datenträger eingereicht werden. In der gegenwärtigen Pandemiesituation bittet das BfArM darum, Änderungsanzeigen, die aufgrund der Pandemie notwendig sind, und deswegen bevorzugt bearbeitet werden, elektronisch über das europäische CESP-Portal einzureichen.

Gültigkeit der Medical Device Regulation (MDR) um ein Jahr verschoben

Am 26. Mai 2020 sollte die Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union verpflichtend angewendet werden. Aufgrund des COVID-19-Ausbruchs hat die Europäische Kommission die Gültigkeit der MDR nun auf den 26. Mai 2021 verschoben.

Auf nationaler Ebene hat der Bundestag das Gesetz zur Anpassung des Medizinprodukterechts an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746 (Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz – MPEUAnpG) am 28. April 2020 beschlossen.

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