

**Liebe Kolleginnen und Kollegen,**

mit unserem Newsletter Juni 2017 informieren wir Sie über Updates zu klinischen Studien des NCT. Themen sind diesmal:

- **REMOTUX**, eine Phase II-Studie mit Cetuximab bei Patienten mit metastasierenden Kolonkarzinom, die erfolgreich abgeschlossen wurde
- **Das Register für Sichelzellerkrankungen** der GPOH
- **Ethik und Recht im Wandel** – 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****REMOTUX-Studie erfolgreich abgeschlossen**

REMOTUX war eine prospektive, open-label, einarmige, monozentrische Phase II Studie zur Behandlung des metastasierenden Kolonkarzinoms mit dem monoklonalen EGFR-Antikörper Cetuximab in Patienten mit KRAS/RAS wildtyp-Genstatus. Die Studie wurde am NCT Heidelberg mit der Unterstützung der NCT Studienzentrale geplant und durchgeführt. Sponsor der Studie war das Universitätsklinikum Heidelberg, geleitet wurde die Studie von Dr. Anne Katrin Berger.

Primäres Untersuchungsziel waren Stoffwechseländerungen des Tumors, die mittels zweier <sup>18</sup>F-FDG PET-CT erfasst wurden, welche die Aufnahme eines Tracers über *standardized uptake values* (SUV) verfolgen. Die erste Messung erfolgte vor Be-

handlungsbeginn, die zweite 14 Tage später im Anschluss an zwei Gaben Cetuximab (Tag 1 und 8). Im weiteren Verlauf der Studie wurden die Patienten mittels des für die Erstlinientherapie des metastasierenden Kolonkarzinoms zugelassenen Folfiri-cetuximab Regimes behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das Ansprechen nach RECIST an Tag 56, gemessen per Routine-CT. Die zu testende Hypothese der Studie war, ob die Messung der relativen Änderung des SUV Wertes einen prädiktiven Nutzen für die Vorhersage des frühen klinischen Ansprechens hat. Sekundäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben, die Ansprechrate, antivaskuläre Effekte von Cetuximab, sowie eine Auswertung der Sicherheitsdaten.

Im Rahmen der Studie wurden zwischen Februar 2011 und November 2014 40 Patienten mit Cetuximab behandelt, gefolgt von einer zweijährigen Nachbeobachtung. Nachdem der letzte Patient diese im Dezember 2016 abgeschlossen hatte, konnte die Auswertung der Studie durch die NCT Studienzentrale durchgeführt werden. Die Studiendatenbank wurde finalisiert und validiert, gefolgt von der statistischen Auswertung. Der finale Studienreport nach ICH GCP E3 wurde Ende April 2017 an die Bundesoberbehörde übermittelt.

Die Studie wurde mit der Unterstützung der Firma Merck KGaA durchgeführt.

-----  
Berger AK, et al. (2012) *BMC Cancer* **12**, 108

### Sichelzellregister nimmt Fahrt bzw. erste Patienten auf

Im Jahr 2016 entschied die Deutschen Kinderkrebsstiftung das Register für Sichelzellerkrankungen finanziell zu fördern. Daraufhin berieten sich Dr. Kunz und Dr. Tagliaferri vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin mit der Studienzentrale des NCTs, wie andere Zentren eingeschlossen

werden könnten und wie man die Arbeiten optimal verteilt.

Dezember 2016 wurden alle Mitglieder der GPOH angeschrieben und um Teilnahme gebeten. Es folgten individuelle Nachverfolgung, Beratung und Verhandlungen mit den interessierten Zentren sowie den Ethikkommissionen. Dank der effizienten Arbeitsteilung und Kommunikation innerhalb des fünfköpfigen, interdisziplinären Projektteams beider Institutionen sowie durch die reibungslose Unterstützung durch das Justizariat konnten innerhalb von nur 4 Monaten 38 Zentren von einer Teilnahme überzeugt werden. Davon sind 9 bereits eingeschlossen und haben die ersten Patienten registriert.

Die Sichelzellanämie ist eine der häufigsten Erbkrankheiten. Wird sie frühzeitig erkannt und entsprechend behandelt, können schwere Komplikationen vermieden werden. Das Sichelzellregister soll eine Evidenzbasis für die Aufnahme der Sichelzellanämie in das Neugeborenencreening schaffen sowie die Epidemiologie der Sichelzellanämie in Deutschland beschreiben.

-----  
<http://www.sichelzellkrankheit.info/>

## Publikationen

### „Zwischen den Welten: Phase 0- oder Nahrungsergänzungsmittel-Studie?“

Zusammen mit Herrn Prof. Platten (Ärztlicher Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Mannheim und Leiter der Klinischen Kooperationsseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie am DKFZ) hat die NCT Studienzentrale einen [Artikel](#) über die Eigenschaften von Phase 0-Studien im Allgemeinen und einer hierzu entwickelten

Studienidee zu einem Nahrungsergänzungsmittel mit anti-tumorale Wirkung, die anfangs scheinbar perfekt die gesetzlichen Vorgaben erfüllte, sich letztendlich jedoch nicht umsetzen ließ.

-----  
Dr. Daniela Schilling, Prof. Dr. Michael Platten, Dr. Andreas Eisenmenger, *pharmazeutische medizin 2016* der DGPharMed, Jahrgang **18**, Heft 3, November

## Regulations

### Ethik und Recht im Wandel

Klinische Studien stützen sich auf eine breite Grundlage an Gesetzen und Leitlinien. Aktuell erleben wir einen intensiven Wandel bei Therapie-Möglichkeiten und Studientypen in der Onkologie, und auch bei den einschlägigen Rechtsnormen. Damit Sie informiert sind stellen wir Ihnen in einem Überblick die wichtigsten Neuerungen vor:

#### 4. AMG-Änderungsgesetz

Das 4. AMGÄndG wurde Ende 2016 verabschiedet und trat am 24.12.2016 bereits in Teilen in Kraft. Die darin enthaltenen Gesetzesänderungen zur klinischen Prüfung sind als nationale Ausführungsvorschriften zu verstehen für die Anwendung der EU-Verordnung 536/2014 (wie bereits berichtet) über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Die EMA gibt derzeit den Herbst 2018 als voraussichtlichen Zeitpunkt des Inkrafttretens der EU-VO 536/2014 an. Parallel treten die meisten der neuen Ausführungsregelungen im AMG ebenfalls im Herbst 2018 in Kraft. Wesentliche Änderungen, die klinische Prüfungen am Menschen betreffen, sind: Vorgaben für die Einbindung der Ethikkommissionen unter das neue EU Genehmigungsverfahren für klinische Arzneimittel-Prüfungen, Registrierungsverfahren für Ethikkommissionen, Verfahrensordnung und Geschäftsverteilungsplan sowie Änderungen für die Verfahren zur Genehmigung und den Voraussetzungen für klinische Prüfungen. Die deutsche GCP-VO wird zu diesem Zeitpunkt, ebenfalls mit einer entsprechenden Übergangszeit, weitestgehend außer Kraft gesetzt werden.

#### Klinische-Prüfung-Verfahrensverordnung - KPVVO

In der Verfahrensordnung (gem. Entwurf vom 22.03.2017) werden die Einzelheiten des

Registrierungsverfahrens für Ethikkommissionen, die Fristen für die Stellungnahmen und Bewertungsberichte der registrierten Ethikkommissionen, die Gebührenanteile für die Stellungnahmen und, die Kriterien für einen Geschäftsverteilungsplan sowie die Vorgaben für das Ersuchen um zusätzliche Informationen beim Sponsor im zukünftigen EU Genehmigungsverfahren nach EU-VO 536/2014 festgelegt werden. Nach Verabschiedung der KPVVO sind die Ethikkommissionen aufgerufen, sich offiziell für das neue EU Verfahren zu registrieren und dann gemeinsam einen Geschäftsverteilungsplan zu erarbeiten, nach dem z.B. ein neuer Studienantrag einer zuständigen Ethikkommission in Deutschland zugeteilt wird.

#### Pilotphase zur EU-VO 536/2014 in Deutschland

Die dt. Bundesoberbehörden und derzeit 33 Ethikkommissionen bieten Sponsoren als eines der ersten EU-Länder seit 01.10.2015 die Möglichkeit, die neuen Fristen und Abläufe in Anlehnung an das Genehmigungsverfahren der EU-VO 536/2014 zu testen, ohne Nachteile bei der Genehmigung klinischer Prüfungen zu haben. Es liegen bereits mehrere abgeschlossene Verfahren vor, deren Ergebnisse ermutigend sind. Die ambitionierten Fristen der EU-VO werden in der Regel sogar unterschritten. Allerdings sind bisher auch eher „einfache“ Fälle eingereicht worden. Es lohnt sich, hier Erfahrungen zu sammeln.

#### Bundeskabinett beschließt neues Strahlenschutzgesetz

Jetzt ist es konkret – der Entwurf des neuen StrlSchG liegt vor und wird zur Abstimmung in Bundestag und Bundesrat eingebracht. Das Gesetz soll noch vor der Bundestagswahl verabschiedet werden. Die neuen Regelungen

**Kontakt:** [newsletter.studienzentrale@nct-heidelberg.de](mailto: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

Forschen für ein Leben ohne Krebs



Universitätsklinikum Heidelberg

betreffen neben der Umsetzung von Vorgaben der neuen Euratom-Richtlinie auch Änderungen, die klinische Studien mit Röntgenstrahlen, ionisierenden Strahlen und Radionukliden betreffen. Der Gesetzesentwurf enthält neue Regelungen, nun mit Fristen- und detaillierteren Verfahrensregelungen, für die Genehmigung sogenannter *Begleitdiagnostik*, wie auch eigenständiger Forschung am Menschen unter diesem Gesetz, sogenanntes *Vollverfahren*. Die bisherigen Regelungen nach StrlSchV und RÖV werden komplett ersetzt werden.

## CIOMS Ethische Leitlinie für klinische Studien

Im Februar 2017 hat das *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS, 1949 gegründet durch WHO und UNESCO), seine seit Jahren diskutierte Revision der aus 2002 stammenden *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans* finalisiert. Das 120-Seiten Dokument hat den Anspruch, die neue Grundlage zu werden für jeden der klinische Studien, Beobachtungsstudien, Epidemiologische Studien oder Biobanking durchführt. Es enthält Kapitel zu allen Aspekten von Studiendesign und -durchführung, Aufklärung und Einwilligung, über Entschädigung für Studienteilnehmer bis hin zur Rolle von Ethikkommissionen.

## Neues Curriculum der Bundesärztekammer für Prüfer

Im Oktober 2016 hat die Bundesärztekammer zusammen mit den Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern sowie dem Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. neue Curriculare Fortbildungsanforderungen für Prüfer/Stellvertreter bzw. Hauptprüfer und Mitglieder einer Prüfgruppe bei klinischen Prüfungen gemäß Arzneimittelgesetz/ Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und Medizinpro-

duktesgesetz beschlossen. Diese sind nun drei-geteilt und legen Vorgaben fest für Grundlagenkurs, Aufbaukurs und Auffrischkurs für den o.g. Personenkreis. Die Ethikkommissionen prüfen die Qualifikation bereits nach diesen Vorgaben. Das KKS Heidelberg hat sein Weiterbildungsangebot entsprechend angepasst. Ärzte, die an klinischen Studien teilnehmen wollen, sollten sich zeitnah über die neuen Anforderungen informieren und rechtzeitig evtl. nötige Schulungen besuchen, um Verzögerungen bei der Studienteilnahme zu vermeiden.

## Fazit

Das alles klingt kompliziert, ist es aber eigentlich nicht. Allerdings sind die Änderungen umfangreich und von daher sicher einschneidend für den gewohnten Alltag. Es lohnt sich, sich frühzeitig auf die Neuerungen einzustellen. Gern informiert die NCT Studienzentrale Sie auch im Detail über die kommenden Änderungen.



Image courtesy of Stuart Miles at FreeDigitalPhotos.net

**Kontakt:** [newsletter.studienzentrale@nct-heidelberg.de](mailto: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>