

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit diesem Newsletter informieren wir Sie über:

- Anwendung von Umbrella- und Basket-Designs in Studien des NCT, insbesondere in
- der akademischen, EU-weiten klinischen Basket-Studie „Basket of Basket“ unter dem Dach von Cancer Core Europe,
- Start der Studie NCT-PMO-1601 für Patienten, die an einem Chordom erkrankt sind,
- Genehmigung der Studie AMPLIFY-NEOVAC, die eine mutationsspezifische Vakzine mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor in Gliom-Patienten kombiniert, sowie
- die erfolgreich abgeschlossene Studie CTLA-4 zu Ipilimumab im metastasierten Melanom;
- zudem stellt sich die KiTZ Clinical Trial Unit (ZIPO) vor und
- wir berichten über Aktuelles zu Regularien: Workshops der Bundesoberbehörden zu adaptiven Studienkonzepten, die EU-Datenschutz-Grundverordnung und der Stand zur EU Clinical Trials Regulation / dem EU Portal.

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

Die Anwendung von Umbrella- und Basket-Designs nimmt auch am NCT Gestalt an

Basierend auf den wissenschaftlichen Fortschritten der vergangenen Jahre in Molekularbiologie und Immunologie und in der Entwicklung neuer, gezielter Therapien finden in den onkologischen Studien des NCT immer häufiger adaptive Studiendesigns Anwendung (siehe auch "Regularien"):

Die Umbrella-Studie **N²M²** (NCT Neuro Master Match), in der Glioblastom-Patienten basierend auf DNA- und RNA-Sequenzierung spezifischen Substudien und damit einer spezifischen

zielgerichteten Therapie zugeordnet werden, steht kurz vor der Initiierung.

Die EU-weite Basket-Studie **INFORM2 NivEnt** für rezidierte Tumorerkrankungen bei Kindern wird aktuell von der KiTZ Clinical Trial Unit (ZIPO, siehe auch „Aktuelles“) für die Genehmigung im zentralen europäischen Genehmigungsverfahren **VHP-Plus** bei Behörden und Ethikkommissionen vorbereitet.

Cancer Core Europe – Basket of Basket

Unter dem Dach von **Cancer Core Europe** (CCE) bereitet das Vall d'Hebron Institute of Oncology

(VHIO) als rechtlicher Sponsor eine EU-weite akademische Basket-Studie vor, an der auch das DKFZ und NCT Heidelberg mit Universitätsklinikum mitwirken: *Basket of Basket - A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study to Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations with Advanced Solid Tumours*. Unterstützt wird das Projekt finanziell und mit Medikation von Roche und den CCE-Partnern bzgl. molekularer Diagnostik, Bioinformatik und Datenmanagement. Die Studie wurde am 29.03.2018 im zentralen europäischen Genehmigungsverfahren ([VHP-Plus](#)) eingereicht. Nach dessen Abschluss stehen voraussichtlich im Juni 2018 die nationalen Genehmigungen und Ethikreinrichtungen an. Details zu CCE, seinen Zielen und Partnern finden Sie auf [dessen Homepage](#).

NCT-PMO-1601 erfolgreich gestartet

Gemäß dem angestrebten Zeitplan startete im Dezember 2017 die Rekrutierung der NCT-PMO-1601 – eine Studie für Patienten, die an einem seltenen Chordom erkrankt sind. Chordome werden zu den Knochentumoren gezählt, obwohl sie nicht aus Knochengewebe stammen. Sie leiten sich aus Resten der Chorda dorsalis her und treten deshalb präferentiell an Schädelbasis und Steißbein an den Enden der Wirbelsäule auf. Als Standardbehandlung gilt die Resektion, Strahlentherapie und alternative Therapieoptionen mit zytostatischer Chemotherapie oder zielgerichteten Ansätzen (Imatinib / Lapatinib), die bisher leider nur zu insgesamt niedrigen Ansprechraten führen. In der Phase-II-Studie NCT-PMO-1601 wird die Wirksamkeit des Small-Molecule-CDK4/6-Inhibitors Palbociclib an Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Chordom untersucht. Diese Studie wird zeigen, ob die Abhängigkeit von Chordomen vom CDK4/6-Retinoblastoma 1 (RB1) Signalweg therapeutisch nutzbar ist. Neben dem NCT in Heidelberg nehmen Essen und Ulm als Zentren an der Studie teil. Es konnten bisher 4 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

AMPLIFY-NEOVAC (NOA-21) ist genehmigt

AMPLIFY-NEOVAC ist eine Studie des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) und der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft

(NOA). Die Studie wurde kürzlich vom Paul-Ehrlich-Institut und der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Initiierung der Prüfzentren und Rekrutierung der Patienten werden innerhalb der nächsten Wochen beginnen.

Diese randomisierte, offene, 3-armige Phase I-Studie untersucht eine mutationspezifische IDH1-Peptidvaccine in Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor Avelumab. Es sollen 48 Patienten mit IDH1R132H-mutiertem Gliom und einem prognostisch ungünstigen molekularen Profil (keine 1p/19q-Kodeletion, Verlust von nukleärem ATRX) eingeschlossen werden, die nach einer Radio- und Chemotherapie rezidierten und Kandidaten für eine erneute Resektion sind.

Die Patienten erhalten die IDH1-Vaccine allein, in Kombination mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab, oder Avelumab allein. Die geplante Resektion erfolgt nach 6 Therapiewochen; danach wird die Therapie fortgesetzt. Das entnommene Tumorgewebe wird umfangreich molekular und immunologisch untersucht.

Wesentliche Endpunkte sind Sicherheit und Immunogenität basierend auf der Analyse peripherer und intratumoraler Immunantworten. Umfassende explorative Analysen schließen Effektivität, insbes. in Abhängigkeit prädiktiver intratumoraler Biomarker wie Mutationslast mit ein.

Studienleiter ist Prof. Dr. Platten, DKFZ und Universitätsklinikum Mannheim; Co-Investigatoren sind Prof. Wick (DKFZ und Universitätsklinikum Heidelberg) und Prof. Steinbach (Universitätsklinikum Frankfurt/M.).

Die NCT Studienzentrale begleitet intensiv die Vorbereitungen dieser Studie. Die GMP-Herstellung der Peptidvaccine erfolgt im Wirkstoffpeptidlabor Tübingen, ebenfalls Teil des DKTK. Neben Heidelberg rekrutiert die Studie an 8 weiteren Prüfzentren, die Teil des DKTK und/oder der NOA sind. Die Studie wird finanziert durch DKTK und zudem unterstützt von Pfizer mit Bereitstellung von Avelumab.

CTLA-4-Studie erfolgreich abgeschlossen und publiziert

Bei der erfolgreich beendeten CTLA-4 NY-ESO-1 Studie wurden 25 Patienten mit metastasiertem Malignen Melanom und vorbestehender Immunantwort gegen NY-ESO-1 über 12 Wochen mit Ipilimumab behandelt. Die Ergebnisse wurden inzwischen veröffentlicht [[Haag et al., Eur J](#)

Cancer. 2018]: Die *Disease control rate* nach irRC (*immune-related response criteria*) war 52%, irPR (*immune-related partial response*) wurde in 36% der Patienten beobachtet. Das progressionsfreie Überleben gemäß irRC betrug 7,8 Monate, gemäß

RECIST 2,9 Monate. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,7 Monate; die entsprechende 1-Jahres-Überlebensrate 66,8%. Damit zeigte Ipilimumab klinisch relevante Aktivität in dieser Biomarker-definierten Population.

Aktuelles

Die KiTZ Clinical Trial Unit (ZIPO)

Das „Hopp-Kindertumorzentrum am NCT Heidelberg“ (KiTZ) ist eine gemeinsame Einrichtung des Universitätsklinikums Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Das KiTZ ist gleichzeitig Therapie- und Forschungszentrum für onkologische und hämatologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Es verfolgt das Ziel, die Biologie kindlicher Krebserkrankungen wissenschaftlich zu ergünden und vielversprechende Forschungsansätze eng mit der Patientenversorgung zu verknüpfen – von der Diagnose über die Behandlung bis hin zur Nachsorge.

Ziel der KiTZ Clinical Trial Unit (ZIPO) ist es, mit modernsten molekular diagnostischen Methoden Zielstrukturen für eine personalisierte Therapie zu identifizieren. Dazu werden neue klinische Studien der Phase I/II entwickelt und neue Therapieansätze erprobt. Mit diesem individualisierten Ansatz übernimmt die Studieneinheit eine Vorreiterrolle in Deutschland. Die KiTZ Clinical Trial Unit wird von Olaf Witt geleitet.

Aufgaben der KiTZ Clinical Trial Unit sind:

- die Behandlung in klinischen Studien der Phase I/II mit zielgerichteten Medikamenten und

anderen Therapieverfahren

- molekulare Diagnostik
- Beratung und Zweitmeinung
- Entwicklung und internationale Koordinierung innovativer Phase I-III Studien

Zugang zu neuen Therapieansätzen: In der KiTZ Clinical Trial Unit kümmert sich ein multidisziplinäres Team um junge Krebspatienten, bei denen Standardbehandlungsverfahren nicht zum Erfolg führten. In klinischen Studien erhalten diese Kinder und Jugendlichen – wann immer möglich – Zugang zu neuen Behandlungsoptionen unter kontrollierten Bedingungen.

Translation in neue Studien: Neue Therapieansätze, die im prä-klinischen Programm entdeckt wurden, werden in die klinische Forschung überführt. Ein Team der KiTZ Clinical Trial Unit, das aus spezialisierten Ärzten, Statistikern, Projektmanagern und Datenmanagern besteht, entwickelt in Zusammenarbeit mit der Abteilung Statistik des DKFZs und der NCT Studienzentrale innovative Studienprotokolle und koordiniert eigene akademische Studien innerhalb der bestehenden kideronkologischen Netzwerke auf nationaler und internationaler Ebene.

Regularien

Workshops der Bundesoberbehörden zu adaptiven Studienkonzepten

Auf Grund der wissenschaftlichen Fortschritte der vergangenen Jahre in Molekularbiologie und Immunologie und in der Entwicklung neuer, gezielter Therapien, werden adaptive Studiendesigns in der onkologischen klinischen Forschung immer häufiger eingesetzt. Dabei stellen die mitunter hochkomplexen Umbrella-, Basket- und Platform-Designs hohe Anforderungen an Antragsteller und Prüfer wie auch an Ethik-

kommissionen und Bundesoberbehörden. Die Herausforderungen und Voraussetzungen für eine sichere und aussagekräftige Durchführbarkeit solcher Studien wurde Ende 2017 intensiv diskutiert:

Am 20.11.2017 fand eine BfArM im Dialog Veranstaltung zu „Komplexe Studiendesigns, Umbrella-Studien, Basket-Studien und andere komplexe Studienansätze - eine Herausforderung für alle Beteiligten“ statt, eine Woche später ein PEI-DKTK-Workshop „Adaptive Studienkonzepte

für innovative Krebstherapien: Regulatorische Herausforderungen bei 'Basket'- und 'Umbrella'-Studien“. Ergebnisse und resultierenden Fragen sollen in weiteren Veranstaltungen aufgegriffen werden.

Weiterführende Informationen sind zu finden unter:

- [BfArM im Dialog – Komplexe Studiendesigns](#)
- [5. PEI-DKTK-Workshop – Adaptive Studienkonzepte für innovative Krebstherapien](#)
- Keller-Stanislawski *et al.*: Umbrella-, Basket-Studien und adaptive Studienansätze – Aspekte des Genehmigungsverfahrens der klinischen Prüfung. [Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausg. 2 Juni 2017](#), 28f.
- Fruhner *et al.*: [Analysis of integrated clinical trial protocols in early phases of medicinal product development](#). Eur J Clin Pharmacol (2017) 73:1565–1577

Standards der EU-Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) müssen ab sofort in allen Patienteninformationen eingehalten werden

Seit dem 25. Mai 2018 gilt die [EU-DSGVO](#), die ein einheitliches und hohes Datenschutzniveau innerhalb der gesamten EU vorschreibt. In

klinischen Studien müssen in diesem Zusammenhang vor allem die Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen – auch für laufende Studien – angepasst werden.

Der Arbeitskreis der Medizinischen Ethikkommissionen hat hierzu eine [vorläufige Handreichung zum Umgang mit laufenden und bereits abgeschlossenen Studien](#) veröffentlicht.

Die NCT Studienzentrale trägt aktuelle Informationen und Vorschläge von Entscheidungsträgern wie Ethikkommissionen und Behörden zusammen und erarbeitet zusammen mit Kollegen aus anderen Fachbereichen Vorschläge für Mustertexte.

EU Clinical Trial Portal erst 2020 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 Informationen aus dem Kreis der deutschen Behörden ist dies erst für Anfang 2020 zu erwarten.

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