

Ergebnisbericht

Prospective pilot trial to assess a multimodal molecular targeted therapy in children, adolescent and young adults with relapsed or refractory high-grade pineoblastoma

RIST-rPB-2015-P

Bezeichnung der Prüfpräparate: Rapamycin, Dasatinib, Temozolomid, Irinotecan

Indikation: rezidiertes oder therapierefraktäres Pineoblastom

Phase der klinischen Prüfung: II

EudraCT-Nummer: 2015-004304-27

Register-Nummer: NCT02596828

Datum der Fassung: 10.05.2017

Status der Fassung: Version 3.1, Final

Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu
Abt. für päd. Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

Sponsor

Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

Autor des Ergebnisberichtes

Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu
Abt. für päd. Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg
Tel.: 0941 944-2101 / Fax: 0941 944-2068

Studienbeginn: 08.04.2016

Studienabschluss: 30.04.2021

(Daten von Einschluss des 1. Patienten bis vorzeitigem Abbruch oder regulärem Abschluss)

Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendete Prüfpräparate	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studientabelle	4
5	Studientitel	4
6	Prüfer	4
7	Prüfzentren	4
8	Publikationen	5
9	Studienzeitraum (in Jahren)	6
10	Entwicklungsphase	6
11	Studienziele	7
12	Methodik	8
13	Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer	8
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	8
15	Informationen über Testprüfpräparate	9
16	Dauer der Anwendung	9
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	11
18	Evaluationskriterien	11
18.1	Wirksamkeit	11
18.2	Sicherheit	11
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	11
20	Zusammenfassung/Schlussfolgerungen	12
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit	12
20.2	Ergebnisse Sicherheit	12
20.3	Schlussfolgerung	12
21	Datum Ergebnisbericht	12

1 Name des Sponsors

Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

2 Verwendete Prüfpräparate	3 Verwendete Wirkstoffe
<i>Bezeichnung Prüfpräparat</i>	<i>Name Wirkstoff</i>
Rapamune	Sirolimus (Rapamycin)
Sprycel	Dasatinib
Temomedac	Temozolomid
Irinomedac	Irinotecan

4 Individuelle Studententabelle

Nicht zutreffend

5 Studientitel

Prospective pilot trial to assess a multimodal molecular targeted therapy in children, adolescent and young adults with relapsed or refractory high-grade pineoblastoma (Version 3.1 vom 10.05.2017)

Vorherige Versionen:

Version 3.0 vom 10.10.2016

Version 2.0 vom 10.05.2016

Version 1.0 vom 05.01.2016

6 Prüfer	7 Prüfzentren
<i>Name Prüfer</i>	<i>Adresse Prüfzentrum des Prüfers</i>
Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu	Univ.klinikum Regensburg, Abt. für Päd. Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Franz-Josef-Strauss-Allee 11 93053 Regensburg
Prof. Dr. Dr. med. M. Frühwald	Klinikum Augsburg Klinik für Kinder und Jugendliche Stenglinstr. 2 86156 Augsburg
Prof. Dr. med. D. Schneider	Westfälisches Kinderzentrum Klinikum Dortmund gGmbH Päd. Hämatologie und Onkologie Beurhausstr. 40 44137 Dortmund
Prof. Dr. med. M. Metzler	Universitätsklinikum Erlangen Kinder- und Jugendklinik Loschgestr. 15 91054 Erlangen

Prof. Dr. med. M. Stanulla	Medizinische Hochschule Hannover Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover
Prof. Dr. med. N. Graf	Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum des Saarlandes Gebäude 9 D-66421 Homburg/Saar
Dr. J. Lacroix	Klinikum Karlsruhe Kinderklinik Moltkestr. 90 76133 Karlsruhe
Prof. Dr. med. S. Bielack	Klinikum Stuttgart, ZKJM, Olgahospital Abt. f. Onkologie, Hämatologie u. Immunologie Bismarckstr. 8 70176 Stuttgart
Prof. Dr. med. P. Lang	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Hoppe-Seyler-Str. 1 72076 Tübingen
Prof. Dr. med. P.-G. Schlegel	Universitäts-Kinderklinik Würzburg Päd. Onkologie Josef-Schneider-Str. 2 90760 Würzburg

8 Publikationen

1. Ashley DM¹, Longee D, Tien R, Fuchs H, Graham ML, Kurtzberg J, Casey J, Olson J, Meier L, Ferrell L, Kerby T, Duncan-Brown M, Stewart E, Colvin OM, Pipas JM, McCowage G, McLendon R, Bigner DD, Friedman HS. Treatment of Patients With Pineoblastoma With High Dose Cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol.* 1996 Jun;26(6):387-92
2. Graham ML¹, Herndon JE 2nd, Casey JR, Chaffee S, Ciocci GH, Krischer JP, Kurtzberg J, Laughlin MJ, Longee DC, Olson JF, Paleologus N, Pennington CN, Friedman HS. High-Dose Chemotherapy With Autologous Stem-Cell Rescue in Patients With Recurrent and High-Risk J *Clin Oncol.* 1997 May;15(5):1814-23.
3. Gururangan S¹, McLaughlin C, Quinn J, Rich J, Reardon D, Halperin EC, Herndon J 2nd, Fuchs H, George T, Provenzale J, Watral M, McLendon RE, Friedman A, Friedman HS, Kurtzberg J, Vredenbergh J, Martin PL. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in children and adults with newly diagnosed pineoblastomas. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 1;21(11):2187-91.
4. Friedrich C¹, von Bueren AO, von Hoff K, Gerber NU, Ottensmeier H, Deinlein F, Benesch M, Kwiecien R, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Faldum A, Kuehl J, Kortmann RD, Rutkowski S. Treatment of young children with CNS-primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas in the prospective multicenter trial HIT 2000 using different chemotherapy regimens and radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2013 Feb;15(2):224-34.
5. Tate M¹, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Kane AJ, Aranda D, McClinton L, McClinton L, Barani IJ, Parsa AT. The long-term postsurgical prognosis of patients with pineoblastoma. *Cancer.* 2012 Jan 1;118(1):173-9.
6. Friedman HS, Schold SC, Mahaley MS, Colvin OM, Oakes WJ, Vick NA, Burger PC, Bigner SH, Borowitz M, Halperin EC. Phase II treatment of medulloblastoma and pineoblastoma with melphalan: clinical therapy based on experimental models of human medulloblastoma. *J Clin Oncol* 1989 Jul pg 904-11.
7. Barlas O¹, Bayindir C, Imer M, Ayan I, Darendeliler E. Non-resective management of pineoblastoma. *Minim Invasive Neurosurg.* 2000 Sep;43(3):163-70.
8. Gilheeney SW¹, Saad A, Chi S, Turner C, Ullrich NJ, Goumnerova L, Scott RM, Marcus K, Lehman L, De Girolami U, Kieran MW. Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery, radiation and chemotherapy. *J Neurooncol.* 2008 Aug;89(1):89-95.
9. Cuccia V¹, Rodríguez F, Palma F, Zuccaro G. Pinealoblastomas in children. *Childs Nerv Syst.* 2006

Jun;22(6):577-85.

10. DeBoer R1, Batjer H, Marymont M, Goldman S, Walker M, Gottardi-Littell N, Raizer J. Response of an adult patient with pineoblastoma to vorinostat and retinoic acid. *J Neurooncol.* 2009 Nov;95(2):289-92.
11. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 2006; 441(7092): 424-30.
12. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2(7): 489-501.
13. Brunet A, Datta SR, Greenberg ME. Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway. *Current opinion in neurobiology* 2001; 11(3): 297-305.
14. Dan HC, Sun M, Kaneko S, Feldman RI, Nicosia SV, Wang HG et al. Akt phosphorylation and stabilization of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP). *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(7): 5405-12.
15. Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes & development* 2004; 18(18): 2195-224.
16. Fulda S, Debatin KM. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *Current Cancer Drug Targets* 2004; 4(7): 569-76.
17. Kim D, Dan HC, Park S, Yang L, Liu Q, Kaneko S et al. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Frontiers in Bioscience* 2005; 10: 975-87.
18. LoPiccolo J, Blumenthal GM, Bernstein WB, Dennis PA. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations. *Drug Resistance Updates* 2008; 11(1-2): 32-50.
19. Toulany M, Kasten-Pisula U, Brammer I, Wang S, Chen J, Dittmann K et al. Blockage of epidermal growth factor receptor-phosphatidylinositol 3-kinase-AKT signaling increases radiosensitivity of K-RAS mutated human tumor cells in vitro by affecting DNA repair. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(13): 4119-26.
20. Perreault S1, Lober RM, Carret AS, Zhang G, Hershon L, Décarie JC, Yeom K, Vogel H, Fisher PG, Partap S. Relapse patterns in pediatric embryonal central nervous system tumors. *J Neurooncol.* 2013 Nov;115(2):209-15.
21. LoPiccolo J, Blumenthal GM, Bernstein WB, Dennis PA. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations. *Drug Resist Updat* 2008; 11(1-2): 32-50.
22. Mosse YP, Wood A, Maris JM. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15(18): 5609-14
55. Opel D, Naumann I, Schneider M, Bertele D, Debatin KM, Fulda S. Targeting Aberrant PI3K/Akt Activation by PI103 Restores Sensitivity to TRAIL-Induced Apoptosis in Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2011 May 15;17(10):3233-47.
56. Sonia Partap, Patricia A. Murphy , Hannes Vogel • Patrick D. Barnes , Michael S. B. Edwards, Paul G. Fisher. Liposomal cytarabine for central nervous system embryonal tumors in children and young adults. *J Neurooncol.* 2011 Jul;103(3):561-6. doi: 10.1007/s11060-010-0419-y. Epub 2010 Sep 22.
1. 57. Benesch M, Siegler N, Hoff Kv, Lassay L, Kropshofer G, Müller H, Sommer C, Rutkowski S, Fleischhack G, Urban C. Safety and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine (Depocyte) in children and adolescents with recurrent or refractory brain tumors: a multi-institutional retrospective study. *Anticancer Drugs.* 2009 Oct; 20(9):794-9. doi: 10.1097/CAD.0b013e32832f4abe.

9 Studienzeitraum (in Jahren)

Studienzeitraum: 08.04.2016 – 30.04.2021

Ersteinschluss: 08.04.2016. Letzte Visite des letzten Patienten: 29.09.2018

Abbruch der Studie bei einem Patienten aufgrund massiven Progresses.

10 Entwicklungsphase

Phase 2

Zulassungsstatus der Prüfpräparate:

Rapamune®: Rapamune erhielt am 14. März 2001 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU. Inhaber der Zulassung: Pfizer Europe MA EEIG. Die Zulassungsnummern für 1 mg überzogene Tabletten sind: EU/1/01/171/007 und EU/1/01/171/008; die Zulassungsnummer für 1 mg/ml Lösung ist EU/1/01/171/001. Rapamune® Rapamune ist angezeigt bei erwachsenen Patienten für die Prophylaxe der Organabstoßung mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten.

Irinomedac®: Irinomedac erhielt am 5. März 2009 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in Deutschland. Inhaber der Zulassung: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Die Zulassungsnummer für 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist 72255.00.00. Irinomedac® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Sprycel®: Sprycel erhielt am 20. November 2006 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU. Inhaber der Zulassung: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Die Zulassungsnummern für 20 mg Filmtabletten sind EU/1/06/363/001, EU/1/06/363/004 und EU/1/06/363/007.

Sprycel® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase
- CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib
- Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie

Sprycel ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myelo-ischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) oder Ph+ CML-CP mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie einschließlich Imatinib.
- neu diagnostizierter Ph+ ALL in Kombination mit Chemotherapie.

Temomedac®: Temoedac hielt am 25. Januar 2010 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU. Inhaber der Zulassung: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Die Zulassungsnummern für 20 mg Hartkapseln sind EU/1/09/605/003 und EU/1/09/605/004; die Zulassungsnummern für 100 mg Hartkapseln sind EU/1/09/605/005 und EU/1/09/605/006. Temomedac® ist angezeigt für die Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

11 Studienziele

Das **primäre Studienziel** ist die Evaluation des Ansprechens von rPB auf das RIST-Protokoll bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

Sekundäre Ziele sind:

- Gesamtüberleben (OS)
- Response Rate (RR) nach 4 und 8 Kursen Irinotecan und Temozolomid im RIST-Behandlungsarm
- Evaluation der Toxizitäten dieser Arzneimittel-Kombination bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rNB
- Ansprechdauer des RIST Behandlungsregimes
- Sicherheit und Verträglichkeit des RIST-Behandlungsregimes
- Bewertung der Lebensqualität

12 Methodik

Es handelt sich um eine prospektive, offene, single-arm Pilotstudie.

- a. Es soll in einer sehr kleinen Patientenpopulation der beobachtete maximale Therapieerfolg bestätigt werden, andernfalls dient diese Pilotstudie zur Schätzung des Therapieansprechens für eine exakte Fallzahlschätzung
- b. Es kann keine exakte Fallzahlschätzung vorgenommen werden
- c. Diese Studie dient als Planungsgrundlage für eine nachfolgende Phase II/III Studie
- d. Untersucht werden soll auch die Durchführbarkeit und Akzeptanz dieses Therapiekonzeptes bei dieser Erkrankung
- e. Ggf. soll die Grundlagen für eine exakte Fallzahlplanung erstellt werden

13 Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer

Geplante Fallzahl: max. 10 Patienten (Pilotprojekt), Studienteilnehmer: 3 Patienten.

14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Patienten mit rezidiviertem hochgradigen Pineoblastom oder progredienter Erkrankung während der Ersttherapie (=rPB), die alle folgenden Kriterien erfüllen:

- Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 0 Monaten bis <25 Jahren
- Vorliegen einer gültigen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Negativer Schwangerschaftstest vor Einnahme der Studienmedikation bei weiblichen Studienteilnehmern in gebärfähigem Alter. Ein erster Schwangerschaftstest sollte 10-14 Tage vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation erfolgen. Der zweite Test muss innerhalb von 24 Std. vor Einnahme der Studienmedikation erfolgen. Ein Erhalt der Studienmedikation erfolgt erst nach Überprüfung des Prüfarztes auf Nichtvorliegen einer Schwangerschaft.
- Weibliche Studienteilnehmer müssen eine Methode zur Empfängnisverhütung mit einem Pearl-Index von <1% anwenden. Der Beginn dieser Empfängnisverhütung muss mindestens 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation erfolgen.
- Frauen in gebärfähigem Alter dürfen während der gesamten Studiendauer bis einschließlich 30 Tage nach Studiendauer nicht stillen.
- Männliche Studienteilnehmer müssen zustimmen, während der Laufzeit der Studie und bis 6 Monate nach Beendigung der Studientherapie, kein Kind zu zeugen und Latex-

Kondome bei jedem sexuellen Kontakt mit Frauen in gebärfähigem Alter zu benutzen. Dies gilt auch, wenn eine erfolgreiche Vasektomie durchgeführt wurde.

- Bereitschaft des Patienten dem Behandlungsplan protokollgemäß zu nachzukommen.
- Nichtraucher für mindestens 3 Monate vor Beginn der Studientherapie. Rauchen ist während der gesamten Studientherapie nicht erlaubt.
- Kein Alkoholkonsum innerhalb der letzten 24 Stunden vor Screening und Aufnahme in das Prüfzentrum ebenso während der gesamten klinischen Studie. Während der vorangegangenen drei Monate sollte der Alkoholkonsum 20g/Tag nicht überschritten haben.
- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$, Hb ≥ 8 g/dL (Transfusion erlaubt) und Thrombozytenzahl (ohne Transfusion) $\geq 30,000/\mu\text{L}$ es sei denn:
 - der Patient ist therapierefraktär auf Ersttherapie oder es liegt ein Frührezidiv nach Ersttherapie vor.

15 Informationen über Testprüfpräparate

- Rapamycin: Immunosuppressive agent – mTOR inhibitor (ATC code: L04AA10)
- Irinotecan: Cytostatic topoisomerase-I inhibitor (ATC code: L01CE02)
- Dasatinib: Protein kinase inhibitor (ATC code: L01EA02)
- Temozolomid: Antineoplastic agent – Other alkylating agent (ATC code: L01AX03)

Dosis / Art der Verabreichung:

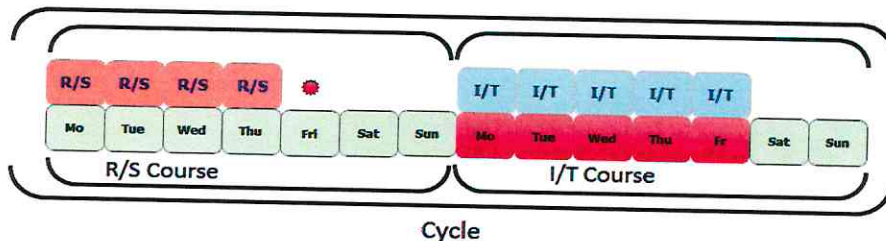
IMP	Dosierung*	Verabreichung
Rapamune®	Anfangsdosis: 3 mg/m ² an Tag 1 Erhaltungsdosis: 1 mg/m ² Tage 2-4 Nachfolgende Dosen werden angepasst, um das Ziel-Serum-Level zu erreichen: 3-10 ng/ml	Oral
Irinomedac®	50 mg/m ² x 5 Tage	i.v. Infusion
Sprycel®	2 mg/kg/Tag x 4 Tage, max: 140 mg/Tag	Oral
Temomedac®	150 mg/m ² x 5 Tage	Oral

* Dosierung für Kinder < 10 kg Körpergewicht sind im Protokoll unter 5.1.1.4.4 beschrieben.

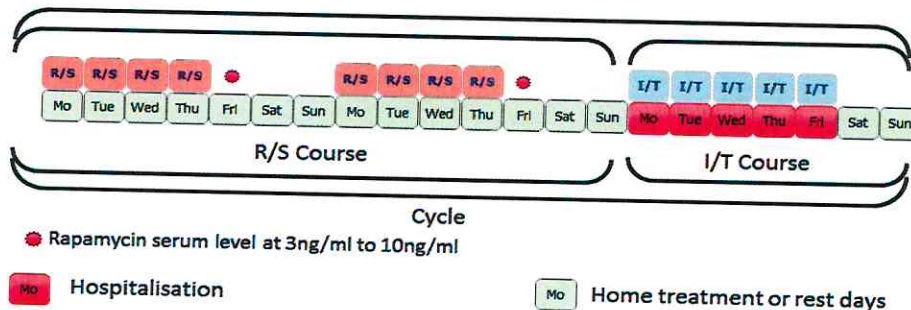
16 Dauer der Anwendung

Die Therapiedauer beträgt ca. 6 – 8 Monate, gefolgt von 12 Monaten Nachbeobachtung. Die Dauer der Therapie kann variieren, da die Therapie unter Beachtung gewisser klinischer Kriterien (z. B. ungenügende hämatologische Regeneration, Infektion usw.) unterbrochen werden kann. Die Patienten werden auch nach Studienende bzgl. Spätfolgen und Remissionsstatus nachbeobachtet.

Phase 1 RIST



Phase 2 RIST

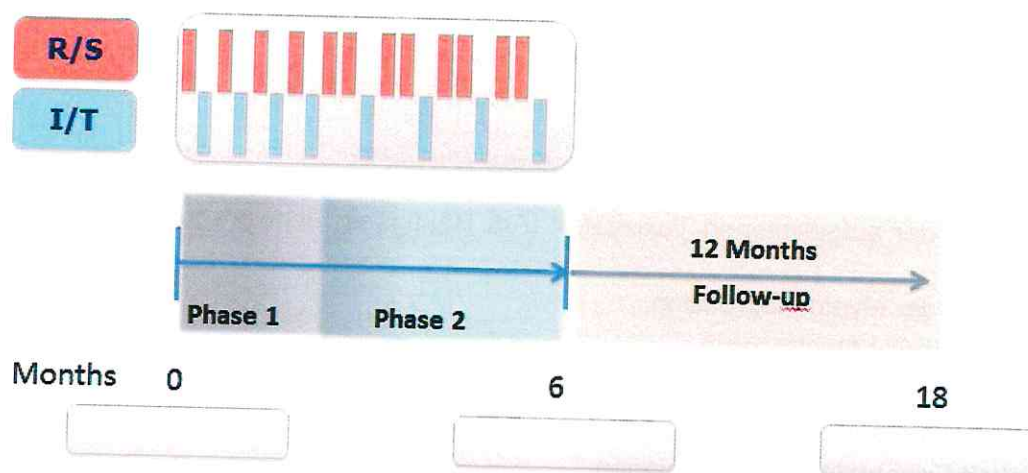


In **Phase 1** besteht jeder Zyklus aus **einem R/S Kurs** gefolgt von **einem I/T Kurs**. Beginn ist der 1. R/S Kurs des 1. Zyklus und endet nach dem 4. Zyklus (Min. 8 Wochen).

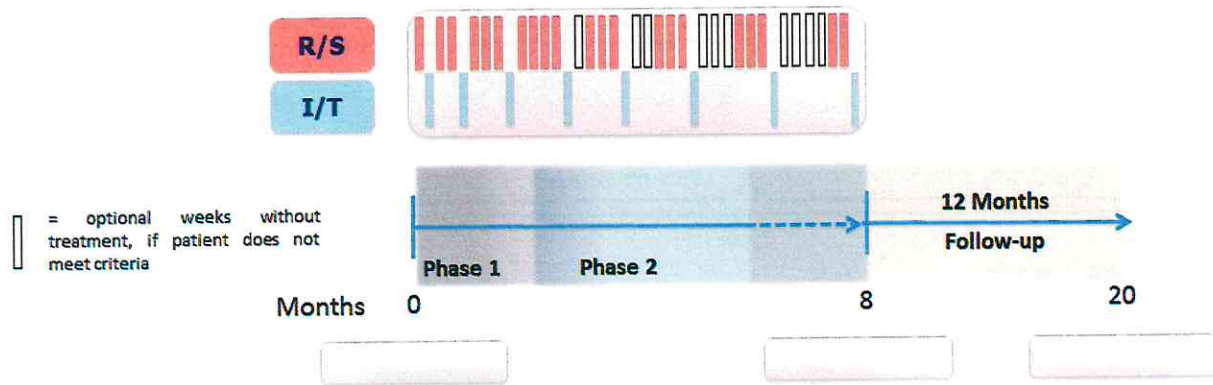
In **Phase 2** besteht jeder Zyklus aus **zwei R/S Kursen** gefolgt von **einem I/T Kurs** und endet nach dem 8. Zyklus (min. 12 Wochen).

Die Anzahl der R/S Kurse pro Zyklus hängt von der Behandlungsphase, klinischem Zustand und dem hämatologischen Status des Patienten ab.

Im besten Fall beträgt die individuelle Behandlungsdauer eines Patienten 20 Wochen, gefolgt von 12 Monaten Follow-up:



Je nach klinischem Zustand des Patienten ist ein variables Behandlungsszenario möglich, das individuell angepasst werden kann und somit die Behandlungsdauer verlängert:



17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

entfällt

18 Evaluationskriterien

18.1 Wirksamkeit

Evaluation der Wirksamkeit:

- Response Assessment nach Phase 1
- Response Assessment nach Phase 2
- Response Assessment alle 3 Monate bis Ende des Follow-up-Zeitraumes von 12 Monaten

Response Assessment durch:

- Komplette klinische Untersuchung des Patienten
- MRT
- Liquoruntersuchungen

18.2 Sicherheit

Evaluation der Sicherheit durch:

- Dokumentation und Meldung der aufgetretenen (schweren) unerwünschten Ereignisse
- Dokumentation der aufgetretenen Toxizitäten (Art, Häufigkeit, Schweregrad, Reversibilität und Kausalität)
- Dokumentation der Myelosuppression:
 - Häufigkeit febriler Neutropenie
 - Häufigkeit septischer Episoden
 - Häufigkeit Thrombozyten-Transfusionen
 - Häufigkeit Erythrozyten-Transfusionen
- Klinische Untersuchungen, EKG, Schwangerschaftstest, Audiogramm, augenärztliche Untersuchungen

19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Da es sich um ein Pilotprojekt mit geplantem Einschluss von max. 10 Patienten handelt, wurde im Protokoll ein deskriptiver Ansatz zugrunde gelegt. Aufgrund der geringen Anzahl von 3 eingeschlossenen Patienten kann keine abschließende Auswertung erfolgen.

20 Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Nr.	Beginn RIST	Ereignis	Therapieende	Therapie protokollgemäß beendet	Wochen bis Ereignis	Status nach Phase 1	Status bei Therapieende	FU 12 Mon. nach Therapieende
1	11.04.2016	19.09.2016	09.09.2016	ja	2	SD	SD	verst. (24.01.2017)
2	26.02.2018	01.10.2018	29.09.2018	ja	n.z.	PR	PD	verst. (20.01.2019)
3	14.05.2018	15.05.2018	16.05.2018	Nein (massiver Progress)	n.z.	n.z.	PD	verst. (17.05.2018)

20.2 Ergebnisse Sicherheit

Wir verweisen auf den DSUR No. 09 (RIST Regimen) vom 29.09.2021 (siehe Anlage 22.1)

Aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Patienten kann keine abschließende Beurteilung zur Sicherheit der Therapie erfolgen. Ähnliches ist auch zutreffend auf Implikationen für mögliche Anwendungsgebiete der Prüfmedikation.

20.3 Schlussfolgerung

Aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Patienten kann keine abschließende Beurteilung erfolgen.

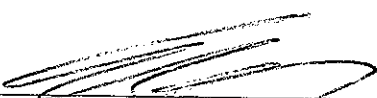
21 Datum Ergebnisbericht

05.10.2021

Unterschriften

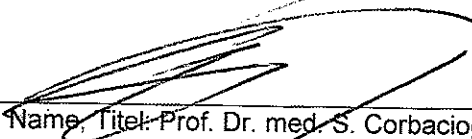
Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor/Bevollmächtigter
des Sponsors


Name, Titel: Prof. Dr. med. S. Corbacioglu

05. OKT. 2021
Datum

Leiter der Klinischen
Prüfung/ Prüfer


Name, Titel: Prof. Dr. med. S. Corbacioglu

05. OKT. 2021
Datum

