

Clinical testing of new molecular agents – do we have a clinical trial problem?



**Heilung durch
Innovation, Kompetenz und Partnerschaft**

Prof. Dr. Gunter von Minckwitz
Geschäftsführer, GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Oberarzt, Univ. Frauenklinik, Frankfurt

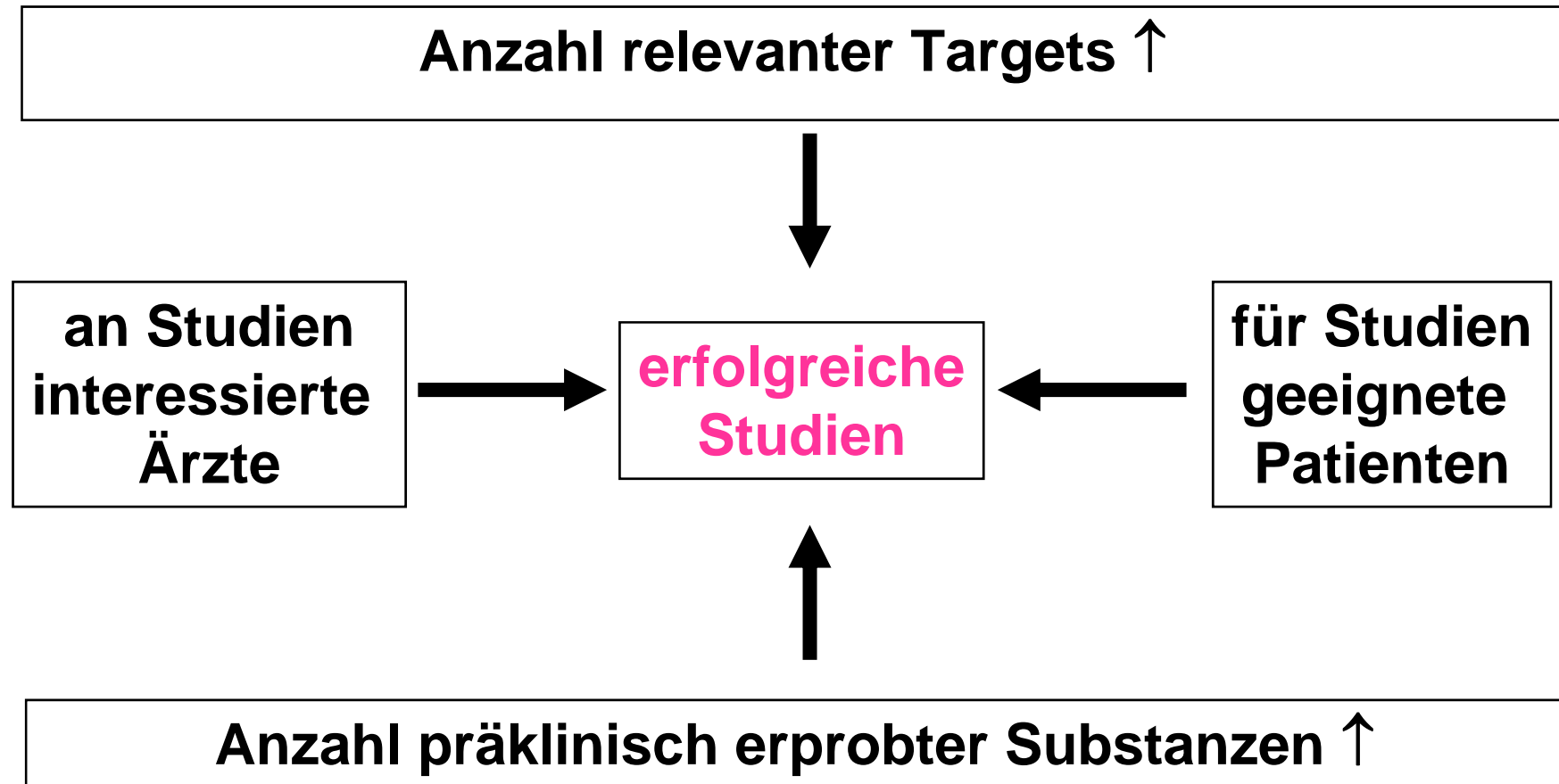
Gibt es ein Studienproblem ?

Anzahl relevanter Targets ↑

Anzahl präklinisch erprobter Substanzen ↑



Resourcen sind limitiert !



Die richtige Auswahl ist entscheidend für den Erfolg !

Auswahl nach:

- **Breite des Wirkprofils**
- **biologischer Aktivität**
- **präklinischer Effektivität und Toxizität**
- **klinisch nachweisbarer Effektivität**
- **Überlegenheit gegenüber
herkömmlicher Behandlung**



Breite des Wirkprofils

Einzelnes Target

- **hohe Effektivität (wenn Target zentrale Rolle spielt und keine alternativen Regulationsmechanismen existieren)**
- **Ungewöhnliche Toxizitäten möglich, wenn Target auch spezifische Funktion in benignen Zellen hat**

Multiple Targets:

- **Multiplikation der Wirkung, wenn auch alternative Pathways blockiert werden**
- **Additive / synergistische Toxizitäten (wie bei Chemotherapie)**



Blockade von HER2

Trastuzumab

- ein Target: HER2
- mehrere Mechanismen:
 - HER2 Blockade
 - Formation von p95HER2↓
 - Angiogenesehemmung
 - Antibody-dependent cellular cytotoxicity

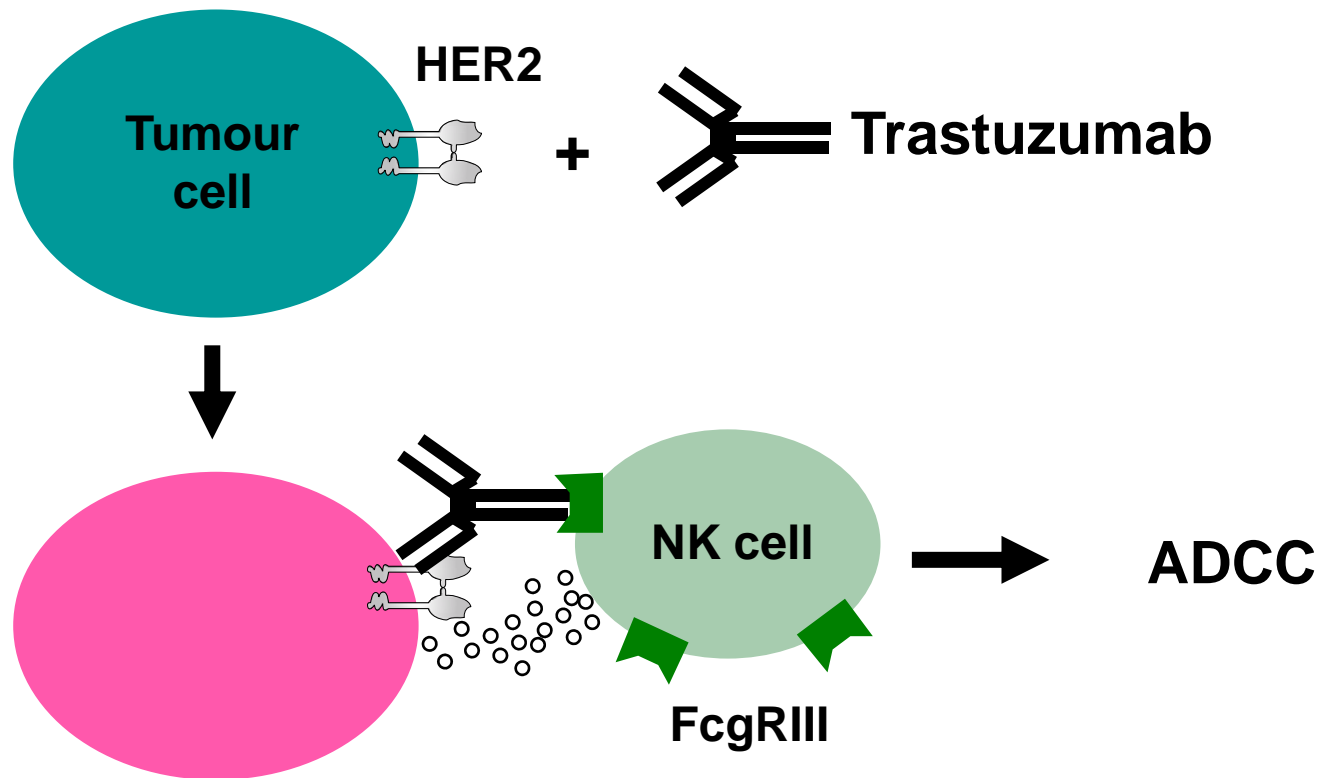
Lapatinib

- mehrere Targets: HER2 u. EGFR (HER1)
- andere Pharmakokinetik:
 - kleines Molekül TKI
 - bindet intrazellulär, benötigt somit keinen kompletten Rezeptor
 - HER1/2 Komplexbildung ↓
 - passiert Blut-Hirnschranke



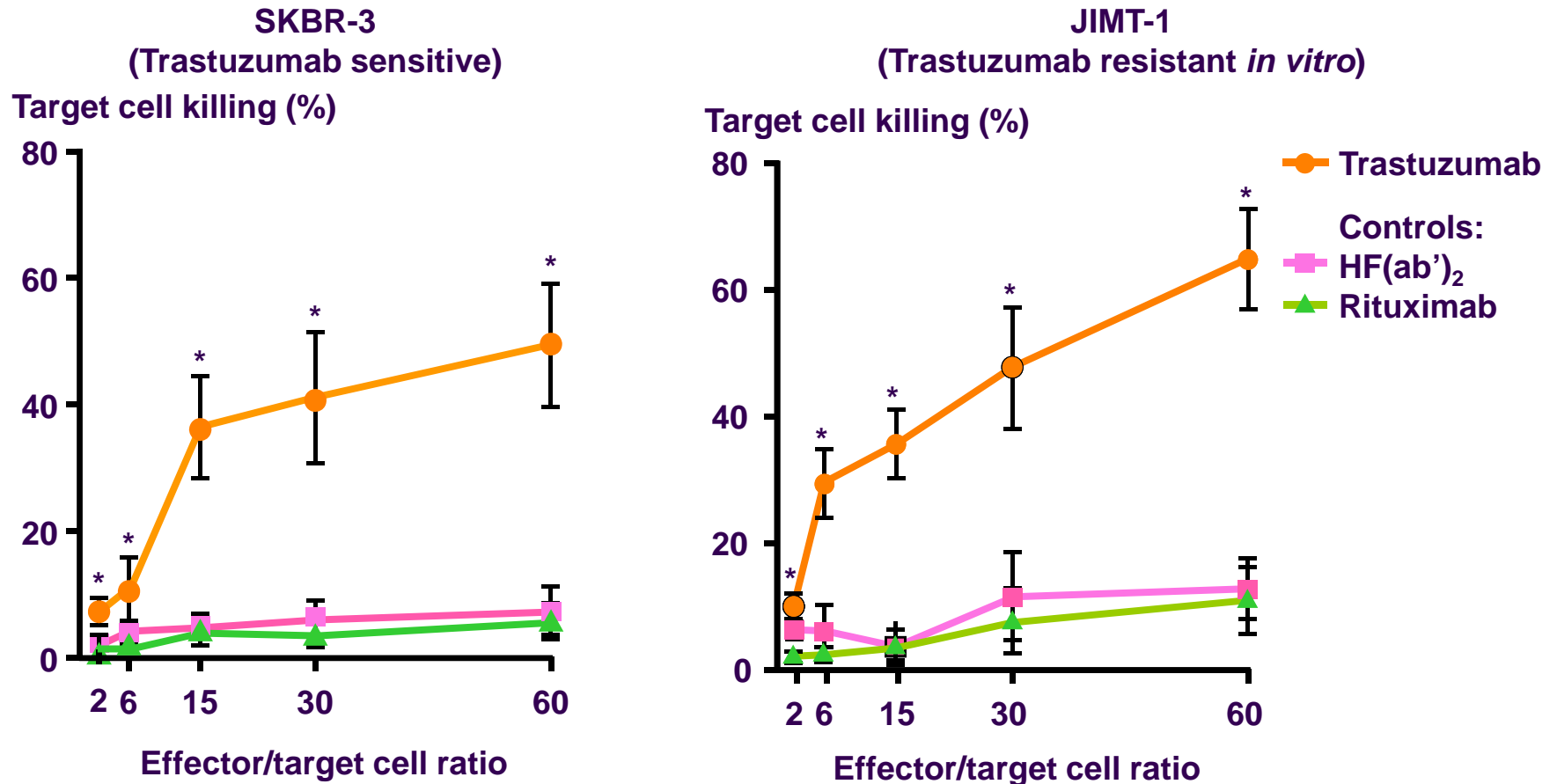
ADCC

ein besonderer Wirkmechanismus von
Trastuzumab *In Vivo*



Nach Bindung an den HER2 Rezeptor, rekrutiert die Trastuzumab-Fc Domäne natürliche Killerzellen, welche die Tumorzelle zerstören.

Durch Trastuzumab-aktivierte ADCC zerstört *In Vitro*-sensitive und resistente Tumorzellen in einem *In Vivo*-Modell



Ist eine präklinische Vorauswahl möglich ?

**Konventionelle *in-vitro* und *in-vivo*
Modelle sind nicht zuverlässig genug,
um für den klinischen Einsatz die
Substanzen auszuwählen,
welche die höchste Effektivität und
niedrigste Toxizität haben !**



Dosisbestimmung

- **Phase I – III Konzept wurde für zytotoxische, nicht für zytostatische Substanzen entwickelt:**

maximal tolerable Dosis

≠

optimale biologische Wirkdosis



Moderne Phase I: Optimale biologische Wirkdosis

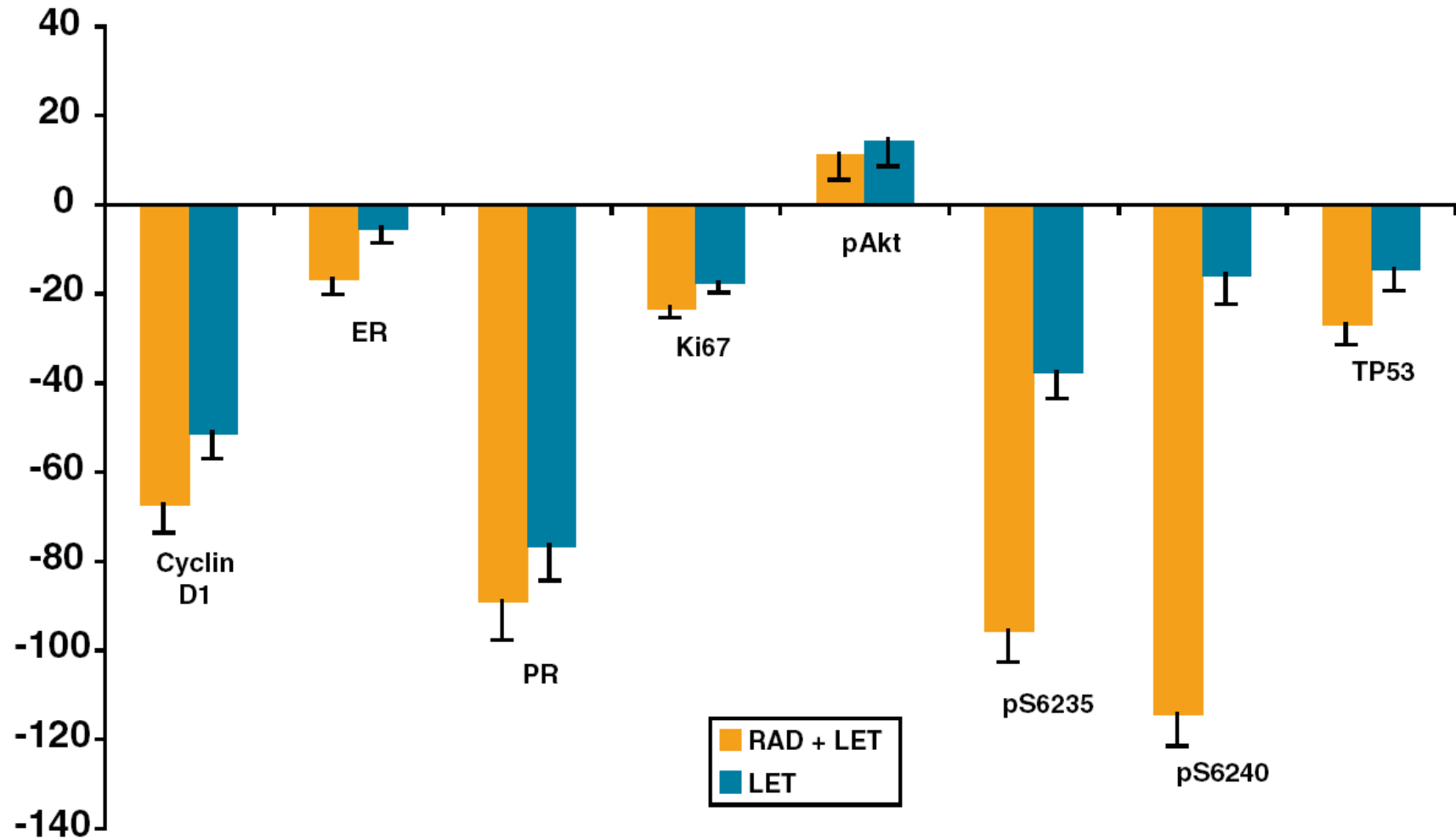
Voraussetzung:

- **messbarer (Surrogat-)Marker, der die Regulation des Targets im Tumor widerspiegelt**
- **Marker muss für wiederholte Messungen zugänglich sein**
- **Veränderung des Markers muss mit z.B. Proliferationsrate korrelieren**

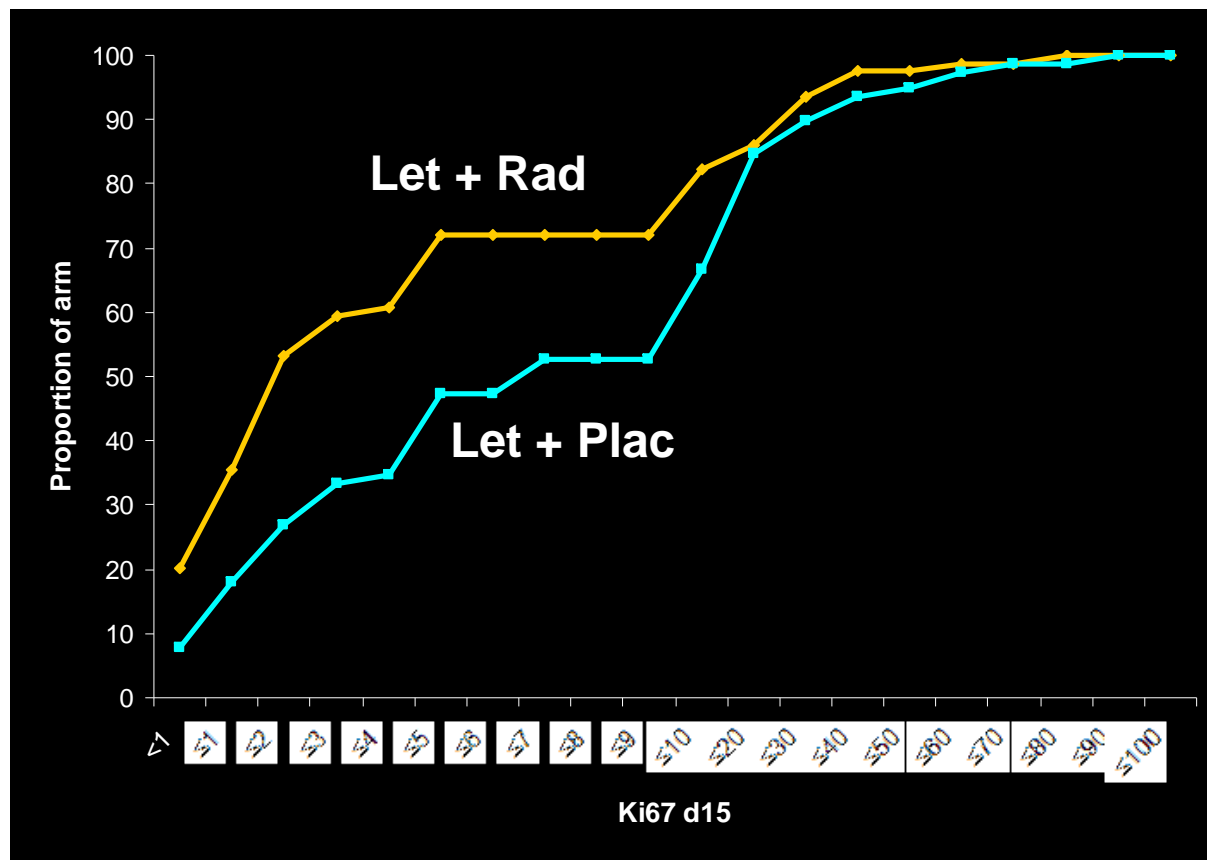
**Blutkonzentrationsspiegel der Wirksubstanz
sind hierfür kein Ersatz !**



Neoadjuvant RAD001+Let vs. Placebo+Let



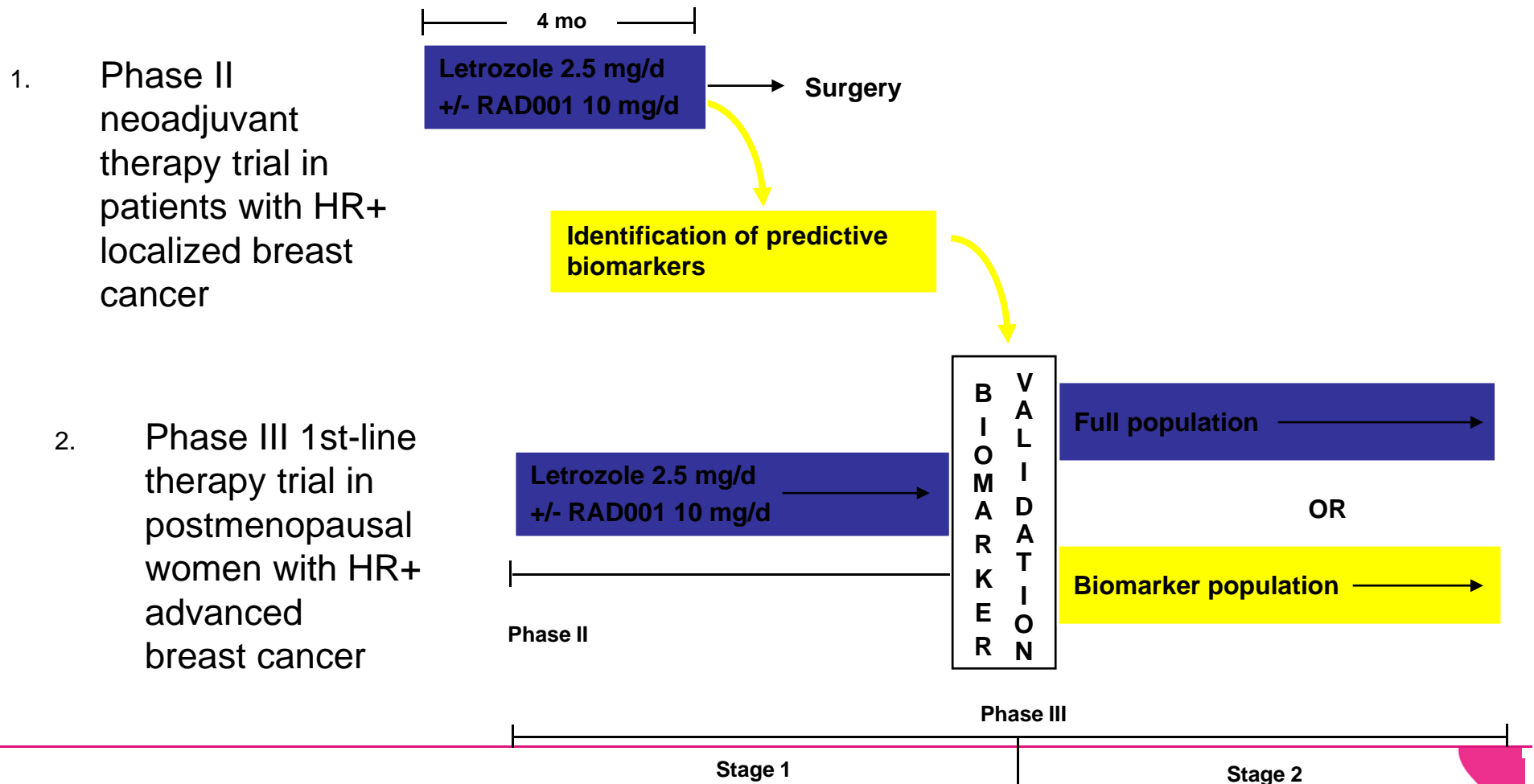
Neoadjuvant RAD001+Let vs. Placebo+Let



Klinisches Ansprechen vs Zellzyklusregulation

- Addition von RAD001 zu Letrozol erhöht klinische Ansprechrate
- Abfall von Ki67 korreliert mit Ansprechen
- Kein anderer einzelner Marker konnte das Ansprechen vorhersagen

RAD001 Plus Letrozole: Phase II/III Adaptive Trial Design



HR = hormone receptor.

Moderne Phase II

- **Remissionsrate für zytostatische Substanzen zu wenig sensitiv**

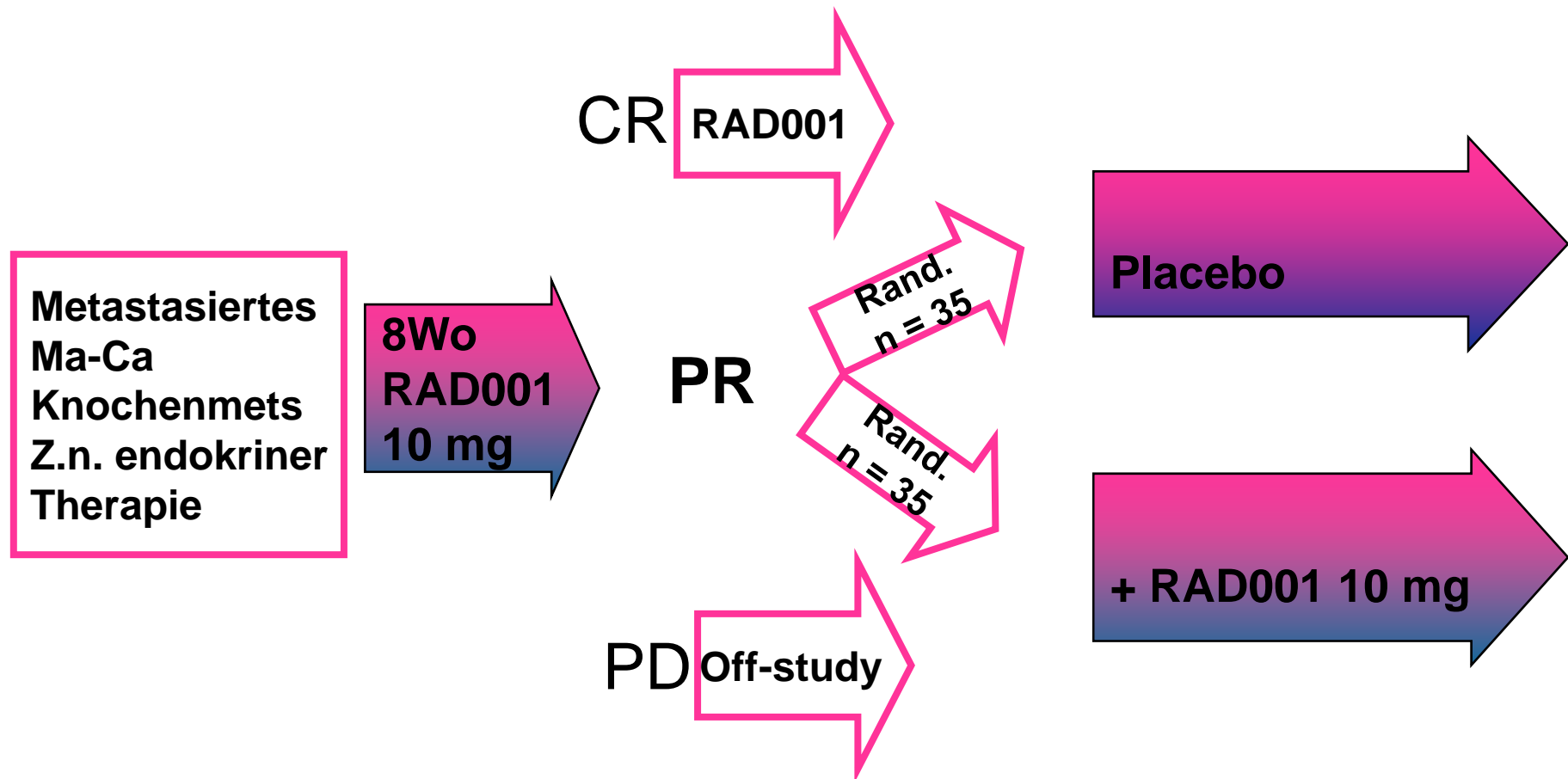
Besser:

- **randomisierte Phase II Studien mit PFS oder TTF als Endpunkt**
- **multimodale Endpunktstudien, z.B. inklusive primärer Progressionsrate oder waterfall Diagrammen als kombinierte Endpunkte**
- **randomised discontinuation design**



RADAR

Randomized Discontinuation Design



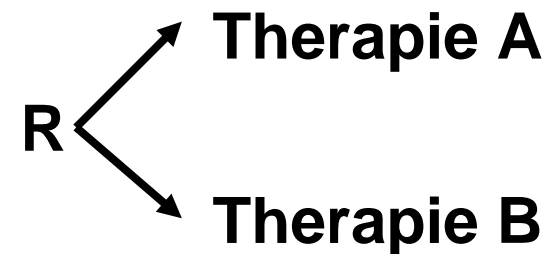
Phase III-Konzepte

Typ I:



- höhere Erfolgschance
- inferiore Therapien werden beigehalten

Typ II:



- geringere Erfolgschance
- Paradigmenwechsel möglich (z.B. Chemo-freie targeted therapy)



Schlussfolgerung

- **Entwicklung neuer Substanzen muss sowohl die Identifikation des Targets, als auch von messbaren Markern für die biologische Aktivität beinhalten.**
- **klinische Erprobung ist erst danach sinnvoll und effektiv.**
- **Diese Vorgaben lenken die Ressourcen zu den Medikamenten mit höchstem klinischen Nutzen.**



Einladung

**Jahrestreffen
der
German Breast Group
und
AGO Mamma-Leitlinien Update 2009**

**Frankfurt
19. – 21. Februar 2009**

