

# 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

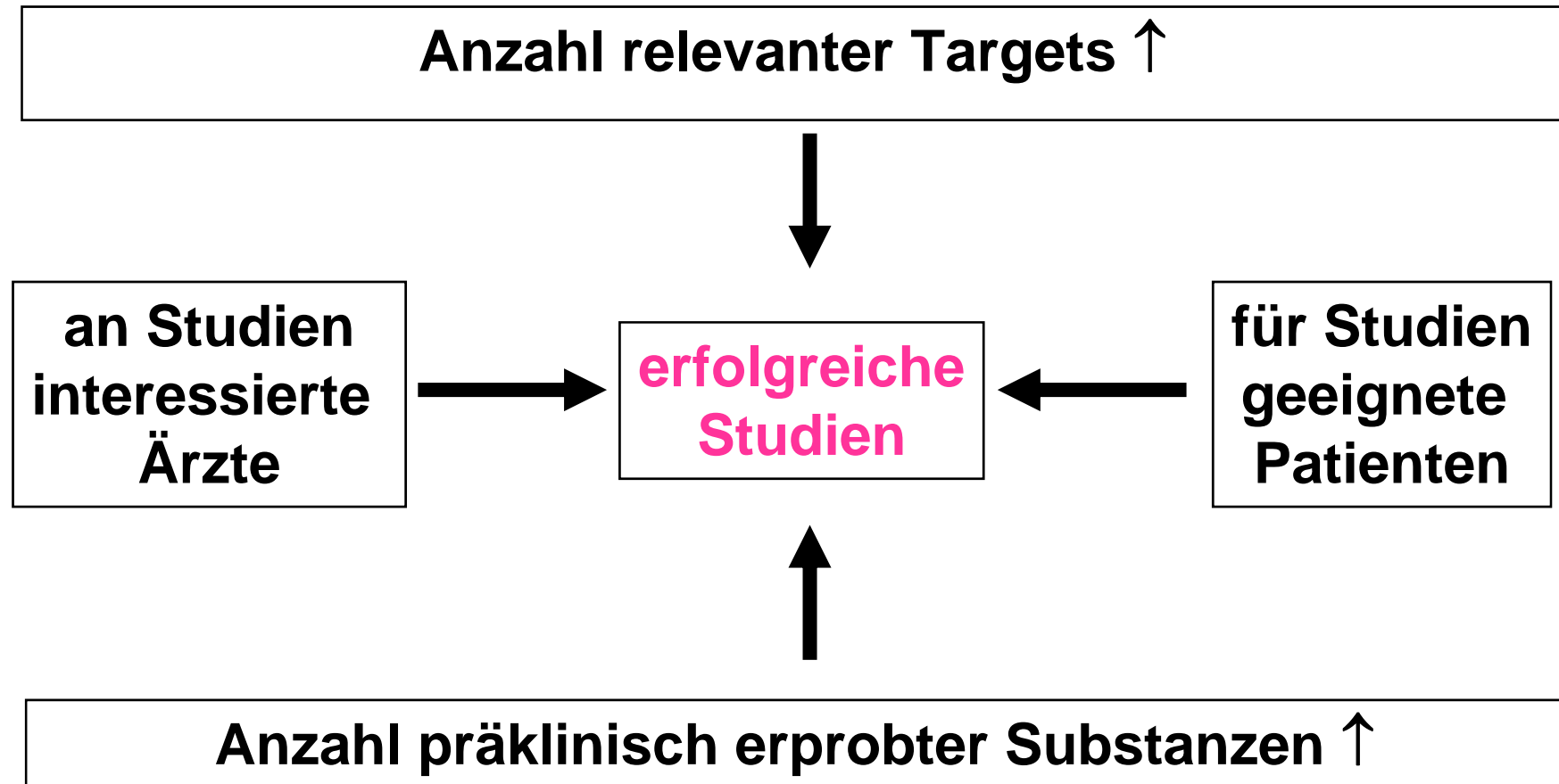
# Gibt es ein Studienproblem ?

**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

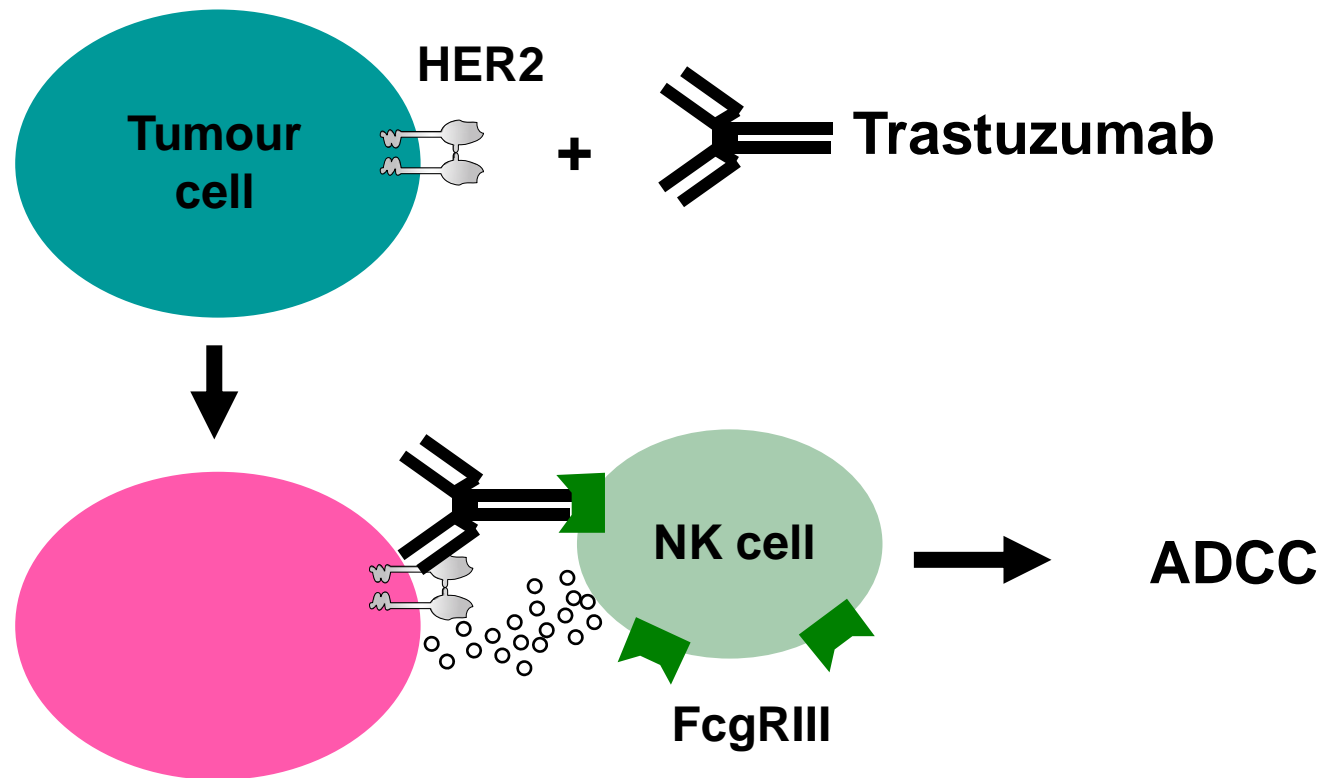
## Lapatinib

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



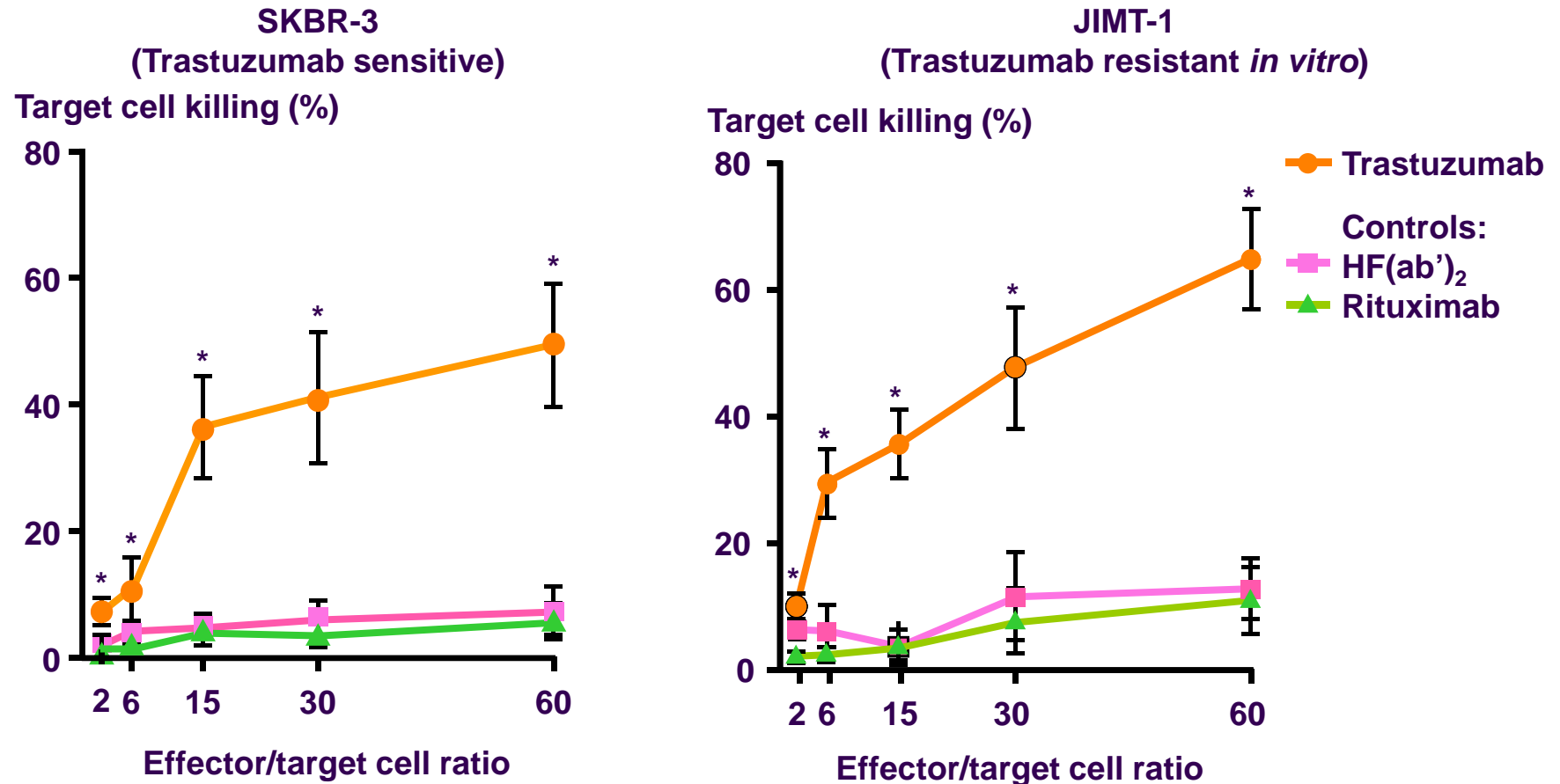
# ADCC

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

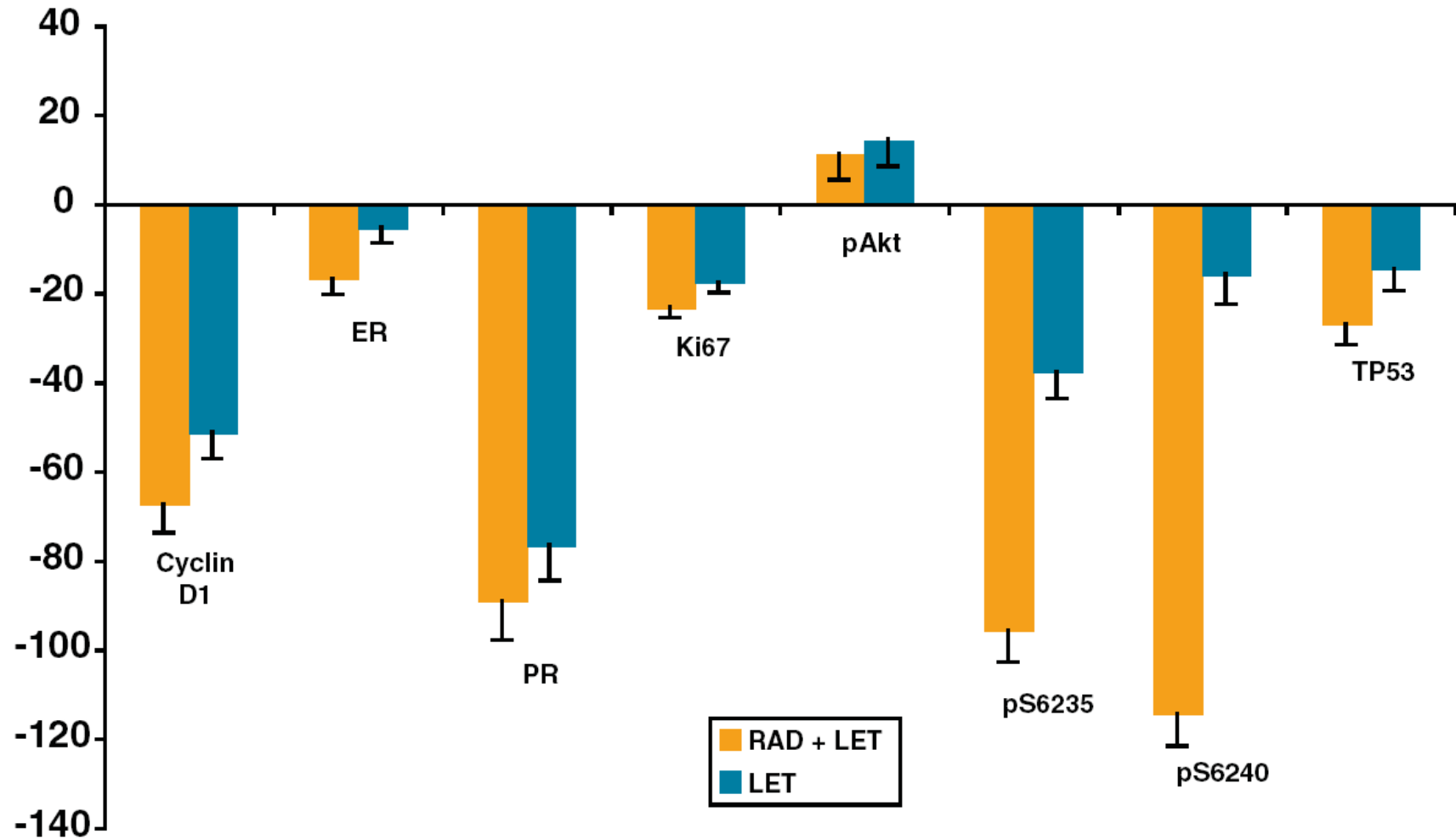
## **Voraussetzung:**

- **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**

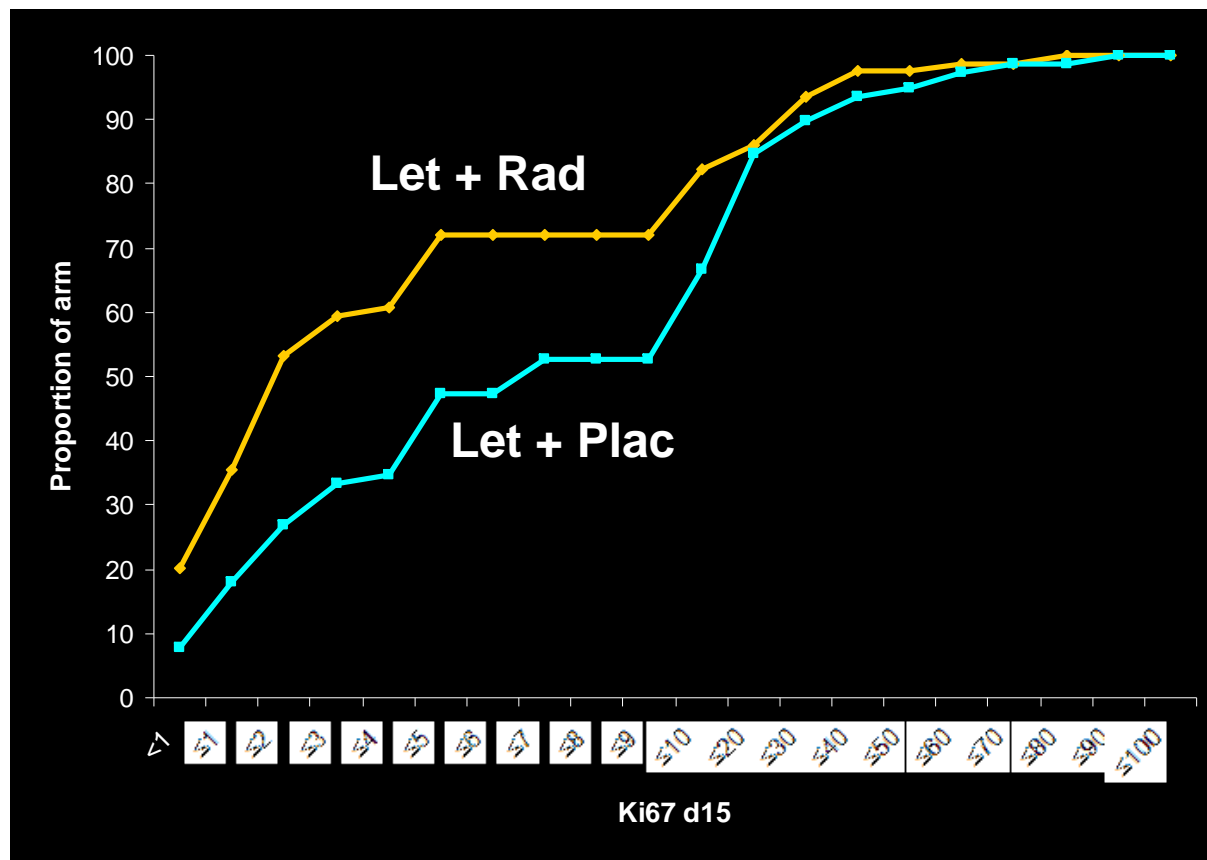
**Blutkonzentrationsspiegel der Wirksubstanz  
sind hierfür kein Ersatz !**



# Neoadjuvant RAD001+Let vs. Placebo+Let



# Neoadjuvant RAD001+Let vs. Placebo+Let

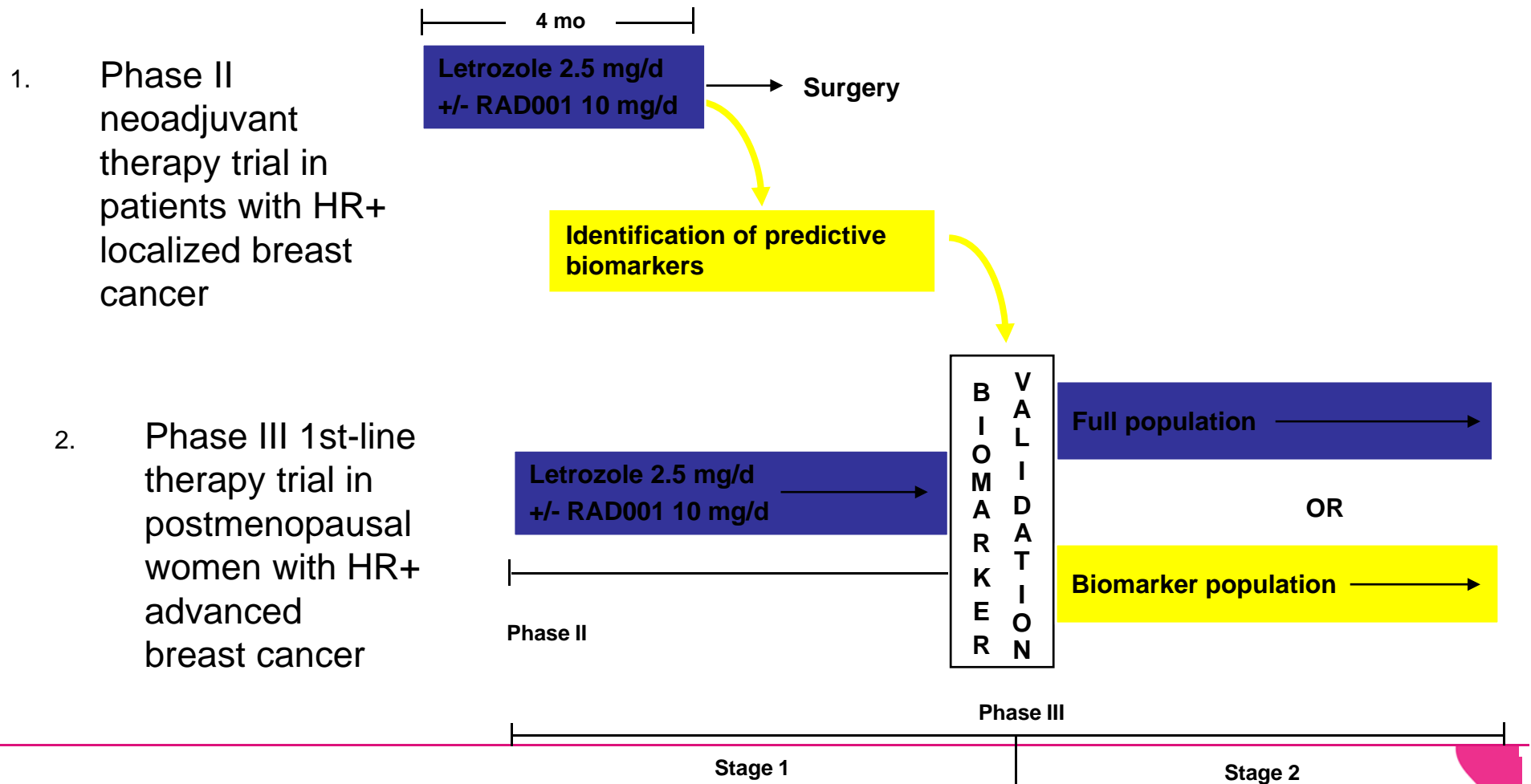


## Klinisches Ansprechen vs Zellzyklusregulation

- Addition von RAD001 zu Letrozol erhöht klinische Ansprechrates
- 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**

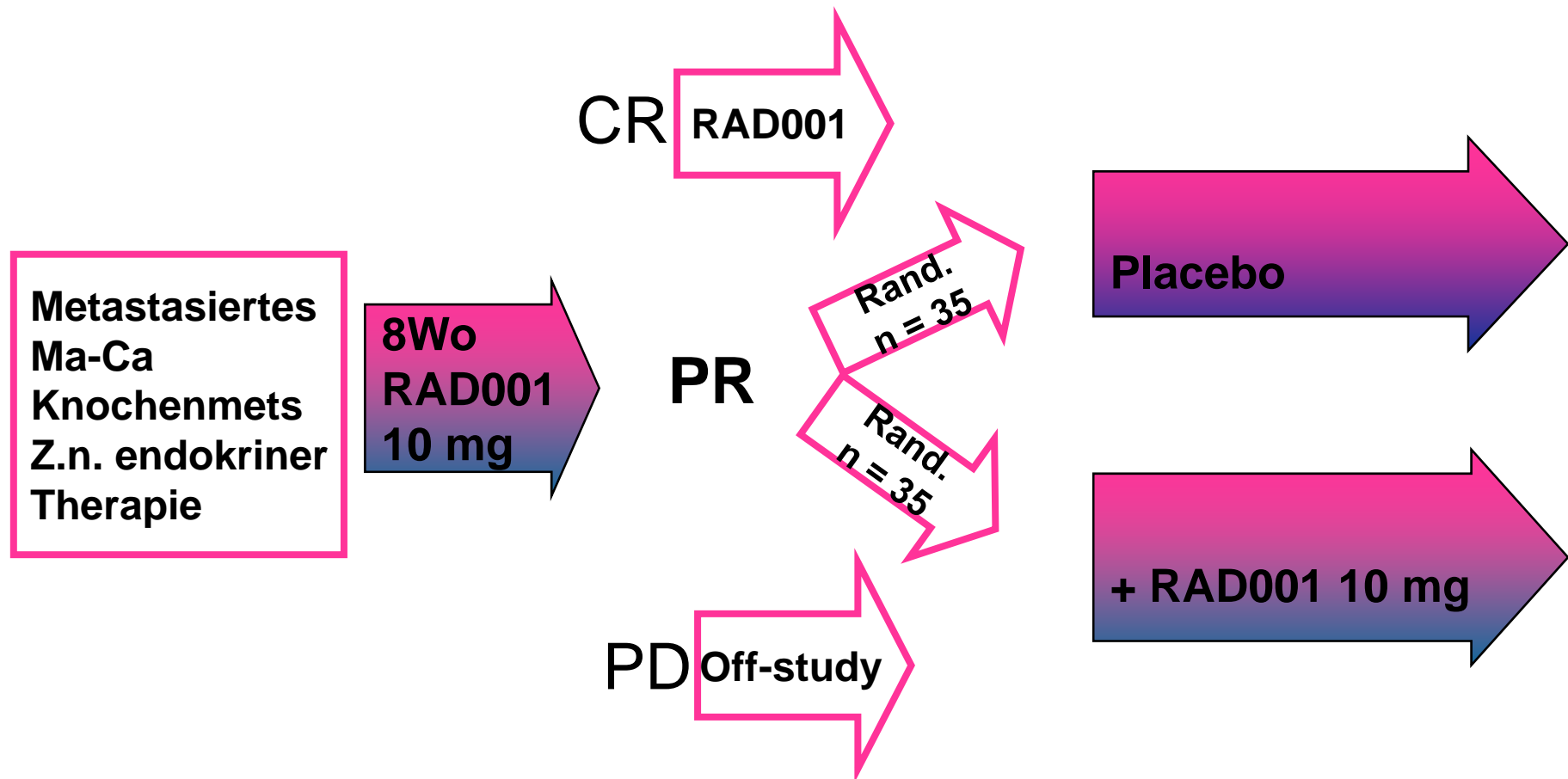
**Besser:**

- **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





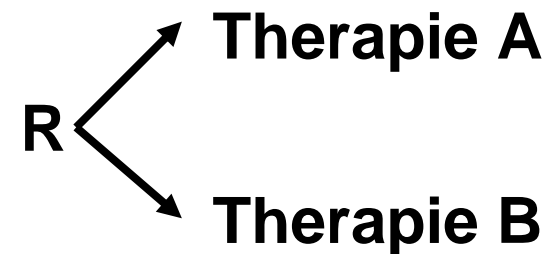
# Phase III-Konzepte

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**

