

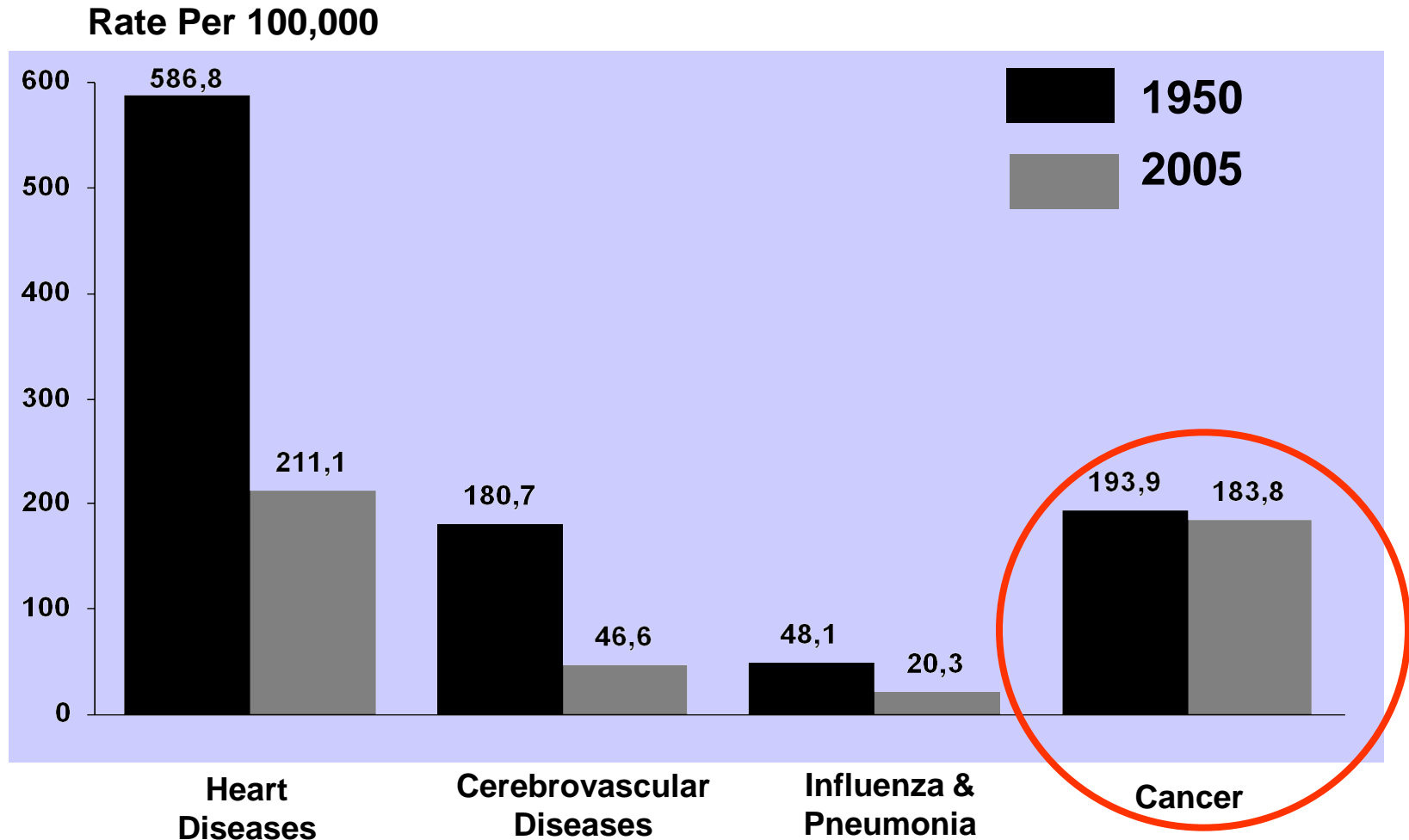


Personalisierte Medizin: neue Anforderungen an den Arzt ?

Jürgen Wolf
Klinik I für Innere Medizin
Centrum für Integrierte Onkologie
Uniklinik Köln

**Neue effektive Ansätze in der
systemischen Krebstherapie sind überfällig**

Krebssterblichkeit 1950 – 2005: der Durchbruch bleibt aus

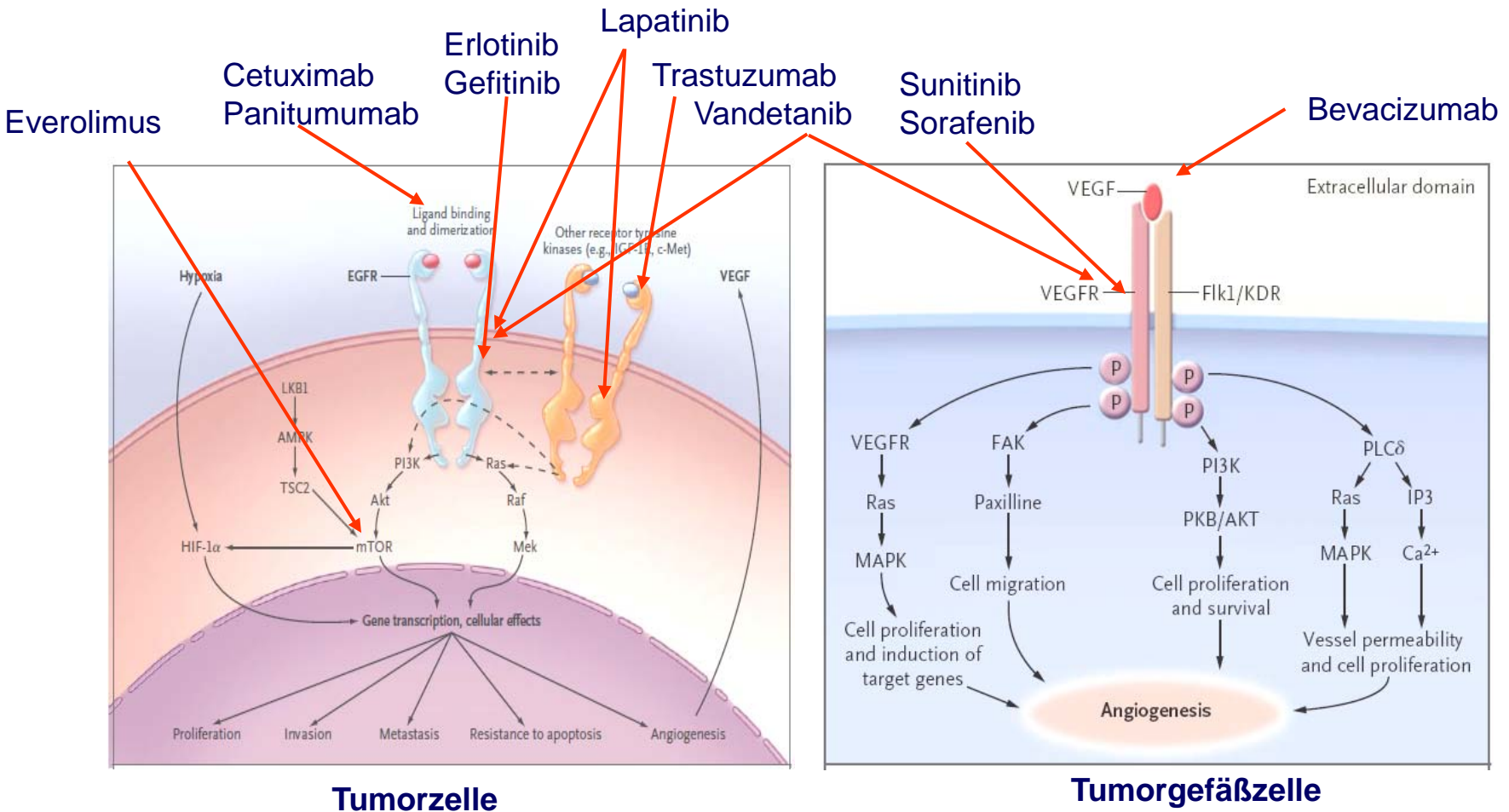


* Age-adjusted to 2000 US standard population.

Sources: 1950 Mortality Data - CDC/NCHS, NVSS, Mortality Revised.

2005 Mortality Data: US Mortality Data 2005, NCHS, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.

Seit ca. 2000: zielgerichtete Therapeutika (targeted drugs) erobern die klinische Onkologie



In unselektionierten Patienten bringen die *targeted drugs* Verbesserungen, aber keine Durchbrüche

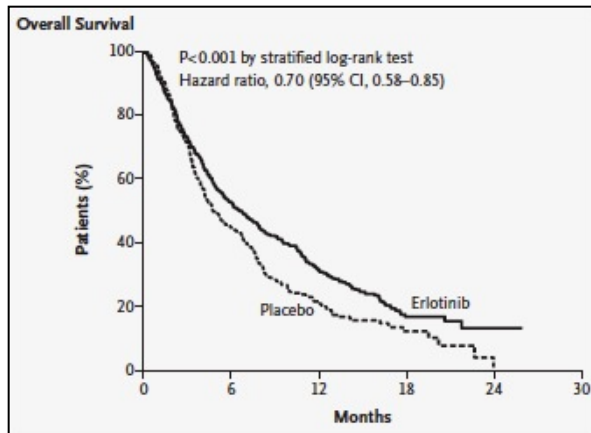
Beispiele Zulassungs-relevanter „positiver“ Studien:

Indikation	Substanz	Kombinationspartner	mÜLZ – Gewinn	mPFS - Gewinn	
KRK	Bevacizumab	+ IFL	4,7 m	4.4 m	Hurwitz 2005
		+ FOLFOX	1,4 m ns	1,4 m	Saltz 2007
	Cetuximab	+ Folfiri (nur RAS-wt)		1,2 m	Van Cutsem 2008
NSCLC	Bevacizumab	+ Pacl./Carbopl.	2 m	1,7 m	Sandler 2006
		+ Gemca/Cispl.		0.6 m	Manegold 2006
	Cetuximab	+ Vinorelb./Cispl.	1,2 m	0 m	Pirker 2008
	Erlotinib	mono	2 m	0.4 m	Shepherd 2005
Mamma-Ca.	Bevacizumab	+ Paclitaxel	1,5 m	5.9 m	Miller 2007
		+ Docetaxel		0.8 m	Miles 2007

**Nur der personalisierte Einsatz der neuen
zielgerichteten Therapeutika wird einen
Durchbruch für die Patienten bringen**

Paradigma personalisierter Therapie: der EGFR-Inhibitor Erlotinib beim fortgeschrittenen NSCLC

Ausgangssituation: med. ÜL mit Chemotherapie allein: < 1 Jahr

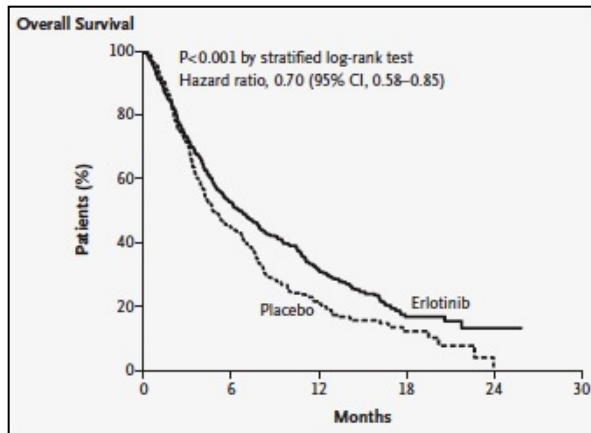


Shepherd, 2005

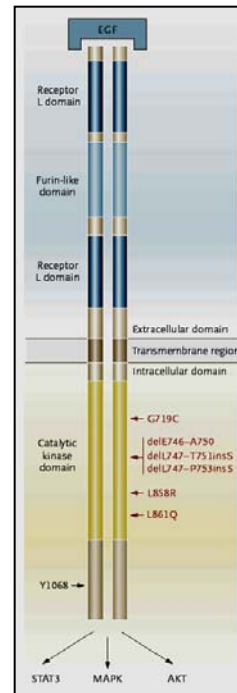
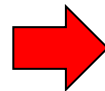
**Unselektionierte Patienten:
ÜL – Gewinn: 2 Mon.
med ÜL < 1 J.**

Paradigma personalisierter Therapie: der EGFR-Inhibitor Erlotinib beim fortgeschrittenen NSCLC

Ausgangssituation: med. ÜL mit Chemotherapie allein: < 1 Jahr



Shepherd, 2005

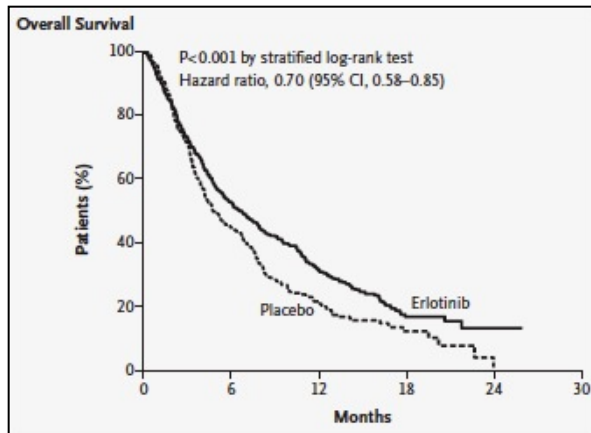


Unselektionierte Patienten:
ÜL – Gewinn: 2 Mon.
med ÜL < 1 J.

**Mutationen im EGFR-Rezeptor
prädiktiv für Ansprechen**

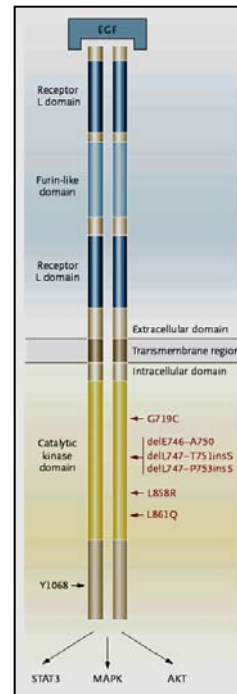
Paradigma personalisierter Therapie: der EGFR-Inhibitor Erlotinib beim fortgeschrittenen NSCLC

Ausgangssituation: med. ÜL mit Chemotherapie allein: < 1 Jahr

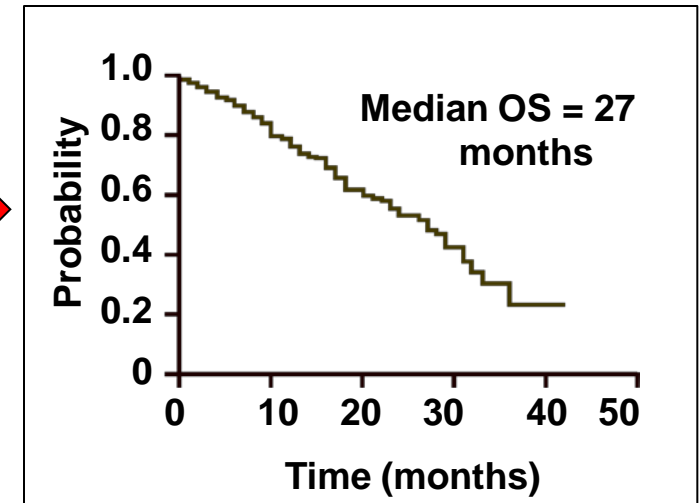


Shepherd, 2005

Unselektionierte Patienten:
 ÜL – Gewinn: 2 Mon.
 med ÜL < 1 J.



**Mutationen im EGFR-Rezeptor
 prädiktiv für Ansprechen**



Rosell, 2009

EGFR-mutierte Patienten:
 med. ÜL: 27-33 Mon.

Definition personalisierte Medizin:

„to treat the tumor along its genetic vulnerability“



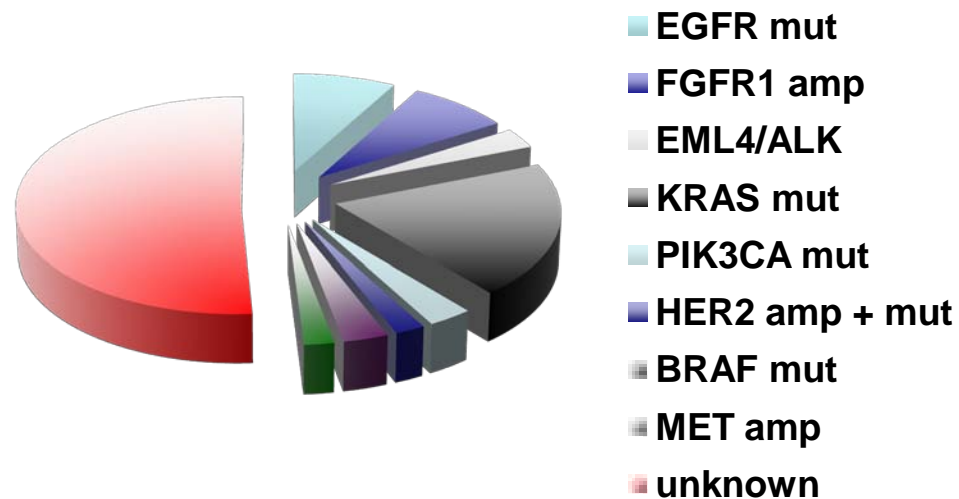
EGFR Mutation (NSCLC)	→	EGFR-TKIs
EML4/ALK Fusion (NSCLC)	→	MET/ALK-Inhibitoren
BRAF-Mutation (Melanom)	→	BRAF-Inhibitoren
BRCA1/2 Mutation (Mamma-Ca.)	→	PARP-Inhibitoren

Voraussetzung: Verständnis der biologischen Grundlagen

NICHT: Korrelation von Biomarkern mit Outcome

Krebs als Krankheit des Genoms

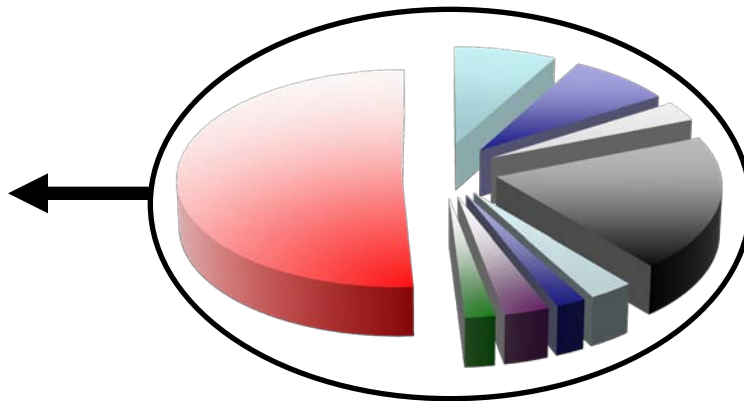
Beispiel Lungenkrebs



**Die Krebserkrankung als Summe einer Vielzahl
genetisch definierter Erkrankungen**

Unselektionierte Behandlungsstrategien: marginale Erfolge

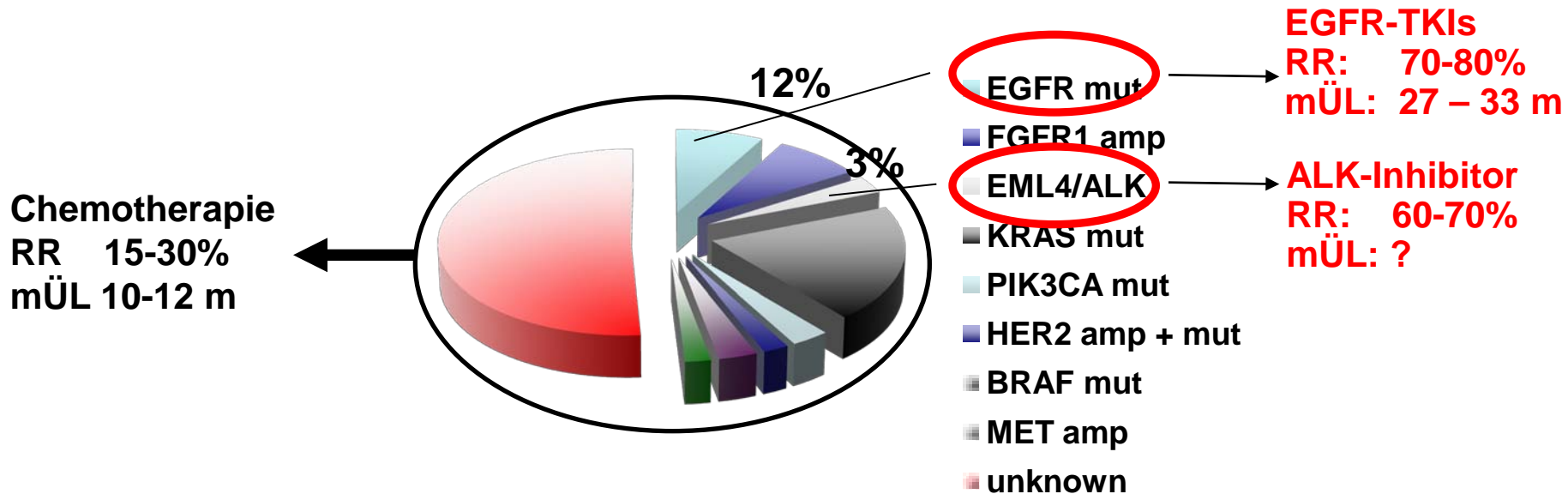
Chemotherapie
RR 15-30%
mÜL 10-12 m



- EGFR mut
- FGFR1 amp
- EML4/ALK
- KRAS mut
- PIK3CA mut
- HER2 amp + mut
- BRAF mut
- MET amp
- unknown

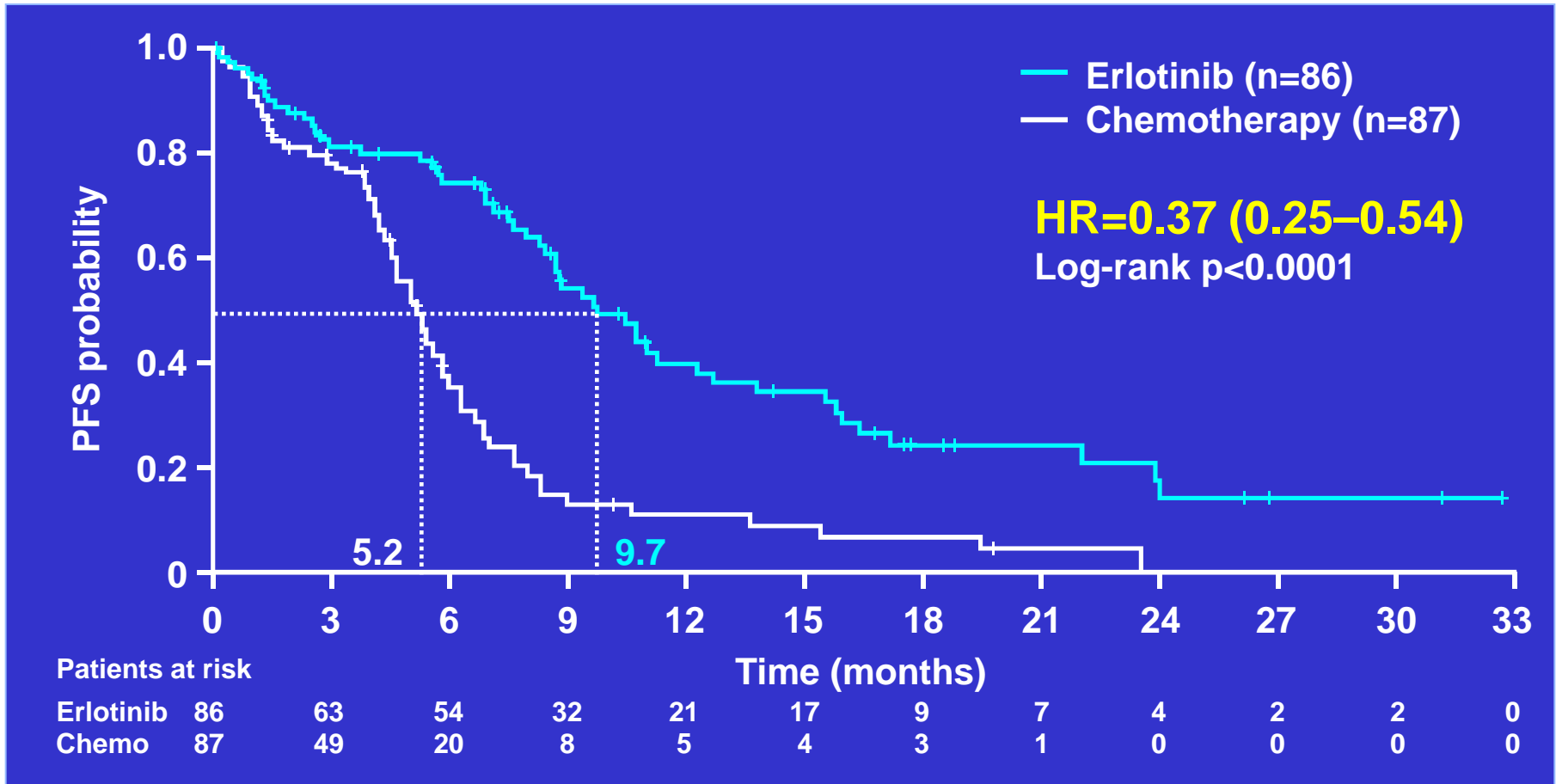
Voraussetzung: Identifikation der *driver mutations*

Personalisierte Behandlungsstrategien: substantielle Fortschritte



**Führen personalisierte Therapien zu
substantiell verbesserter Remissionsrate
und PFS, werden sich keine
Überlebensdaten in randomisierten Studien
mehr erheben lassen**

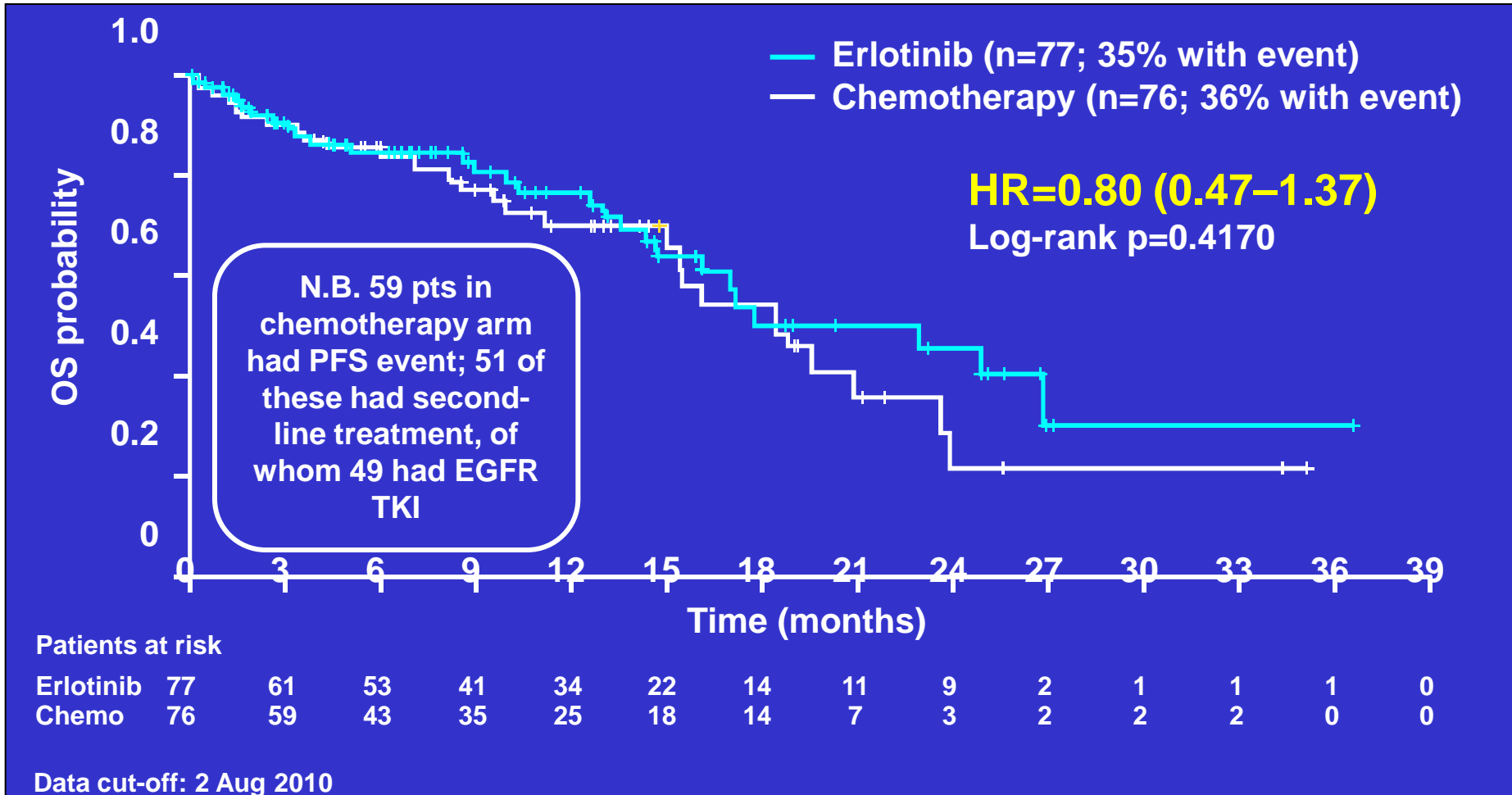
Überlegenheit personalisierter Therapie lässt sich im direkten Vergleich mit Chemotherapie zeigen ...



EURTAC: PFS in ITT population (interim analysis 2 Aug 2010)

Rosell et al., # 7503, ASCO 2011

... aber nicht mehr für das Gesamtüberleben wg. der “crossover” - Problematik

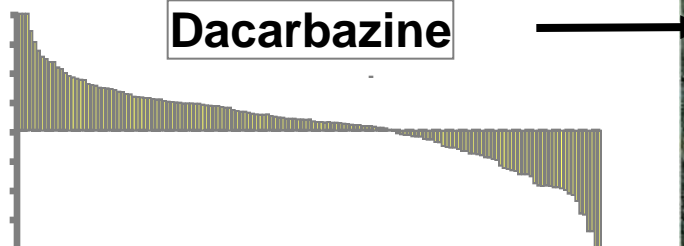
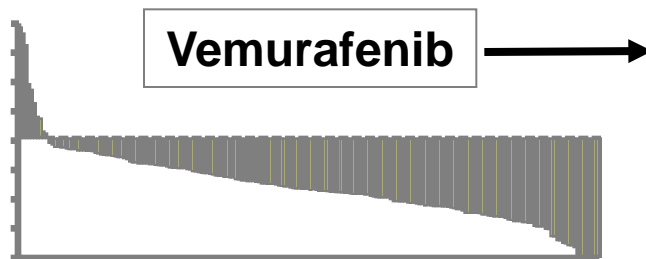


Wann ist Randomisierung ethisch nicht mehr vertretbar ?

The New York Times

Target Cancer

New Drugs Stir Debate on Rules of Clinical Trials



Two Cousins, Two Paths *Thomas McLaughlin, left, was given a promising experimental drug to treat his lethal skin cancer in a medical trial; Brandon Ryan had to go without it.*

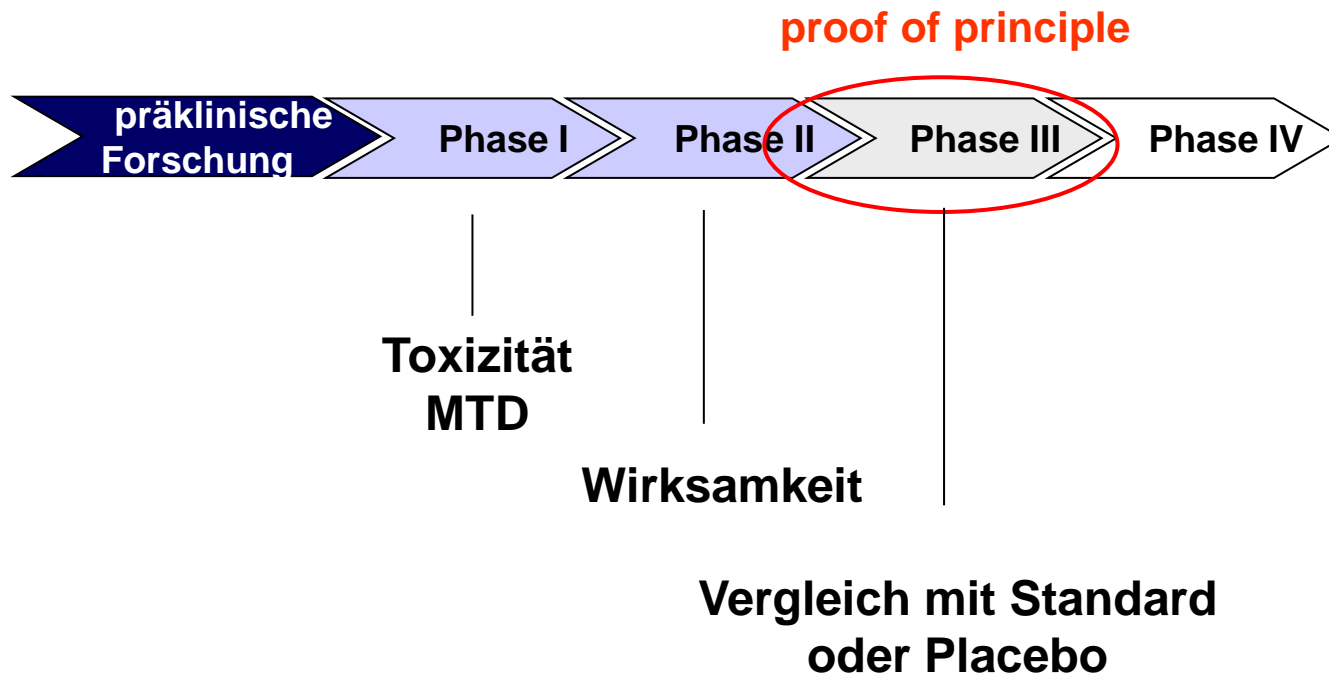
By [AMY HARMON](#)

Published: September 18, 2010

**Personalisierte Medizin wird die Realität
in der klinischen Forschung und in der
Versorgung von Krebspatienten
fundamental ändern**

Klinische Forschung: klassische Medikamentenentwicklung

proof of principle in Phase III



Viele negative Phase III Studien zur Evaluation neuer Substanzen in unselektionierten Patienten

Beispiel: antiangiogene Substanzen beim NSCLC

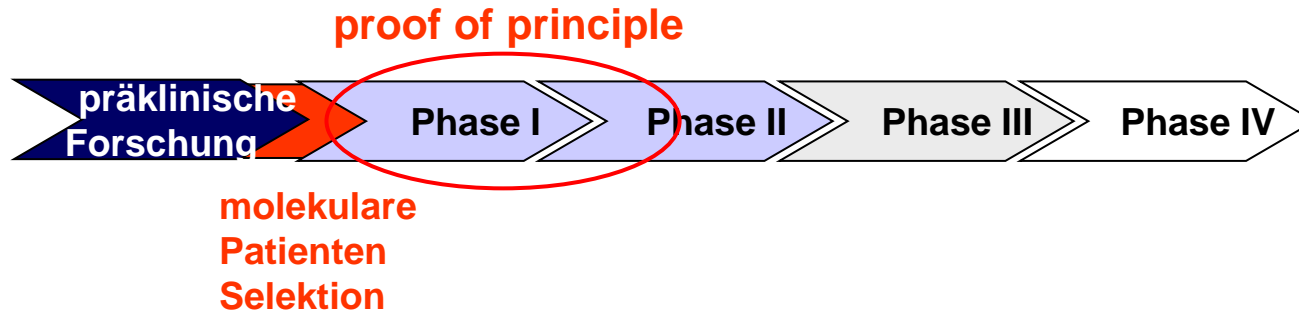
Trial	n	result	
carbo/pac +/- cediranib , 1 st line	234	stopped early	2008
carbo/pac +/- sorafenib , 1 st line	900	stopped early	2008
docetaxel +/- vandetanib , relapse	1391	marginal PFS benefit, approval application retracted 2010	
cisplatin + gemca +/- sorafenib , 1 st line	900	neg. (OS)	press release June 2010
carbo/pac. +/- ASA404 , 1 st line	1200	neg. (OS n.r.)	press release March 2010
carbo/pac +/- motesanib , 1 st line	1010	neg. (OS n.r.)	ASCO 2011

Phase III Studien ohne biologische Rationale:

- Verschwendung von Patienteneinsatz und –hoffnung, unnötige Toxizität
- Verschwendung von Zeit und guten Substanzen

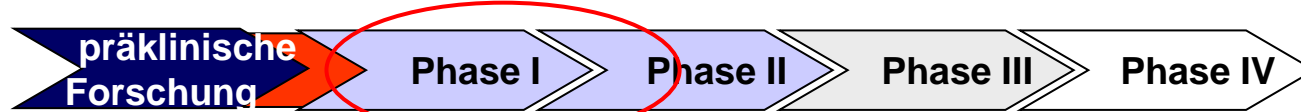
Entwicklung personalisierter Therapien:

proof of principle Shift von Phase III zu Phase I/II Studien

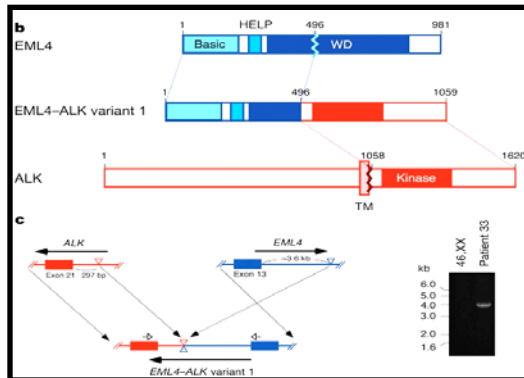


Beispiel: der ALK-Inhibitor Crizotinib beim EML4-ALK positiven Adenokarzinom der Lunge

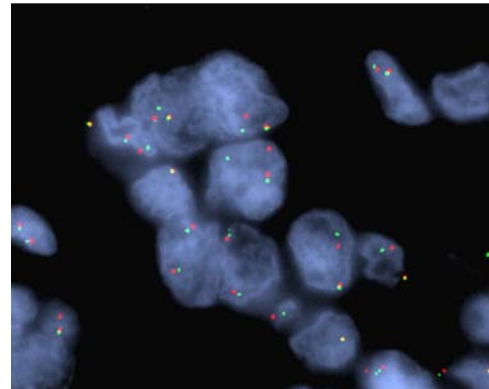
proof of principle



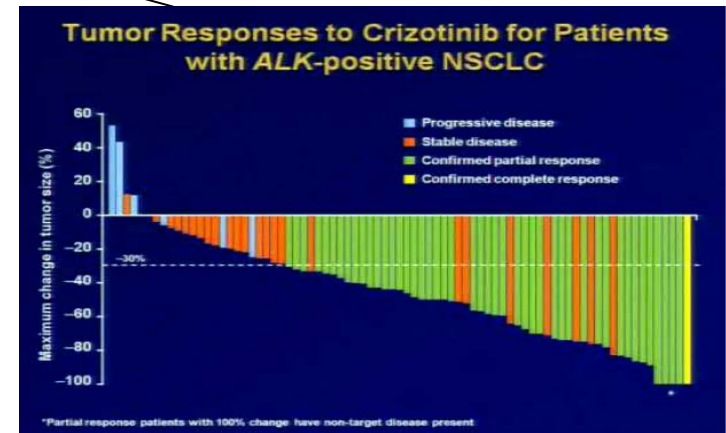
molekulare
Patienten
Selektion



Soda, Nature 2007

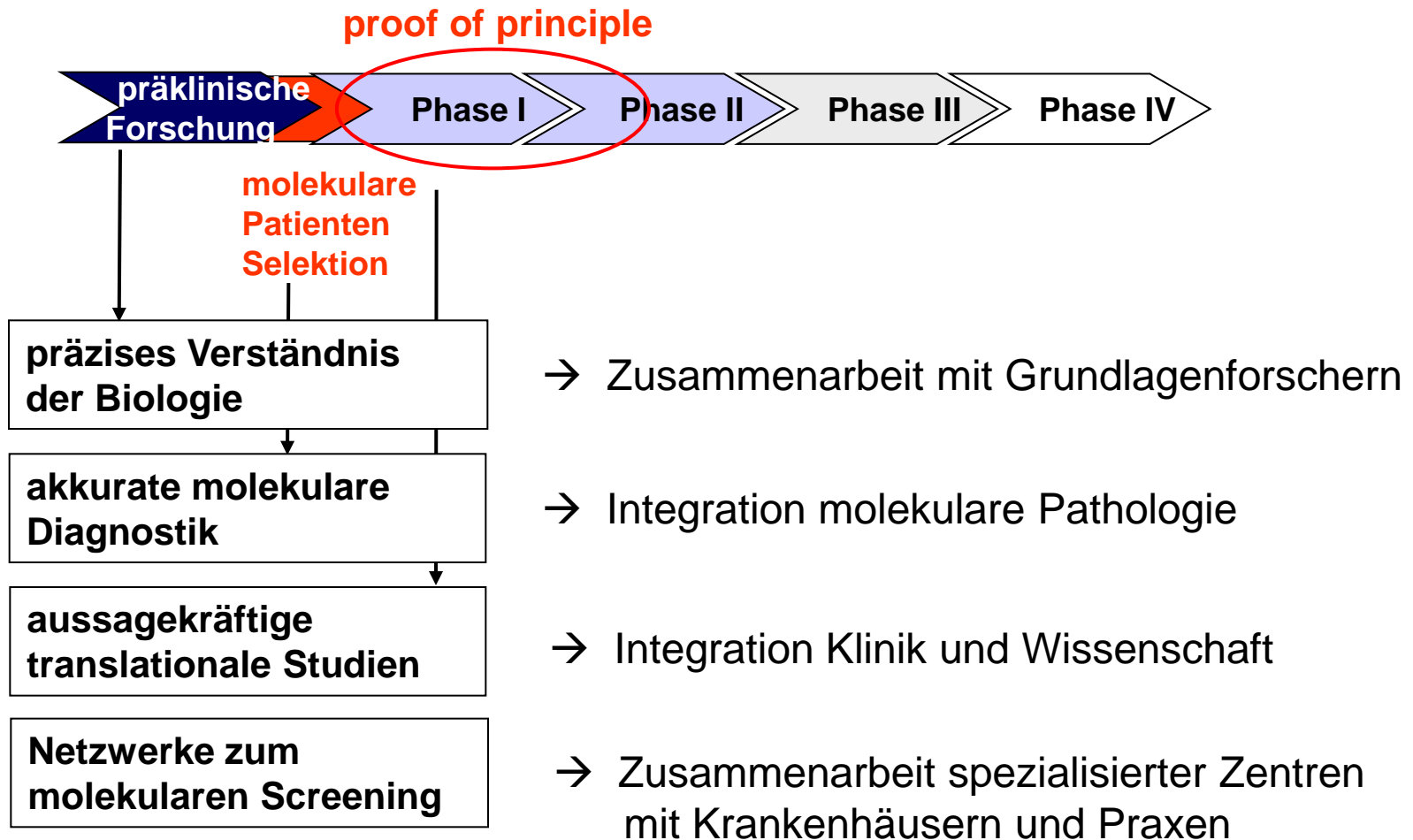


Martelli, AJP 2009



Bang, ASCO 2010
FDA-Zulassung: 2011

Neue Anforderungen an Ärzte in klinischer Forschung und Routineversorgung



**Die Zuführung von Patienten zu
personalisierten Therapien – in klinischen
Studien oder mit zugelassenen Verfahren –
erfordert neue interdisziplinäre und Sektor-
übergreifende Versorgungsstrukturen**

Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs

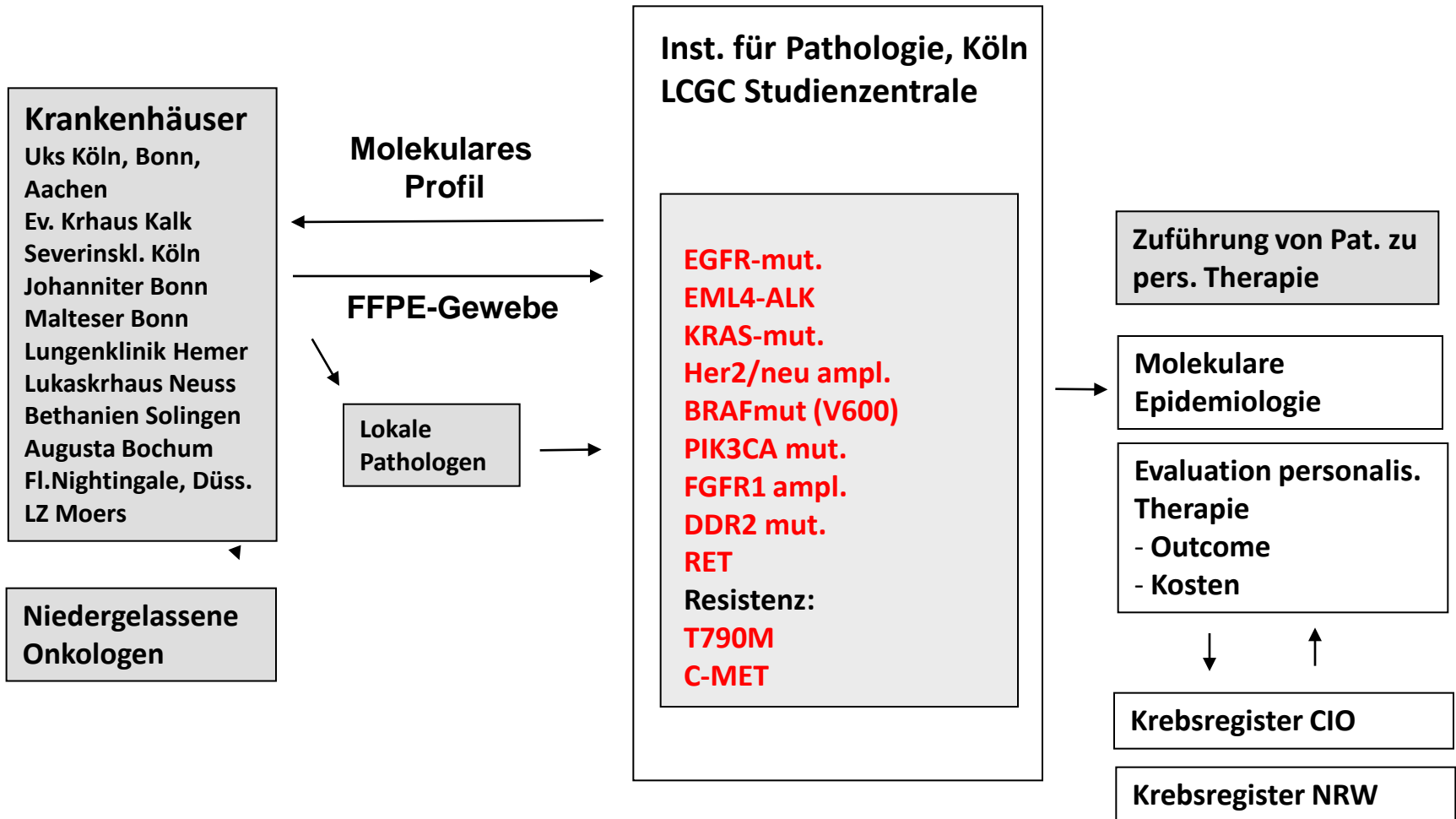


Network
Genomic Medicine
Lung Cancer

Gründung: 03/2010; chairmen: J.Wolf, R.Büttner, Pls T.Zander, L.Heukamp

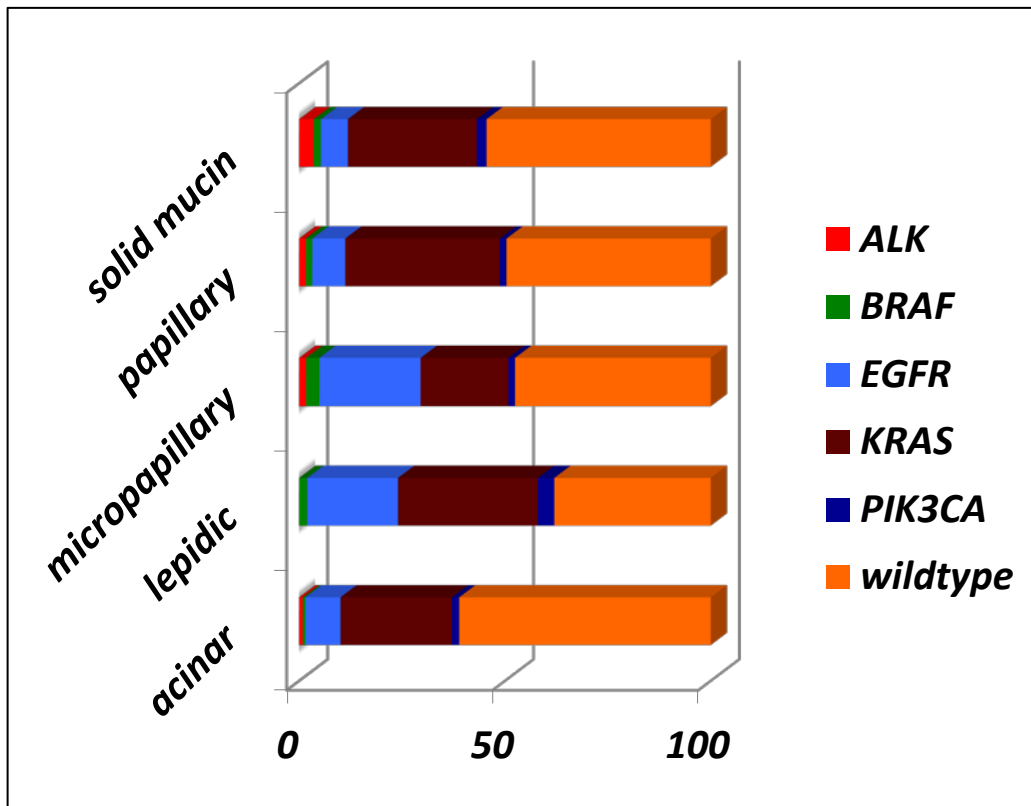
März 2010 – Dezember 2011: 1990 Lungenkrebsgewebe

81 % auswertbare Proben



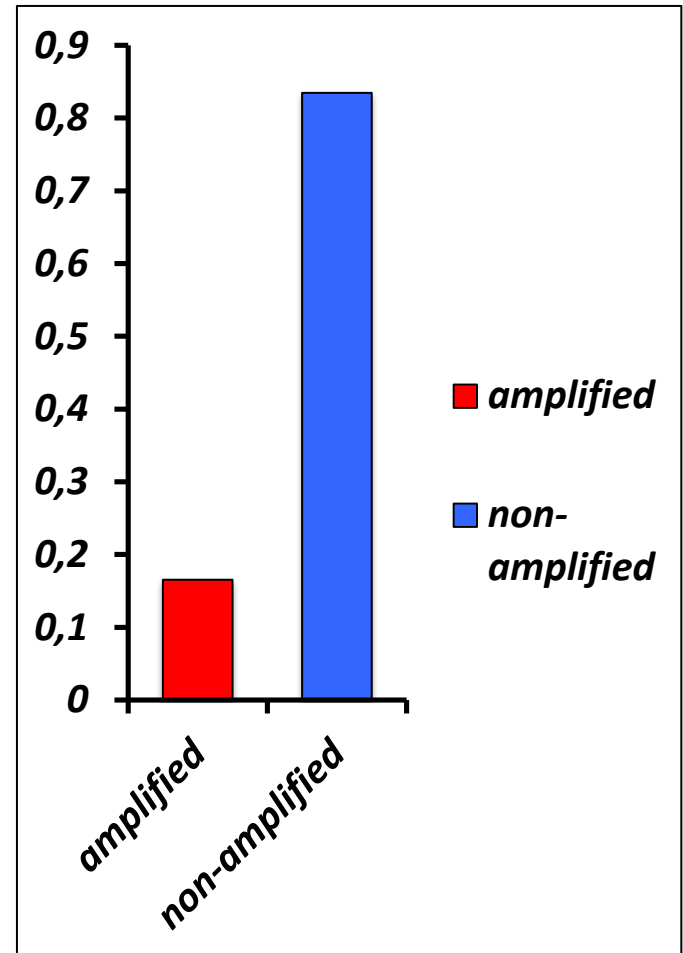
Ca. die Hälfte aller Lungenkrebspatienten trägt therapeutisch angehbare Mutationen

Evaluation von 1020 Adenokarzinomen



Therapeutisch angehbare Läsionen in 42%

Evaluation von 427 Plattenepithelkarzinomen



FGFR1 Amplifikation: 15%

Auch Patienten in frühen Studien profitieren von personalisierter Behandlung

Vergleich personalisierter und nicht personalisierter Therapie in einem Phase I Programm (MD Anderson Cancer Center, Houston)

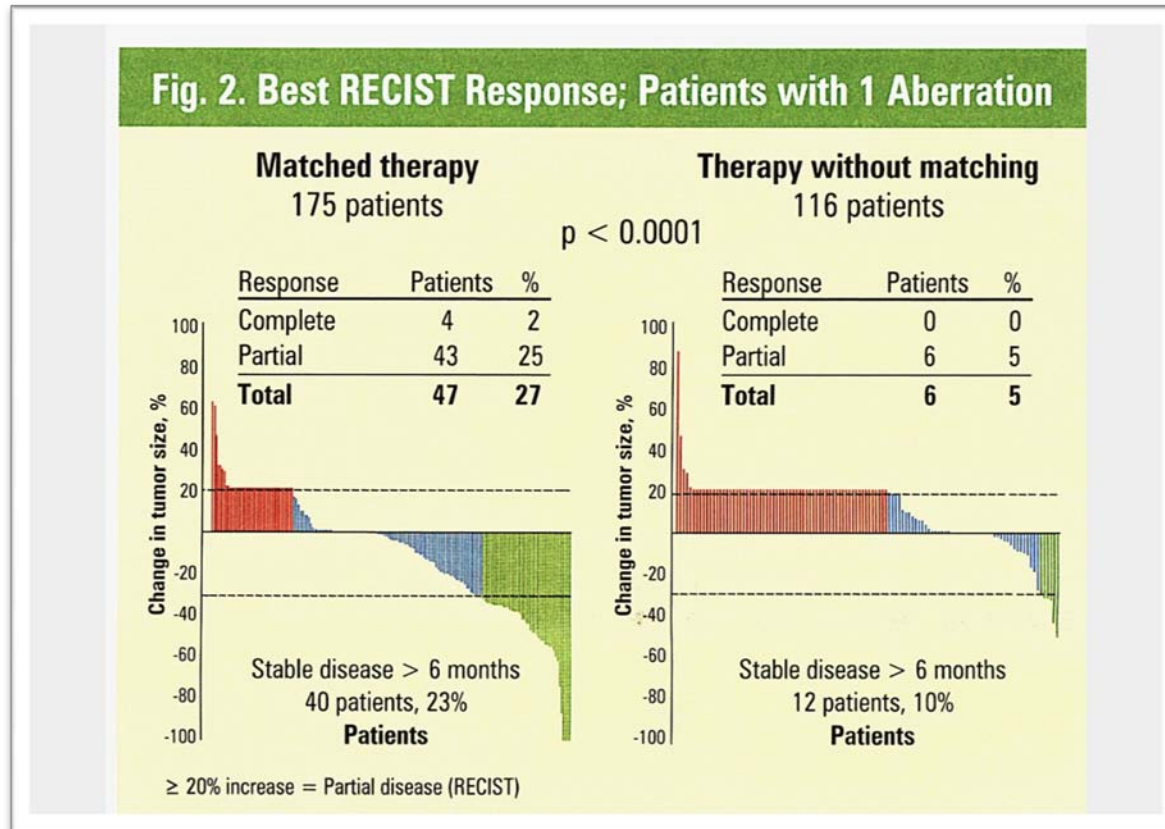
Retrospektive molekulare Analyse von 1.144 Studienpatienten

Fig. 1. Proportions of Molecular Aberrations (1,144 patients)

Mutation	Patients tested	Patients with aberration	Percent
<i>PIK3CA</i>	803	82	10
<i>KRAS</i>	744	136	18
<i>BRAF</i>	740	123	17
<i>EGFR</i>	636	20	3
<i>NRAS</i>	489	38	8
<i>PTEN</i> loss	445	76	17
<i>CKIT</i>	431	7	2
<i>p53</i>	120	44	37
<i>ALK</i>	85	1	1
<i>G-NAQ</i>	75	2	3
<i>C-MET</i>	62	1	2
<i>RET</i> *	32	18	56

* Includes mostly patients with medullary thyroid cancer

Besseres Outcome bei personalisiert behandelten Patienten

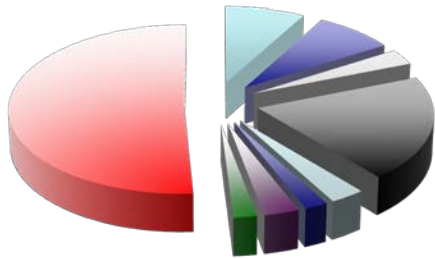


ASCO 2011,
#CRA 2500

Do whatever it takes to maximize a patient's chance of having a benefit from a specific phase I agent, not just trying the next new agent to come along as it may be the last thing your patient has the opportunity to try on"

Daniel von Hoff

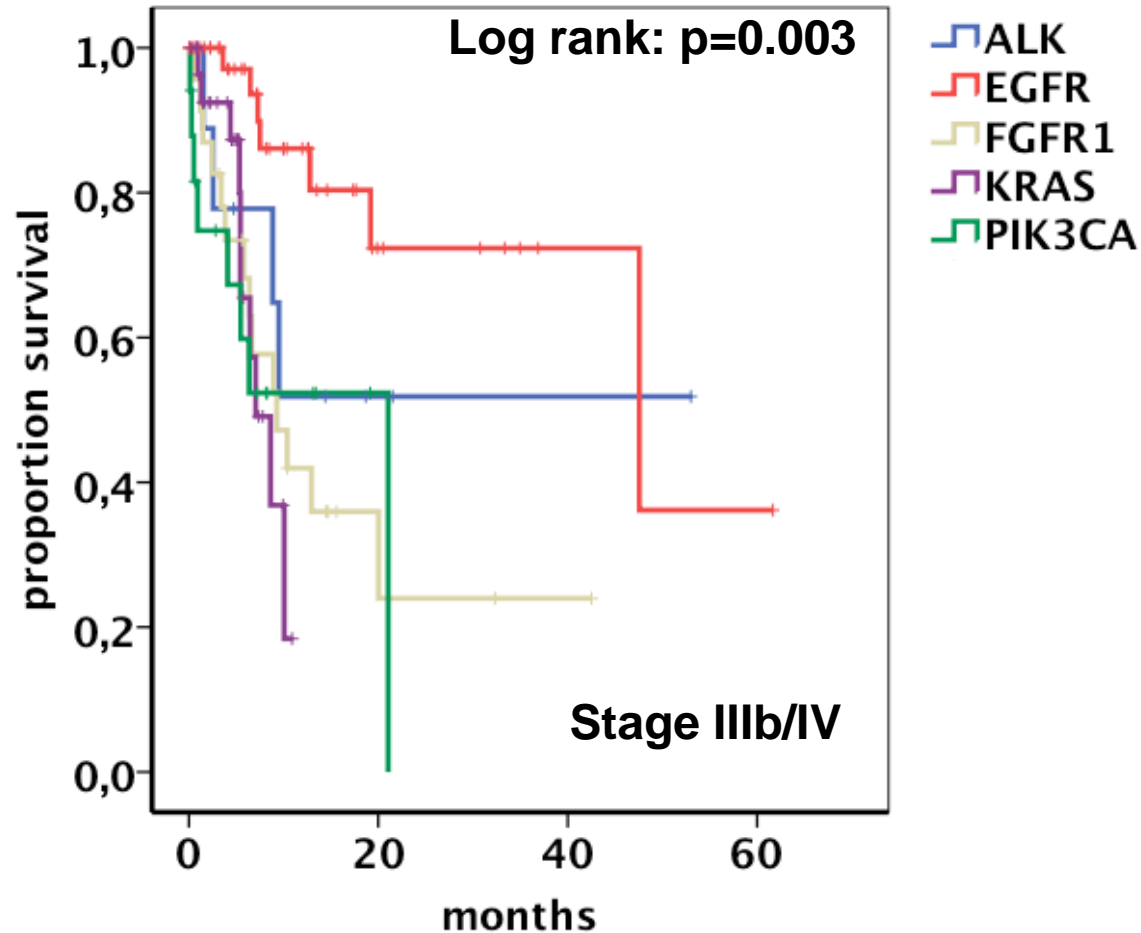
Personalisiertes Angebot Kölner Lungenkrebs-Studiengruppe: für jede genetisch definierte Subgruppe ein Behandlungsansatz



Personalized trials

EGFR mut	ph I afatinib + panitumumab (T790Mpos.), in prep.
FGFR1 amp	ph I (FIM) BGJ 398 , open
EML4/ALK	ph I (FIM) LDK 378 / ph II,III crizotinib , open
KRAS mut	ph I extension: sorafenib + everolimus , open
PIK3CA mut	ph I: MEK162 + BEZ235 , in prep.
HER2 amp + mut	ph II AUY922 + trastuzumab , in prep.
BRAF mut	ph II vemurafenib , in prep.
MET amp	
unknown	Trials to identify imaging-based biomarkers
	ph II erlo + beva / FDG-, FLT-PET, DCE-MRI / open
	ph I BIBF1120 + everolimus / DCE-MRI / in prep.

Exzellentes Überleben von Patienten mit EGFR-Mutationen im Netzwerk durch personalisierte Therapie



EGFR und ALK signifikante prognostische Prädiktoren in multivariaten Analysen

- **75% aller EGFR mutierten Patienten erhielten Erlotinib oder Gefitinib**
- **50% (11/22) EML4-ALK positive Patienten erhielten Crizotinib**

Fazit

- Substantielle Fortschritte in der Onkologie sind nur durch personalisierte Therapieansätze zu erwarten.
- Voraussetzung ist ein präzises Verständnis von Abhängigkeit und pharmakologischer Vulnerabilität in genetisch definierten Subgruppen.
- Die Umsetzung erfordert eine enge Zusammenarbeit von Grundlagenforschern, molekularen Pathologen, Klinikern (transsektoral), der Industrie und Kostenträgern schon in frühen Stadien der klinischen Entwicklung.
- Die Umsetzung erfordert auch die Erarbeitung neuer Strategien zur Bewertung des (Mehr-) Werts eines neuen Medikaments.