

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 27. Februar 2018 in Göttingen

im Rahmen des 20. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie des Verbundes Klinische Pharmakologie in Deutschland (VKliPha e.V.)

„Neue Studienkonzepte in der klinischen Entwicklung“

Seite 1/4

Dr. Stefan Frings, Medizinischer Direktor bei Roche und stellvertretender Sprecher der Paul-Martini-Stiftung (PMS) und PD Dr. Bestehorn/VKliPha begrüßen die rund 200 Teilnehmer; Frings stellt die vom vfa getragene PMS kurz vor.

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-300
info@paul-martini-
stiftung.de

PD Dr. Thomas Sudhop, BfArM, referiert zu **„Komplexe Studiendesigns: Dilemma für Ethik-Kommissionen und Behörden“**. Einleitend stellt er die Studiendesigns für Basket/Bucket, Umbrella und Platform Trials vor, die vorwiegend im Onkologiebereich zum Einsatz kommen und in der Regel Biomarker-gesteuert sind. Probleme bei der Beurteilung durch das BfArM und die Ethik-Kommissionen gibt es dann, wenn diese Studiendesigns in einem einzigen Prüfplan alle Substudien mit einschließen: Der Umfang der Dokumentation nimmt dadurch stark zu, die Amendments werden schwer lesbar und bewertbar, und die Prüfer bekommen Probleme, den Prüfplan lesen und nachvollziehen zu können. Dies kann zu schweren GCP-Verstößen führen, die künftig mit der EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen meldepflichtig werden und zu veröffentlichen sind. Bei Basket-Studien kann es zu Problemen für die Ethik-Kommissionen (EKs) kommen, die Eignung der Prüfzentren zu bestätigen, da rechtlich keine subgruppenspezifische Eignung vorgesehen ist. Hinzu kommen weitere Schwierigkeiten: BfArM und EKs sollen über Annahmen im Studienprotokoll zum weiteren Studienverlauf entscheiden, ohne dass dafür Daten vorliegen; Studien können durch Amendments permanent erweitert und die Unterrichtungspflichten könnten durch Öffnung immer neuer Substudien ausgehebelt werden. Daher plädiert Sudhop für die in einem Beratungsgespräch abgestimmte Erstellung eines Masterprotokolls, dessen Subprotokolle als Einzelstudien eingereicht werden. Abschließend zieht er folgendes Fazit: Bundesoberbehörden und EKs wollen innovativen Ansätzen nicht entgegen stehen, müssen aber ihren gesetzlichen Auftrag eines wirksamen Reviews erfüllen können. Komplexe Studiendesigns können sinnvoll sein, zu starke Überladung einer Einzelstudie birgt aber das Risiko schwerwiegender GCP-Verletzungen. Studienserien auf Basis

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

von Masterprotokollen können diese Risiken reduzieren und sollten deshalb nach Möglichkeit bevorzugt werden.

Dr. Daniel Waterkamp/Sr. Medical Director, Genentech, präsentiert **„Innovative Studiendesigns: Wie bringt man einen bispezifischen Antikörper für die Krebsimmuntherapie schnell und sicher zur Zulassung?“** Zunächst stellt Waterkamp den bispezifischen Antikörper kurz vor: Dieser weist ein neues 2:1 molekulares Design auf; ein Arm bindet an CD3 auf T-Zellen und zwei Arme an CEA auf Tumorzellen, das dort häufig vorkommt, aber nur in geringem Maße auf normalem Gewebe. Dies führt zur T-Zell-Aktivierung und Elimination der Krebszellen. Die Phase-I-Prüfung wurde mit verschiedenen Kohorten durchgeführt, wobei der Start mit sehr geringen Konzentrationen der Prüfsubstanz erfolgte, die dann Schritt für Schritt gesteigert wurden. Grund hierfür war, dass es für CEA kein toxikologisches Tiermodell gibt, mit dem man die erste Dosis für First-in-man-Studien hätte abschätzen können. Anschließend erläutert er die Herausforderungen für Studien mit Immunonkologika, insbesondere die Vielzahl an Kombinationen, die Auswahl des Studiendesigns, der Endpunkte, die Patientencharakteristika und statistische Überlegungen. Wie diese Herausforderungen bei dem bispezifischen Antikörper angegangen werden, zeigt er anhand des allgemeinen Morpheus-Studiendesigns mit multiplen Indikationen (sieben verschiedene Krebsarten), mit einem Basket-Ansatz und adaptivem Design. Bei Morpheus handelt es sich um eine neue immunonkologische Phase Ib/II-Entwicklungsplattform von Roche/Genentech, um Kombinationen von Immuntherapien gegen Krebs schneller und zielgerichteter zu entwickeln. Abschließend geht er auf das Design einer geplanten Multi-Kohorten seamless Phase-Ib-III-Studie im Pankreaskarzinom ein.

Seite 2/4

Prof. Dr. Dirk Jäger, Direktor für Klinische Onkologie, NCT Heidelberg, stellt **„Neue Strategien in der Onkologie“** vor. Basis für die Behandlung von Krebspatienten sind derzeit minimale Informationen aus der Histologie, wobei vielen Krebspatienten die daraufhin ausgewählten Therapien wenig nützen. Mit dem Konzept der Personalisierten Medizin soll dem begegnet werden unter anderem durch die Charakterisierung des Tumors und dessen Umgebung (Host). So ist z.B. die Anzahl der infiltrierenden Immunzellen prognostisch hoch relevant, bisher aber noch nicht in die Leitlinien der Fachgesellschaften eingegangen. Eine immunologische Charakterisierung des Tumormilieus ist insbesondere für die Entwicklung der zahlreichen PD1/PDL1-Inhibitoren bedeutsam, die derzeit bei einer Vielzahl von Tumoren geprüft werden. Hier ist das Ansprechen primär von einer vorexistierenden Immunantwort und vom Tumormilieu abhängig. So ist z.B. ermittelt worden, dass CCR5-Inhibitoren, die bereits seit Jahren bei der Behandlung von HIV-1-Patienten angewendet werden, den Zugang von T-Zellen zum Tumorgewebe verbessern. Mit der immer weiter voran getriebenen Individualisierung der Tumorthherapie stellt sich die Frage, ob künftig

die Zulassung von einzelnen Krebsmitteln noch sinnvoll und möglich ist oder nicht vielmehr Behandlungsprozesse oder Algorithmen zugelassen werden sollten. In Heidelberg ist die Möglichkeit für eine Patientenspezifische Therapiesimulation mit Patienten-Tumorgewebe geschaffen worden. Eine optimale Kombinationstherapie sollte auf einer umfassenden molekularen Diagnostik (Genetik, Epigenetik, Immunologie) und der Integration dieser Daten in ein Modell der individuellen Tumorerkrankung basieren. Sie könnte aus targeted Drugs, Immunomodulatoren, autologen Krebsvakzinen und Zell-basierten Therapien bestehen.

Die Leitplanken für künftige Studienkonzepte fasst Jäger abschließend wie folgt zusammen: Ansprechen/Nicht-Ansprechen sind Resultate komplexer Reaktionen auf eine therapeutische Intervention. Um unmittelbare Effekte einer Therapie auf den Tumor zu messen, sollte früh unter der Therapie eine erneute Biopsie durchgeführt werden. Für die Beurteilung individualisierter Kombinationskonzepte ist die Messung des Effekts im Tumor wichtiger als die Erfassung klinischer Endpunkte. Dabei sollten sequentielle Biopsien fester Bestandteil von frühen Studienkonzepten sein.

Seite 3/4

Dr. Birgit Gaschler-Markefski, Expert Statistician Oncology, Boehringer Ingelheim, präsentiert „**Adaptive Designs – Real life examples from an industry’s perspective**“. Am Beispiel der LumeLung 2-Studie, eine multizentrische Phase-III-Studie mit vorbehandelten Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, erläutert sie ein "Adaptive Group Sequential Design", bei dem durch vorher geplante Zwischenauswertungen frühzeitig Daten gewonnen werden, um über eine vorzeitige Beendigung der Studie wegen ausbleibender oder zu geringer Wirksamkeit entscheiden zu können. Bei diesem Beispiel wurde auf Empfehlung des Data Monitoring Committee die Studie wegen voraussichtlicher Nutzlosigkeit (futility) gestoppt. Bei einer detaillierten Auswertung der Daten konnte aber letztendlich bei einer Subgruppe doch eine für die Zulassung ausreichende Wirksamkeit ermittelt werden.

Als zweites Beispiel präsentiert sie das adaptive Design für eine Phase-II-Studie, die - in Absprache mit der Zulassungsbehörde - nach Entblindung in eine Phase-III-Studie überführt werden konnte. Das dritte Beispiel betrifft eine Studie mit Population Enrichment Design.

Zusammenfassend zieht Gaschler-Markefski folgendes Fazit: Adaptive Dosisfindung ist in großen Pharmafirmen etabliert. Die Einbeziehung von Phase-II-Daten in eine konfirmatorische Analyse muss zuvor spezifiziert worden sein. Die Zulassungsbehörden akzeptieren keine Inflation von potenziellen Typ-I-Irrtümern. Sie sind aber offen für adaptive Designs mit erneuter Bewertung der Patientenzahlen, für spezielle Methoden, mit time-to-event Daten umzugehen, und für ein Population Enrichment Design. Adaptive Designs tragen zur Effizienz von klinischen Studien bei und sollten insbesondere für Onkologie-Studien verwendet werden.

Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Direktor der Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt/Main, stellt „Studienkonzepte bei medikamentösen "Sprunginnovationen" am Beispiel der chronischen Hepatitis C" vor.

Einleitend geht Zeuzem auf das Verhältnis zwischen Zulassung, (Zusatz)Nutzenbewertung in Deutschland und Patienteninteresse und die hierfür geforderten Patienten-relevanten Endpunkte ein. Während diese im Bereich Herz-Kreislauf und Onkologie durch entsprechende klinische Studien ermittelt werden können, stellt sich bei chronischen Infektionskrankheiten die Frage, ob eine Erreger-Eradikation, mit der auch weitere Ansteckungen verhindert werden können, ein validierter Patienten-relevanter Endpunkt ist. Während das für die (Zusatz)Nutzenbewertung zuständige Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) dies bei den Bewertungen der ersten neueren Hepatitis-C-Präparate zunächst bestritten habe, wird dieser Endpunkt inzwischen auch von dieser Institution als ausreichend validiert eingestuft. Hierzu haben auch große Metaanalysen beigetragen, in denen gezeigt werden konnte, dass eine Beseitigung des Hepatitis-C-Virus (SVR) mit einem drastischen Rückgang der Gesamtsterblichkeit und des Risikos der Entwicklung eines Leberzellkarzinoms und einer Lebertransplantation einhergeht. Die klinische Prüfung des ersten direkten HCV-Hemmers erfolgte im Rahmen eines Plattform-Designs, mit dem innerhalb weniger Wochen eine Wirksamkeit von über 90 Prozent gezeigt werden konnte. Eine Vergleichsgruppe mit der vorher üblichen Peginterferon-Behandlung hätte dagegen mindestens 1 Jahr gedauert, und die Patienten waren wegen der ausgeprägten Nebenwirkungen nicht mehr bereit, in einer solchen Kontrollgruppe behandelt zu werden.

Zusammenfassend zieht Zeuzem folgende Bilanz: Endpunkte müssen sinnvoll und klinisch relevant definiert werden; Innovations sprünge und Änderungen zentraler Fragestellungen kommen vor und erfordern Flexibilität im Studiendesign; Kontrollgruppen können bei Innovations sprüngen obsolet (historisch) sein; Subpopulationen müssen einem diagnostischen und klinisch-praktischen Standard entsprechen; die Bewertung des Zusatznutzens eines Medikaments sollte in möglichst wenigen Subgruppen erfolgen; Zielpopulationen $\leq 5\%$ sind (zumeist) nicht weiterführend für die Bewertung eines Zusatznutzens.