Das kleine 1x1 der Klinischen Studien…

Markus Wartenberg

Stellv. Vorsitzender Deu. Sarkom-Stiftung

Chair Sarcoma Patients EuroNet Assoc.

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

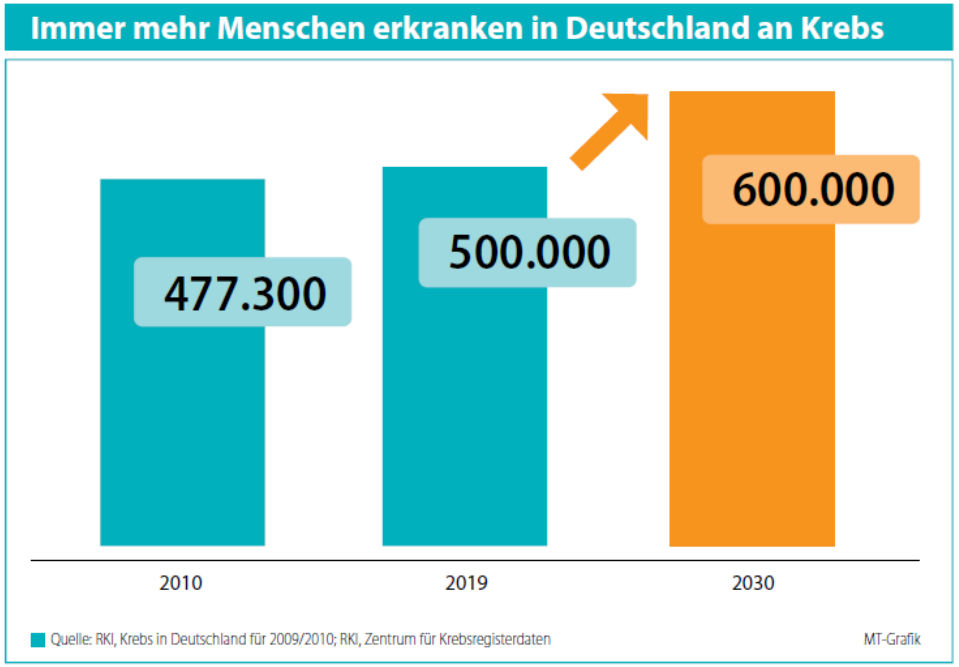
1 Prolog

2 Klinische Studien

3 Sarkome/GIST, Rare Cancers

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Prolog: Entwicklung von Krebs…



Bislang: Krebs –
nach Herz-Kreislauf –
die 2.-häufigste Todesursache!

Studie Lancet 2019:
Industrieländer: Krebs auf dem Weg zur häufigsten Todesursache!

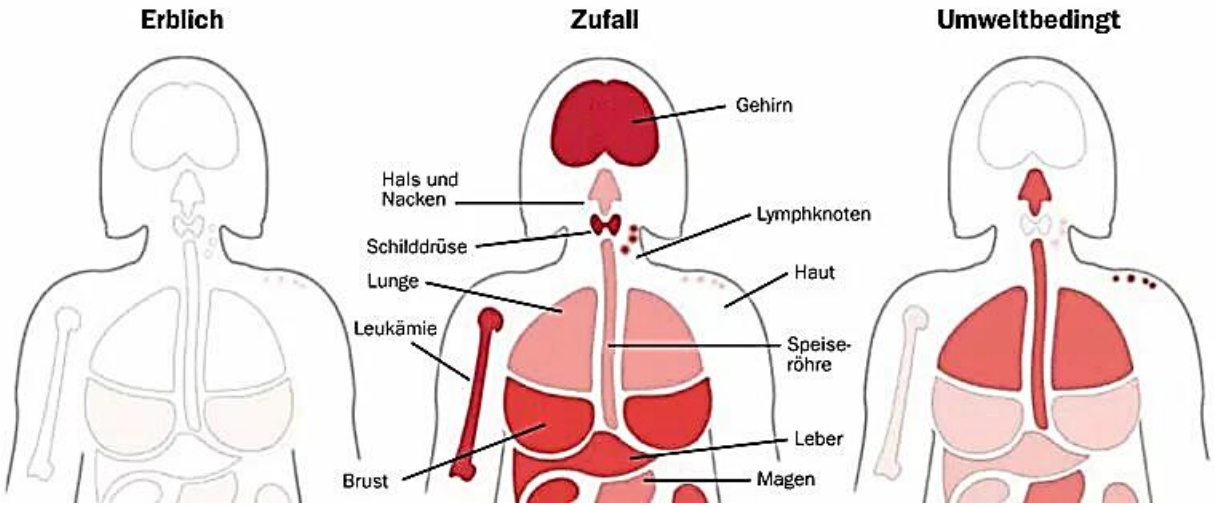
Krankheitsursachen:
Reich: Cholesterolwert, Adipositas, Diabetes

Arm: Luft/Umwelt/Hygiene, mangelhafte Ernährung, Gesundheitsvorsorge und geringeres Bildungsniveau…

2017 bundesweit: 235.700 Todesfälle…

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Prolog: Entstehung von Krebs (Genetische Erkrankung)…



Krebserkrankungen = Veränderungen in den Genen

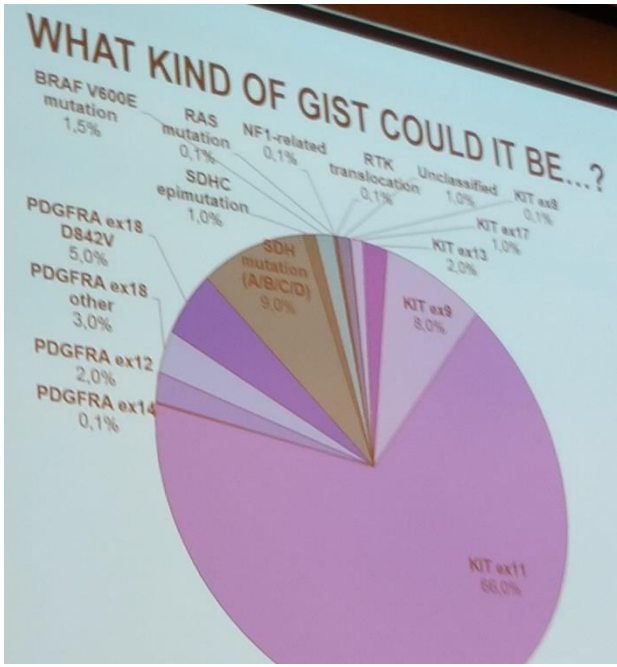
Bei den meisten Krebsformen > genet. Veränderungen erst nach der Geburt – sie werden also nicht vererbt.

Nur ca. 5 – 10%: Erkrankung beruht auf einer angeborenen genet. Veranlagung. (In den betroffenen Familien tritt der Krebs gehäuft und schon in jungen Jahren auf.)

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Prolog: GISTs sind z.B. unterschiedlich…

66,0%	KIT Exon 11 (Diverse)
8,0%	KIT Exon 9
2,0%	KIT Exon 13
1,0%	KIT Exon 17
0,1%	KIT Exon 8
5,0%	PDGFR Exon 18 D842V
3,0%	PDGFR Exon 18 Andere
2,0%	PDGFR Exon 12
1,0%	PDGFR Exon 14
9,0%	SDH Mutation (A/B/C/D)
1,5%	BRAF V600E
1,0%	SDHC Epimutation
1,0%	Unklassifiziert
0,1%	RAS-Mutation
0,1%	NF1-bezogen
0,1%	RTK Translokation



Quelle: CTOS 2019
Kohorte Heinrich/Corless

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Prolog: Behandlung von Sarkom-Erkrankungen…

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Prolog: Zugang zu Krebs-Medikamenten…

Für eine bestimmte Erkrankung oder eine best. Zielstruktur zugelassene Therapie...

Ggfls. auch bereits Generika
Ggfls. Assist. Prog. (3. Welt)

Off-Label Use (engl.) Verordnung einer Therapie außerhalb des zugelassenen Gebrauchs. (Zulassungsüberschreitender Anwendung)

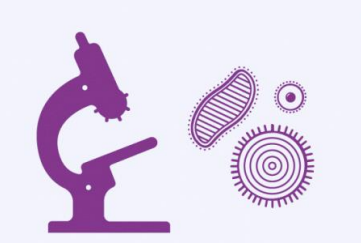
Bis Zulassung: Access Programm

(Early Access, Compassionate Use, Named Patient Prog. etc.)

Experimentell: Klinische Studie

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

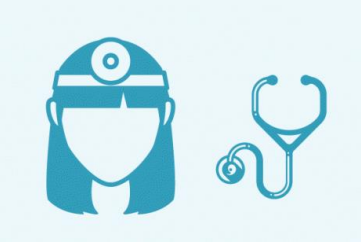
Prolog: Kern-Bereiche der Krebs-Forschung…



Grundlagenforschung:
Gen-Veränderungen/Mutationen
Versucht die Natur/Biologie einer Tumorerkrankung zu verstehen und mögliche Ziele zu identifizieren…

Daten & Bio-/Tumormaterial:
Sammlung, Aufbereitung und Auswertung
z.B. Klinische Register, Befragungen etc.

Bio-/Tumor-/Gewebebanken - Biomaterial



Klinische Studien:
Kontrollierte Tests mit Patienten für
Medikamente, Interventionen, Medizin-Produkte
um Neues zu finden oder
Bestehendes zu verbessern…

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

1 Prolog

2 Klinische Studien

3 Sarkome/GIST, Rare Cancers

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Klinische Studien…

Wir hätten heute keine zugelassenen Medikamente bei Sarkomen/GIST, wenn nicht in der Vergangenheit Patienten an Klinischen Studien teilgenommen hätten.

Gleiches gilt Heute
für die Sarkom-/GIST-Medikamente
von Morgen…

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

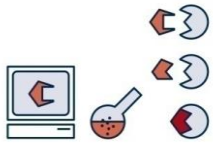
Arzneimittelforschung und -entwicklung

Fokus auf eine Krankheit

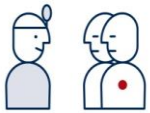
Präklinische Untersuchung

Der gesamte Prozess Entwicklung & Zulassung:

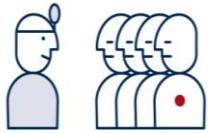
- **Dauert 10 – 12 Jahre ++**
- **Von 5 – 10TSD Substanzen schafft es EINE**
- **Kostet bis zu 1 Mrd. USD**
- **Wird immer komplexer, aufwendiger, länger, teurer, etc.**



Erfindung eines Wirkstoffkand.

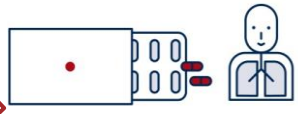


Klinische Phase II



Klinische Phase III

Zulassung



Verschreibung, Überwachung

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Was ist eine „Klinische Studie“?

- Erforschung des Einflusses einer medizinischen Behandlung auf eine Krankheit in einem kontrollierten experimentellen Umfeld am Menschen.

- Forschung an gesunden Freiwilligen oder an Patienten mit der bestimmt werden kann, ob ein neues Medikament, ein Gerät oder eine Intervention (Behandlung) sicher und/oder wirksam ist.

- Studien sollen wissenschaftliche Fragen beantworten und versuchen bessere Methoden für Screening, Diagnostizierung, Verhinderung oder Behandlung einer Krankheit zu finden.

- Studien können dem Einzelnen nutzen – aber auch einer ganzen Erkrankungsgruppe / den Patienten von Morgen…

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Arzneimittelprüfung am Menschen (1)

- **Mangel an guten Tiermodellen für bestimmte Erkrankungen, z.B. psychische Störungen, Sinneswahrnehmungen**

- **Ergebnisse von Tierversuchen reichen für eine breite Anwendung eines neuen Medikaments bei Patienten nicht aus:**

(Erwünschte) Wirkung = Therapeutischer Effekt

(Unerwünschte) Wirkung = Nebenwirkungen

Pharmakovigilanz / Arneimittelsicherheit

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Arzneimittelprüfung am Menschen (2)

- **Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus am Wirkungsort)**
  Was macht die Substanz mit dem Körper?
  Pharmakokinetik (wie und wo sich ein Arzneistoff im Körper verteilt, verändert und ausgeschieden wird)
  Was macht der Körper mit der Substanz?

- **Wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit und der Verträglichkeit im Vergleich zum Therapiestandard ist Voraussetzung für die Zulassung (…und Kostenerstattung…)**

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

1753: Die vermutlich erste mehrarmige Studie…

Der britische Arzt
Dr. James Lind

Die erste mehrarmige Studie

Die vermutlich erste mehrarmige Studie der Geschichte (sogar gleich eine sechsarmige!) führte 1753 der britische Arzt Dr. James Lind durch. Er wollte etwas finden, was die Seeleute vor dem gefürchteten Skorbut bewahrt. Diese Krankheit trat oft auf langen Seereisen auf und ging mit Entzündungen im Mund, Blutungen und Schwäche einher, oft mit tödlichem Ausgang. Dr. Lind teilte zwölf erkrankte Matrosen in Gruppen à zwei Personen ein, die als Nahrungsergänzung Apfelwein, stark verdünnte Schwefelsäure, Essig, Meerwasser, eine Spüllösung für den Gaumen oder Zitrusfrüchte erhielten. Das Ergebnis: Nur die Matrosen der letzten Gruppe zeigten baldige Genesung, die anderen nicht. Heute weiß man, warum: Skorbut ist nichts anderes als ein massiver Mangel an Vitamin C, und Zitrusfrüchte enthalten viel davon.

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Klinische Studien: Viele Regularien – zum Schutz der Patienten!

- 1890er Jahre: Versuche an Syphilis-Patientinnen
- Menschenversuche im Dritten Reich: «Medizin ohne Menschlichkeit»
- Jap.-Chin.-Krieg: Menschenexperimente japanischer Armeeärzte
- Nachkriegszeit: Versuche mit Antidepressiva und Nukleartests

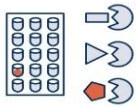
- **Nürnberger Kodex 1947**
- **Deklaration von Helsinki 1996**
- **Berufsordnung für Ärzte**
- **Arzneimittelgesetzt**
- **Ethikkommission/en**
- **Good Clinical Practice (GCP)**
- **Behörden**
- **u.v.m.**

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

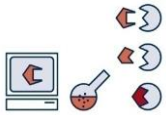
Vom Labor zum Arzneimittel: Präklinische und Klinische Prüfung

Fokus auf eine Krankheit
Gegen welche Krankheit soll das Arzneimittel wirken?

Target-/Ziel-Identifizierung
Gibt es einen guten Therapieansatz?



Screening
Gibt es bereits Substanzen, die als Vorlage dienen können?



„Erfindung“ eines Wirkstoff-Kandidaten
Etwa 5.000 bis 10.000 Substanzen werden hergestellt und im Reagenzglas getestet…

Ca. 3 Jahre bis zur Patentierung der besten Wirkstoffe…

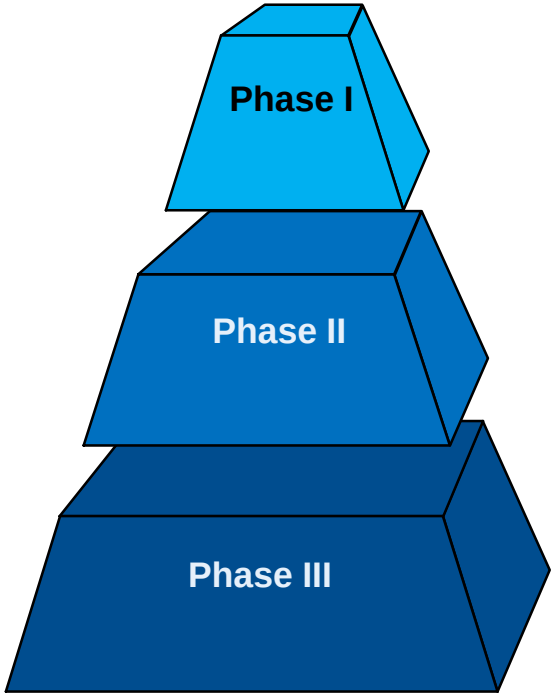
SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Arzneimittelprüfung am Menschen: Wie?

- **Grundsatz:**
  So wenig Menschen wie möglich einer Substanz aussetzen mit einer wissenschaftlich noch nicht belegten Wirksamkeit und Verträglichkeit.
  So viele Menschen wie nötig einbeziehen, um den wissenschaftlichen Nachweis gut zu belegen.

- **Risikominimierung wird durch schrittweises Vorgehen erreicht!**

- **3 klinische Studien-Phasen bis zur Zulassung als Teil der Gesamtentwicklung**

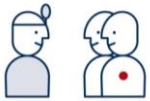


SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Vom Labor zum Arzneimittel: Präklinische und Klinische Prüfung

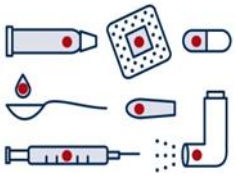
Präklinische Prüfung

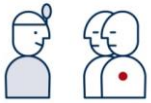
Verantwortbar, beim Menschen zu testen?
Ca. 12 von 5.000-10.000 Substanzen
Tests auf Schadwirkungen (z.B. Missbildungen)
Tests an Zellkulturen, isolierten Organen, an Tieren



Klinische Phase I

First in Human: 1. Test am Menschen.
Gibt es Wirkungen? Nebenwirkungen?
Welche Dosierung wäre geeignet?





Klinische Phase II

Erweiterter Test am Menschen:
Wirksamkeit, Verträglichkeit, optimale Dosierung?

Klinische Phase III

Umfangreiche Prüfung am Menschen.
Wirksamkeit? Nebenwirkungen?
Wechselwirkungen?
Daten für Zulassung…

1 Substanz = Antrag auf Zulassung > FDA, EMA, Länder z.B. Schweiz, Japan

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Darreichungsform / Galenik…

- Denn Darreichungsform eines Arzneimittels beeinflusst Wirkung, Verträglichkeit und die Compliance (Therapietreue) der Patienten
- Galeniker bereits bei der Wirkstoff-optimierung einbezogen

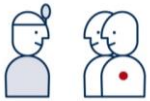
Wirkung:	Rascher/verzögerter Wirkeintritt, abnehmender/gleichbleibender Wirkstoffspiegel, Depotwirkung, Verteilung im ganzen Körper oder lokal, etc.
Verträglichkeit:	Umgehung Magen-Darm-Trakt, Pflaster statt Injektion, etc.
Compliance: (Adherence)	Einnahmehäufigkeit, Geschmack, Portionierbarkeit, Tablettengröße bei Kindern, etc.

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Vom Labor zum Arzneimittel: Präklinische und Klinische Prüfung

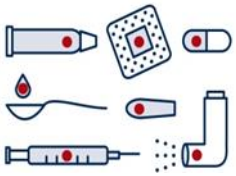
Präklinische Prüfung

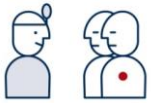
Verantwortbar, beim Menschen zu testen?
Ca. 12 von 5.000-10.000 Substanzen
Tests auf Schadwirkungen (z.B. Missbildungen)
Tests an Zellkulturen, isolierten Organen, an Tieren



Klinische Phase I

Der 1. Test am Menschen.
Gibt es Wirkungen? Nebenwirkungen?
Welche Dosierung wäre geeignet?





Klinische Phase II

Erweiterter Test am Menschen:
Wirksamkeit, Verträglichkeit, optimale Dosierung?

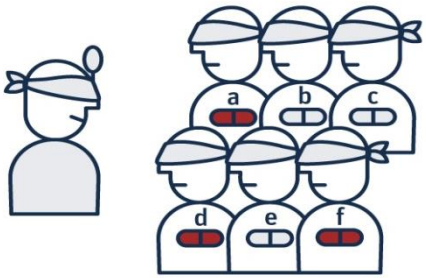
Klinische Phase III

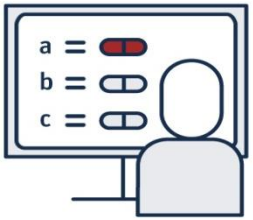
Umfangreiche Prüfung am Menschen.
Wirksamkeit? Nebenwirkungen?
Wechselwirkungen?
Daten für Zulassung…

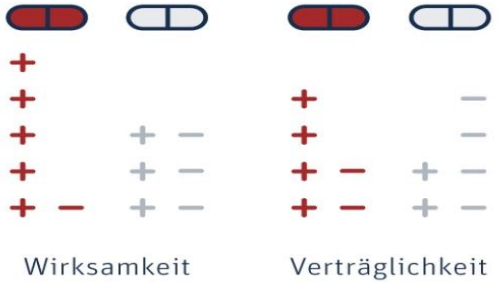
1 Substanz = Antrag auf Zulassung

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Randomisierte Doppelblind-Studien







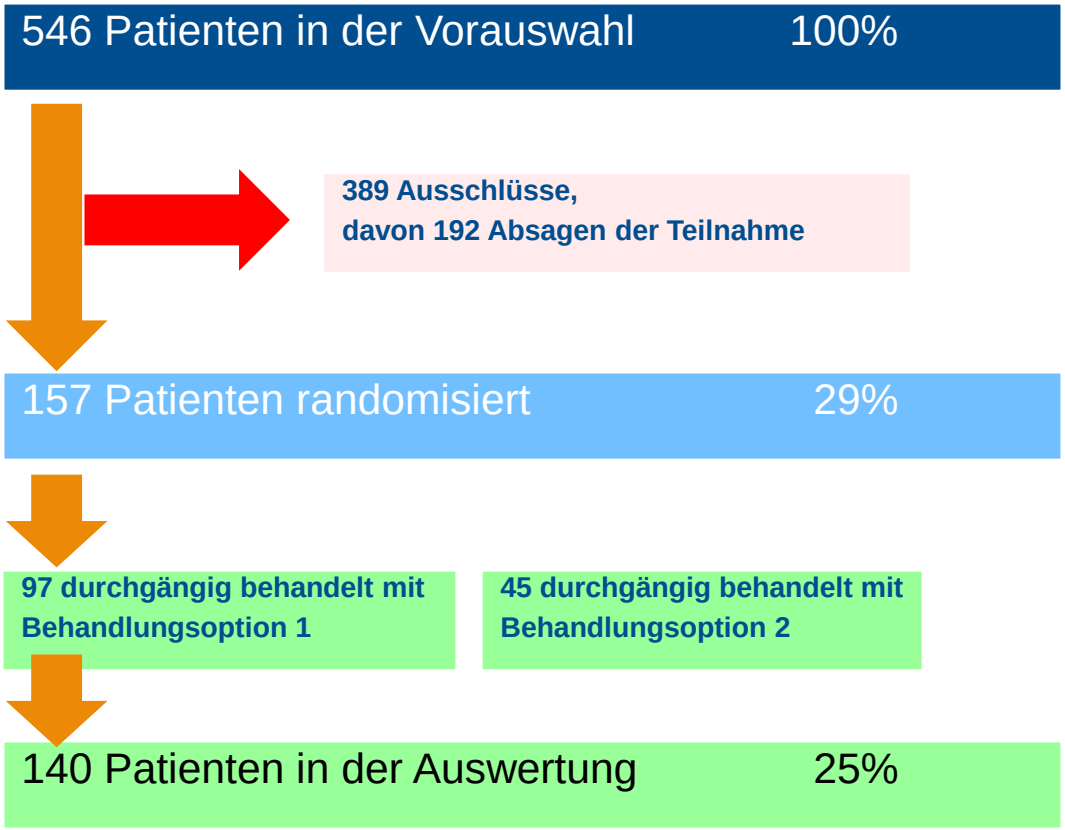
- Neue Behandlung wird mit einer verglichen
- Entscheidung, welcher Teilnehmer die neue Behandlung erhält, fällt nach Zufallsprinzip **(randomisiert)**
- Weder der behandelnde Arzt noch die Patienten wissen, wer welche Behandlung erhält;
  das weiß nur ein anderer Arzt oder Wissenschaftler, der die Studie beobachtet, ohne selbst Patienten zu behandeln
  („doppelblind“)

Auswertung

- Behandlungsprotokolle werden „entblindet“ und ausgewertet.
- Im Beispiel hat das neue Medikament (rot) häufiger Patienten geholfen und seltener Nebenwirkungen hervorgerufen als das Vergleichsmedikament (grau)

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Beispiel: Rekrutierung von Patienten für „Klinische Studien“…



SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Als Patient in einer „Klinischen Studie“…

Suche nach Patienten	**Kliniken, Zentren, Fachärzte, Patientenorgs., etc.**
Screening	**Erfüllung der Einschluss-/Ausschlusskriterien?**
Randomisierung	**Zuteilung zur Therapiegruppe nach Zufallsprinzip**
Eingangsuntersuchung	**Erfassung der Messwerte zu Studienbeginn**
Visiten	**Durchführung laut Studien-/Prüfplan**
Abschlussuntersuchung	**Letzte Untersuchung für die Abschlusswerte**

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Als Patient in einer „Klinischen Studie“…

Suche nach Patienten	**Kliniken, Zentren, Fachärzte, Patientenorgs., etc.**
Screening	**Erfüllung der Einschluss-/Ausschlusskriterien?**
Randomisierung	**Zuteilung zur Therapiegruppe nach Zufallsprinzip**
Eingangsuntersuchung	**Erfassung der Messwerte zu Studienbeginn**
Visiten	**Durchführung laut Studien-/Prüfplan**
Abschlussuntersuchung	**Letzte Untersuchung für die Abschlusswerte**

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Als Patient in einer „Klinischen Studie“…

Vor Einwilligung in die Studie muss der Patient wissen:

Welches seine (möglichen) Nutzen sind?

Welches seine (möglichen) Risiken sind?

Was sein zu erwartender Aufwand ist?

Was seine Rechte sind?

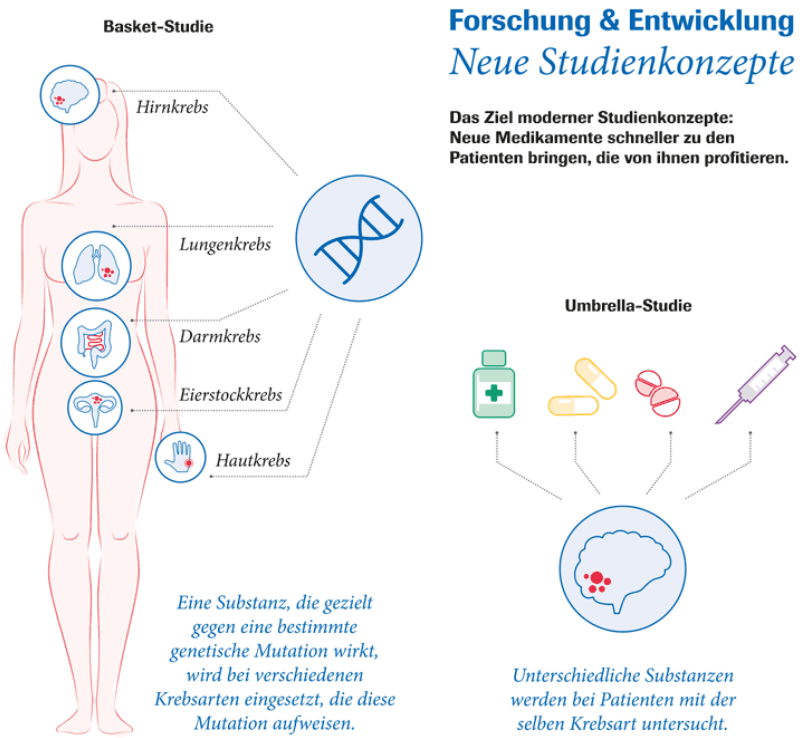
z.B.

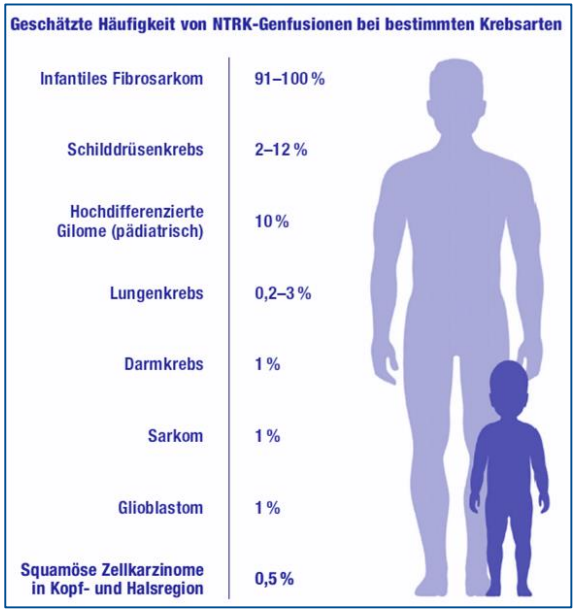
- **Mündliche und schriftliche Aufklärung**
- **Freiwilligkeit der Teilnahme / Widerrufsrecht**
- **Erklärung/en zum Datenschutz**
- **Versicherung / Bedingungen**
- **Etc.**

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Paradigmenwechsel: Neue Studienkonzepte…

Weg von nur „organspezifischen“ Studien…





TRK-Inhibitoren:

Larotrectinib (Bayer)

Entrectinib (Roche)

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

1 Prolog

2 Klinische Studien

3 Sarkome/GIST, Rare Cancers

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Rare Cancers / Sarkome

- **Rare Cancers = 20% = Jeder 5. Patient**
- **Sarkome: > 100 verschiedene Diagnosen**
  Seltene Gruppe, seltene Sub-Typen, super-seltene Sub-Typen
- **Rare Cancers:**
  Aufgrund der Seltenheit ist oft
  die Evidenz, Datenlage „dünn“
- **Bereitschaft, mehr Ungewissheit in Kauf zu nehmen durch z.B.**
  Zulassung basierend auf Phase II Daten…

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Wichtig für Sarkom-/GIST-Patienten…(1)

- **Sich mit dem Thema „Klinische Studien“ beschäftigen!**
  Keine „Experimente“ sondern hoch komplexe, wissenschaftliche Prozesse!
  Hohe ethische und wissenschaftliche Standards!

- **Studien sind nicht nur „Mittel der letzten Wahl“ –**
  sondern Teil des Behandlungskonzeptes (besonders bei Rare Cancers)

- **Infos verfolgen: Welche Studien angeboten werden!?**
  (clinicaltrials.gov, SPAEN, Deutsche Sarkom-Stiftung, GISG, Sarkom-Zentren)

- **Wissen um / Angebot von Sarkom-/GIST-Studien:**
  In der Regel in führenden Sarkom-Zentren,
  nicht in „sonstigen“ Kliniken oder bei „Niedergelassenen“

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Wichtig für Sarkom-/GIST-Patienten…(2)

- **Studie: Nicht unter Zeitdruck!**
  Information/Aufklärung – Hinterfragen…

- **Studien können Einzelnen nutzen –**
  aber auch Patienten von Morgen…

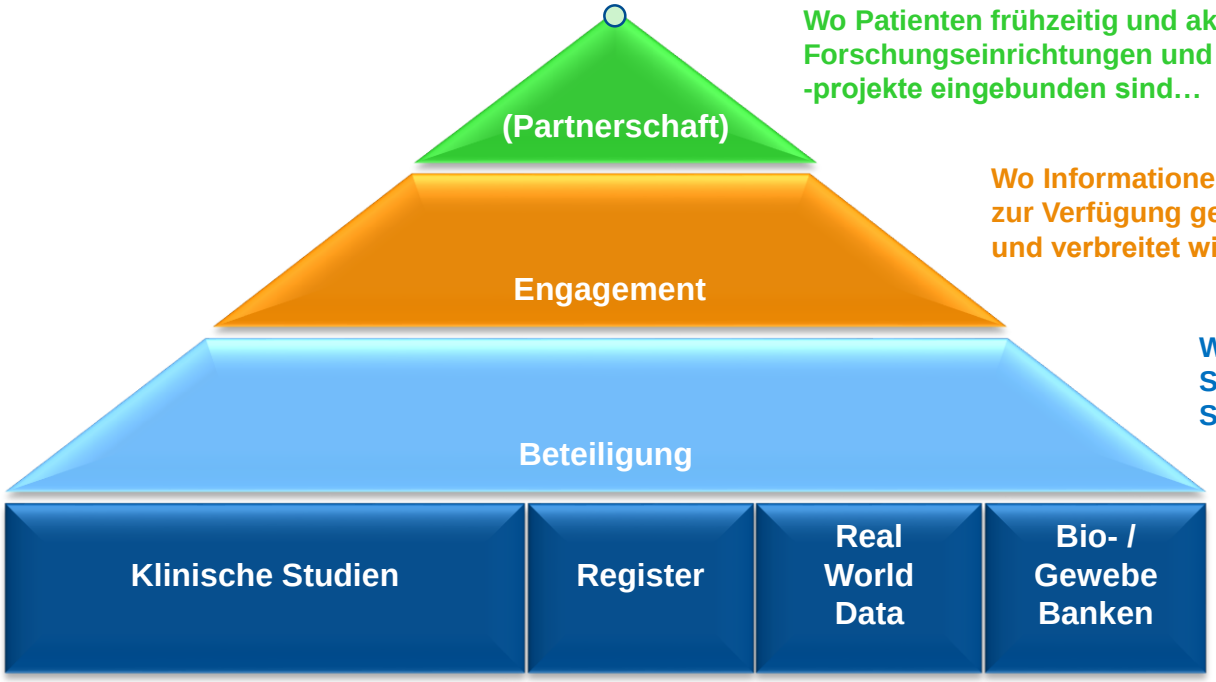
- **Neben der Frage, ob das Medikament hilft oder nicht:**
  Teilen Sie mit, wie zufrieden Sie in einer Studie waren…

- **Wichtig neben „Klinischen Studien“:**
  *** Ihre Erkrankungs-/Behandlungsdaten (z.B. GISAR)**
  *** Tumor-/Gewebeproben für spätere Tests / allg. Forschung**

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Frühe „Patienten-Beteiligung“ in der Klinischen Forschung…

Bessere - schnellere – effizientere und aussagekräftigere Forschung, näher am wirklichen Leben, PROs, bessere Rekrutierung, Studien = Teil der Krebsbehandlung und Teil der Patientenerfahrung usw.



Wo Patienten frühzeitig und aktiv in Forschungseinrichtungen und -projekte eingebunden sind…

Wo Informationen und Wissen zur Verfügung gestellt und verbreitet wird…

Wo Patienten nur an einer Studie teilnehmen (also Subjekt der Forschung sind)…

SARKOME.DEUTSCHE SARKOM STIFTUNG

Herzlichen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!