



Frühklinische Entwicklung neuer Onkologika

Markus Joerger

Die Projektgruppe «New Anticancer Drugs» (NAD) wurde 2005 von der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) gegründet und will als kompetente akademische Institution die Phase-1/2 Entwicklung neuer Onkologika unterstützen. In den letzten Jahren hat die NAD an einem schnellen Zulassungsverfahren innerhalb der Institution, an einem Patienten-Zuweisungssystem sowie an einer formalisierten, strategischen Zusammenarbeit mit grösseren Pharmapartnern gearbeitet.

Die Projektgruppe NAD wurde 2005 gegründet und feiert in diesem Jahr ihr zehnjähriges Bestehen. Acht spezialisierte Zentrumsstädter (Basel, Bellinzona, Bern, Chur, Genf, Lausanne, St.Gallen, Zürich) partizipieren aktiv in klinischen Studien der NAD. Die Expertise der NAD profitiert von der 50-jährigen SAKK-Erfahrung in klinischer Krebsforschung, um die legalistischen, organisatorischen und wissenschaftlichen Herausforderungen frühklinischer Studien anzugehen.

Die NAD steht als quervernetzende Struktur den krankheitsspezifischen Projektgruppen wie z.B. der Lungenkarzinom-, Lymphomgruppe oder der Gruppe für urogenitale Tumoren gegenüber.

Herausforderungen an die frühklinische Entwicklung von Onkologika

Vielerlei Herausforderungen prägen die frühklinische Entwicklung von Onkologika für eine Institution wie die SAKK. Grosse internationale, pharmazeutische Firmen führen ihre frühklinischen Studien nicht selten präferentiell in den USA, England oder zunehmend auch in Asien durch. Dies hat einerseits mit legalistischen Umständen zu tun, welche eine schnelle Studieneröffnung und Durchführung in diesen Regionen ermöglichen. Weiter hat die fächerübergreifende (nicht organspezifische) Onkologie in den angelsächsischen Ländern die Entwicklung dieser «Quer-Disziplinen» wie präklinische Molekularbiologie und Wirkstoffentwicklung, Onko-Pharmakologie oder

translationelle Gebiete wie die Tumorgenetik begünstigt, die eine wichtige Rolle bei der frühklinischen Wirkstoffentwicklung spielen. Schliesslich macht der US-amerikanische Markt für Onkologika bei weitem den «Löwenanteil» aus, der asiatische Markt verzeichnet allerdings das grösste Wachstum. Sollen frühklinische Studien mit Pharmapartnern in die Schweiz kommen, muss eine entsprechende «Performance» aufgezeigt werden. Dabei spielt die Möglichkeit einer schnellen Zulassung einer Studie durch die Behörden und Ethikkommissionen, eine gute (und zuverlässig planbare) Patientenrekrutierung, und natürlich eine qualitativ hochstehende Studiendurchführung eine wichtige Rolle. Tatsächlich wurden mit der Einführung des neuen Humanforschungsgesetzes im Jahre 2014 bezüglich dem ersten Punkt einige Fortschritte gemacht, weitere Bemühungen sind aber notwendig. Etliche Schweizer Studienzentren haben eine sehr gute Expertise in der Durchführung klinischer Studien und können auch im internationalen Vergleich gute Studienqualität bieten. Eine weitere

Herausforderung ist die zunehmende «molekulare Selektion» der Patienten resp. Tumoren, was einerseits ein wichtiger Teil der grossen Fortschritte in der Onkologie ausmacht, andererseits aber eine enge Kollaboration zwischen den Schweizer Studienzentren erfordert. Vor dem Hintergrund zunehmend besserer Ansprechraten und klinischer Aktivität neuer Onkologika selbst in Phase-1 Studien sind un-



Pharma Journal
3097 Liebefeld
031/ 978 58 58
www.pharmasuisse.org

Medienart: Print
Medientyp: Fachpresse
Auflage: 5'538
Erscheinungsweise: 26x jährlich

Themen-Nr.: 530.004
Abo-Nr.: 1094460
Seite: 5
Fläche: 92'001 mm²

sere Patienten aber immer mehr bereit, innerhalb der Schweiz (und auch darüber hinaus) eine entsprechende Behandlung in einer klinischen Studie zu suchen. In diesem Setting bestehen in den meisten Fällen gute Möglichkeiten, eine weitere Anreise oder lokale Übernachtung dem Patienten zu erstatten. Die Kosten spielen natürlich auch eine wichtige Rolle, besonders wenn die SAKK selber als «Sponsor» einer klinischen Studie auftreten möchte, ohne einen unterstützenden Industriepartner. Dabei geht es um die Evaluation altbekannter Arzneimittel in der Onkologie wie zum Beispiel Metformin beim Prostatakarzinom (SAKK 08/09, SAKK 08/14) [1,2] oder HIV-Proteaseinhibitoren beim Multiplen Myelom (SAKK 65/08, SAKK 39/13) [3] (sogenanntes «Repurposing»). Der Zugang zu Forschungsgeldern für klinische Studien ist kompetitiv, und nur ein sehr kleiner Teil der Projekte lässt sich über diese «Grants» verwirklichen. In anderen europäischen Ländern sowie in den USA ist die Situation ähnlich; die Grundlagenforschung hat häufig besseren Zugang zu Forschungsgeldern als klinische Patientenstudien. Letzteres wird traditionell als «Zuständigkeit» der pharmazeutischen Industrie angesehen und die zunehmende Bedeutung akademischer klinischer Forschung etwas übersehen.

Auszug laufender und zukünftiger NAD-Projekte

Beispiel einer molekularen «Nischenstudie»

Die SAKK-NAD führt sowohl frühklinische Studien mit verschiedenen Industriepartnern als auch rein akademische Studien ohne wesentliche Industriebeteiligung durch. Beispiele von Studien mit einem grösseren Industriepartner sind die Testung eines oralen cMET-Inhibitors (INC280) zusammen mit dem oralen PI3K-Inhibitor BKM120 bei Patienten mit

rezidiviertem Glioblastom (SAKK 65/12). In diesen Studien werden Patienten mit fehlender immunhistochemischer Expression oder Mutationen von PTEN (Kombination INC280/BKM120) oder Patienten mit genetischer Amplifikation von cMET (Monotherapie mit INC280) eingeschlossen. SAKK 65/12 ist ein Beispiel einer molekularen Patientenselektion. Nicht in allen Fällen lässt sich der Anteil der Patienten, welche die spezifische molekulare Selektion erfüllt, bei Studienstart genau angeben. In jedem Fall ist das Zuweisungssystem unter den Zentren von grosser Bedeutung, um Patienten in solche «Nischenstudien» einschliessen zu können. SAKK 65/12 eröffnet demnächst den Phase-2 Teil, in welchem neben der Arzneimittelsicherheit auch die klinische Aktivität der Studienbehandlung untersucht wird.

Beispiel einer Kollaboration mit einem kleinen Industriepartner

Die Zusammenarbeit mit kleineren oder mittelgrossen Industriepartnern ist für die NAD von besonderem Interesse, da ihre Expertise als kompetenter und integrativer Entwicklungspartner hier von besonderem Wert sein kann. Ein Beispiel einer solchen Zusammenarbeit ist die kleine Schweizer Firma «InnoMedica Holding AG», welche eine liposomale Verpackung von Doxorubin entwickelt (TLD-1, Talidox). Durch spezifische Oberflächenstrukturen (E-selectin, Galectin-3, CD206) soll erreicht werden, dass diese Liposomen das Gefässendothel im Bereiche von Tumorgefässen penetrieren und sich selektiv im Bereich des Tumorstromas anreichern, respektive über CD206 an die Tumorzellen binden und eine Integration von Doxorubicin ermöglichen. Obwohl sich die Entwicklung von TLD-1 erst in der präklinischen Phase befindet (siehe Bild), besteht bereits jetzt eine enge Zusammenarbeit zwischen der NAD und InnoMedica. Dabei konnte sowohl die



Pharma Journal
3097 Liebefeld
031/ 978 58 58
www.pharmasuisse.org

Medienart: Print
Medientyp: Fachpresse
Auflage: 5'538
Erscheinungsweise: 26x jährlich

Themen-Nr.: 530.004
Abo-Nr.: 1094460
Seite: 5
Fläche: 92'001 mm²

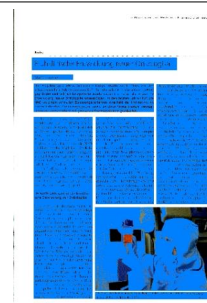
präklinische Weiterentwicklung von TLD-1 unterstützt als auch der Finanzierungsprozess klinischer Projekte in Patienten supportiert werden. Die Zusammenarbeit mit InnoMedica ist ein gutes Beispiel für den langjährigen und komplexen Prozess der präklinischen Substanzentwicklung und Überführung einer Substanz von der Präklinik in die Klinik. Die Berücksichtigung der Anforderungen der verantwortlichen Behörden für die Durchführung einer Phase-1 Studie mit einem experimentellen Arzneimittel ist von überragender Bedeutung, und die SAKK-NAD bietet bereits in diesem Stadium der Wirkstoffentwicklung Hilfestellung und Kollaboration an.

Neue immuntherapeutische Ansätze

Immuntherapeutische Ansätze werden schon seit vielen Jahren aktiv in der Onkologie untersucht. Erst die Entwicklung und teilweise bereits Zulassung der monoklonalen Antikörper gegen CTL-4 (Ipilimumab, Tremelimumab) respektive PD-(L)1 (Nivolumab, Pembrolizumab, MPD-L3280A, MEDI4736, Avelumab) brachte den lange erwarteten Durchbruch in der immuntherapeutischen Behandlung solider und zunehmend auch hämatologischer Malignome. Die Entwicklung dieser immuntherapeutischen Antikörper bringt aber durchaus auch neue Herausforderungen mit sich. Anti-CTL4 und anti-PD-(L)1 Antikörper wirken primär in sogenannten «immunogenen» Tumoren, das sind primär Malignome mit hohen Mutationsraten wie etwa dem Melanom, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, Blasenkarzinomen oder Untergruppen von z.B. kolorektalen Tumoren mit gewissen DNA-Reparaturdefekten («mismatch repair deficiency»). Zwar haben Patienten mit einer Tumorerregenz unter diesen Antikörpern häufig einen sehr langanhaltenden Benefit von der Behandlung, nicht alle Patienten respondieren jedoch auf diese Behandlung, und die zugrundelie-

genden Mechanismen (u.a. PD-L1/2 Expression im Tumorstroma und auf Tumorzellen) sind nur teilweise geklärt. Um diese Limitationen der zur Zeit enthusiastisch aufgenommenen Immuntherapie anzugehen, scheinen vor allem Kombinationen mit weiteren immunmodulatorisch wirkenden Substanzen vielversprechend zu sein. Die SAKK-NAD evaluiert zur Zeit die Durchführung einer Phase-1 Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit einem onkolytischen Reovirus (Pelareorep, Oncolytics Biotech Inc., Calgary, Canada). Pelareorep wirkt direkt zytolytisch gegen Tumorzellen, besitzt eine Prädilektion gegen KRAS-mutierte Tumorzellen, induziert zellulären Stress und wirkt immunstimulatorisch [4]. Zuerst soll eine Kombination von Pelareorep mit einer Standardchemotherapie bestehend aus nab-Paclitaxel und Gemcitabine geprüft werden, in einem späteren Verlauf nach Möglichkeit die Zugabe eines PD-(L)1 gerichteten monoklonalen Antikörpers.

Das letzte Beispiel ist eine Zusammenarbeit mit MaxiVAX SA, einer kleinen Genfer Biotech Firma, welche eine Zellbasierte Immunotherapie (MVX-ONCO-1) in einer ersten klinischen Wirksamkeitsstudie (Phase-2) bei Patienten mit vorbehandelten Tumoren des Hals-Nasen-Ohrenbereiches untersuchen möchte. MVX-ONCO-1 ist eine Kombination aus bestrahlten, autologen Tumorzellen des individuellen Patienten, welche dem Patienten subkutan verabreicht wird, sowie einer subkutan implantierten Biokapsel mit allogenen Zellen, welche das immunologische Adjuvans «GM-CSF» am Ort der Tumorzellvaksinierung kontinuierlich freisetzen. MVX-ONCO-1 beweist zur Zeit in einer ersten Phase-1 Studie am Genfer Universitätsspital eine gute klinische Verträglichkeit. MVX-ONCO-1 respektive MaxiVAX SA ist ein gutes Beispiel dafür, wie zukünftige Entwicklungen auf dem Gebiete der zellbasierten Immuntherapie [5] eine erhebliche Ex-



Pharma Journal
3097 Liebefeld
031/ 978 58 58
www.pharmasuisse.org

Medienart: Print
Medientyp: Fachpresse
Auflage: 5'538
Erscheinungsweise: 26x jährlich

Themen-Nr.: 530.004
Abo-Nr.: 1094460
Seite: 5
Fläche: 92'001 mm²

Werbung der entsprechenden Studienzentren verlangen werden, wo die SAKK-NAD mit ihrem Experten-Netzwerk eine Translation in klinische Projekte ermöglicht.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. et rer. nat. Markus Joerger
Fachbereich Onkologie & Hämatologie
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
9007 St.Gallen
E-Mail: markus.joerger@kssg.ch

Literaturangaben

[1] Joerger M, van Schaik RH, Becker ML et al. Multidrug and toxin extrusion 1 and human organic cation transporter 1 polymorphisms in patients with castration-resistant prostate cancer receiving metformin (SAKK 08/09). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015; 18: 167–172.

- [2] Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ et al. Metformin in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: a multicenter phase 2 trial (SAKK 08/09). *Eur Urol* 2014; 66: 468–474.
- [3] Driessen C, Bader J, M. K et al. SAKK 65/08: A Phase I Dose Escalation Study of Bortezomib in Combination with Nelfinavir in Patients with Advanced Hematologic Malignancies. *ASH 2014, Abstract*. 2014.
- [4] Chakrabarty R, Tran H, Selvaggi G et al. The oncolytic virus, pelareorep, as a novel anticancer agent: a review. *Invest New Drugs* 2015; 33: 761–774.
- [5] Nemunaitis J, Sterman D, Jablons D et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified autologous tumor vaccines in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 326–331.
- [6] Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 719–725.

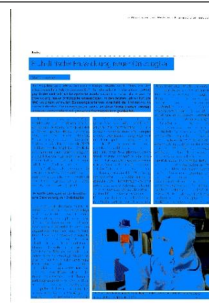


Eine Mitarbeiterin von InnoMedica Holding AG in der Produktionsstätte in Marly (Fribourg) begutachtet das Endprodukt TLD-1 (Talidox®).

© InnoMedica Holding AG

Datum: 06.08.2015

pharmaJournal



Pharma Journal
3097 Liebefeld
031/ 978 58 58
www.pharmasuisse.org

Medienart: Print
Medientyp: Fachpresse
Auflage: 5'538
Erscheinungsweise: 26x jährlich

Themen-Nr.: 530.004
Abo-Nr.: 1094460
Seite: 5
Fläche: 92'001 mm²

Enge Zusammenarbeit erforderlich

Die frühklinische Arzneimittelentwicklung auf dem Gebiet der Onkologie in der Schweiz sieht sich verschiedenen Herausforderungen gegenübergestellt, wobei die SAKK – und darin die NAD – eine Schlüsselrolle einnehmen. Diese Herausforderungen fordern eine enge Zusammenarbeit zwischen Akademie, Industrie, legislativen und exekutiven Behörden, um die Schweiz vermehrt auf den «Radar» mittelgrosser und grosser Industriepartner zu bringen. Bereits heute erhält rund ein Drittel aller TumorpatientInnen Onkologika ausserhalb der zugelassenen Indikation («off-label use») [6], und ein grosser und zunehmender Anteil davon sind Behandlungen in klinischen Studien. Versäumen wir es, die Institutionen und Netzwerke auf die Herausforderungen heutiger und zukünftiger Wirkstoffentwicklung und die frühklinische Prüfung einzustellen, wird die onkologische Versorgung unserer Patienten direkten Schaden nehmen.

.....