

Biomarker in klinischen Studien: Wege zur Präzisionsmedizin

Ziel dieser Veranstaltung war den Paradigmenwechsel in der medikamentösen Therapie darzustellen, der zurzeit in mehreren Indikationen forciert wird. Dabei orientiert sich die Therapie nicht primär an der klassischen Diagnose, sondern greift verstärkt auf molekulare Biomarker zurück, um die pathophysiologischen Vorgänge abzubilden und daraus eine Behandlungsstrategie abzuleiten. Damit wird das Krankheitsbild aber immer stärker als ein individuelles Merkmal verstanden, das dementsprechend auch personalisiert zu behandeln ist.

Eine ganz zentrale Rolle kommt hierbei dem Biomarker zu, der prognostisch über die Natur der Erkrankung und als prädiktiver Marker über das Ansprechen auf eine gezielte medikamentöse Therapie Auskunft gibt.



Einleitend erläutert **Fr. Dr. Nanz** als Moderatorin der Veranstaltung, dass der Begriff Biomarker sehr allgemein definiert ist und von einem einfachen Laborparameter wie bei Diabetes über Scores bei Herz/Kreislaufkrankungen zur Risikobewertung bis hin zu komplexen Antibiogrammen bei Infektionskrankheiten umfassen kann. Ziel ist immer die richtige Therapie dem richtigen Patienten und zum richtigen Zeitpunkt zu verabreichen, weil bei vielen Krankheiten auch dies ein ganz entscheidender Erfolgsparameter ist.

Im ersten Vortrag des Nachmittags sprach **Dr. Stefan Strasser** von der AGES zum Thema „Biomarker in Klinischen Prüfungen – Chancen und Herausforderungen aus behördlicher Sicht“. Er problematisiert den Begriff „Personalisierte Medizin“ als einen unscharfen Begriff, weil darunter mehrere Ebenen subsumiert werden. Zurzeit handelt es sich primär um stratifizierte Medizin, wo wir Patienten über Biomarker Studienarmen zuordnen. Dieser Biomarker kann im Hinblick auf Sicherheit oder auf Wirksamkeit ausgewählt werden. Erst durch den Einsatz multipler Markeranalysen können wir zur wirklich personalisierten Medizin

vordringen. Dementsprechend haben sich auch die Studiendesigns den neuen Gegebenheiten angepasst, und Biomarker werden vermehrt zur Selektion von Patientengruppen herangezogen. Dies ist aus Sicht der Behörde insofern unproblematisch, als jedes Studiendesign ohnehin im Prüfplan plausibel zu begründen ist und daher den ethischen und wissenschaftlichen Kriterien unterliegt.

Die Untersuchung eines arzneimittelbezogenen Biomarkers fällt jedoch eindeutig unter die Definition einer klinischen Prüfung, wie dies im AMG verankert ist. Die Anforderungen der Behörde orientieren sich aber am Charakter der Studie: ist diese konfirmatorisch, ist das Vorhandensein klinischer Vordaten mehr von Bedeutung als bei einer explorativen Studie. Ist der Biomarker therapieentscheidend, sollte dieser klinisch bestätigt sein und über ein valides, idealerweise bereits CE-markiertes Diagnostikum (Stichwort „Companion Diagnostic“) bestimmt werden. Dies wird am Beispiel von Herceptin erläutert: da Herceptin kardiotoxisch ist, wurde die Anwendung auf Her-2 positive Mammakarzinome beschränkt, wo der Nutzen das Risiko überwiegt. Eine große Bedeutung kommt der Testmethode zu. Ist diese in der SmPC abgebildet, dann können Studien trotz dieser diagnostischen Prozedur als nicht-interventionelle Studien gelten, was deren Durchführung vor allem finanziell erleichtert.

Ganz allgemein werden Biomarker im Rahmen der Arzneimittelentwicklung in Phase I und Phase II-Studien entwickelt und in Phase III validiert. Der Marktzugang der In-Vitro Diagnostika, die diese Biomarker messen, erfolgt anders als der von Arzneimitteln: zuerst mit explorativen, dann konfirmatorischen Studien bis zuletzt die Zertifizierung erfolgt. Nach einer vor allem technischen Validierung kommt es zur CE Kennzeichnung, die den Weg zur kommerziellen Nutzung freimacht. Anders die akademische Situation, die durch so genannte „In-House-Tests“ dominiert wird. Diese sind national geregelt und müssen ebenfalls die grundlegenden Anforderungen des Medizinproduktegesetzes erfüllen. Die beiden großen Behörden, FDA and EMA, vertreten den Standpunkt, dass Arzneimittel und zugehöriger Test gemeinsam entwickelt und gemeinsam zugelassen werden sollen, wobei die FDA derzeit schon Rahmenbedingungen dafür entwickelt hat. Diese sollen für Europa erst mit der neuen Medizinprodukte-Verordnung geschaffen werden.

Im zweiten Vortrag der Veranstaltung sprach **Prof. Dr. Robert Mader** vom Comprehensive Cancer Center der Medizinischen Universität Wien zum Thema „EXACT – Molekulares Profiling als Basis der Tumortherapie“ anhand eines konkreten Beispiels aus der Onkologie. EXACT steht dabei für **EX**tended **A**nalysis for **C**ancer **T**reatment (PI der Studie: **Prof. Dr. Gerald Prager**). Dies bedeutet, dass mittels State-of-the Art-Technologien molekularbiologisch relevante Information auf genetischer Ebene entschlüsselt, tumorassoziierte Signalwege und Wachstumsfaktoren analysiert werden und diese Information in einer Pilotstudie zur Behandlung von Patienten eingesetzt wird, denen keine weitere Therapieoption mehr zur Verfügung gestellt werden kann. Basis dafür ist die Erkenntnis des letzten Jahrzehnts, dass manche Tumoren zwar im gleichen Organ sitzen, aber tumorbiologisch komplett unterschiedlich sind und dass manchmal Tumoren aus völlig unterschiedlichen Organen starke tumorbiologische Ähnlichkeiten aufweisen. Daraus lässt sich die Frage nach einer Therapie jenseits der anatomischen Grenzen ableiten. Für die Wirksamkeit der korrekten Selektion von Patienten gibt es in der Onkologie bereits gute Beispiele wie die Inhibition eines Wachstumssignales über den epidermalen Wachstumsrezeptor (EGFR), der mit Cetuximab nur dann effektiv blockiert werden kann, wenn das RAS Onkogen als Wildtyp vorliegt. Da es weitere Mutationen gibt, die die Wirksamkeit von Cetuximab einschränken, kann hier durch gezielte Mutationsanalyse das Ansprechen fast verdoppelt werden. Ein Durchbruch auf diesem Gebiet war die Zulassung von Crizotinib für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom. Crizotinib ist ein Inhibitor der EML4-ALK Translokation, die zur ungebremsten Kinaseaktivität von ALK führt. Praktisch alle Patienten, die diesen Defekt aufweisen sprechen auf Therapie mit Crizotinib an, wobei zumindest primär zahlreiche partielle und auch komplette Remissionen zu beobachten sind.

Die Studie, die in der Onkologie den entscheidenden Impuls gegeben hat, war die Studie von Daniel von Hoff vom MD Anderson Cancer Center in Texas. Er konnte zeigen, dass selbst begrenzte genetische Information in therapeutisch sinnvolle Lösungen übertragen werden

kann und dass molekulares Profiling sehr wohl Grundlage einer therapeutischen Entscheidung sein kann. Darauf aufbauend wurde in Wien durch ein interdisziplinäres Team zusammengestellt, das von der Pathologie über die Klinik bis hin zu Bioinformatik und den CeMM die Information auswertet und nutzt. Zur Therapieentscheidung wird zurzeit die pathologische und genetische Information herangezogen, wobei parallel explorative Biomarker mit untersucht werden. Wichtig dabei ist die zeitnahe Biopsie des Tumors, um den aktuellen Status der genetischen Aberrationen zu erheben und die Therapie anzusetzen. Der Ablauf beinhaltet daher das umfassende Sammeln molekularer und pathologischer Informationen, die Identifikation von Zielstrukturen, deren Aktivität inhibiert werden kann, und der off-label Einsatz von bereits zugelassen Medikamenten, um in dieser Situation die Patientensicherheit voranzustellen. Insgesamt werden 400 Hotspots analysiert und ausgewertet und mit spezifischer Immunhistochemie und FISH-Analysen abgeglichen. Diese Information wird in einem eigenen molekularen Tumorboard (MONDTI) diskutiert, wobei sich auch die Expertise der experimentellen Krebsforscher als extrem hilfreich erwiesen hat. Dies zeigt, dass Studien dieser Art unser vorhandenes Wissen umfassend mobilisieren und dass alle Disziplinen immer näher an den Patienten heranrücken. Durch die rasche Entwicklung zielgerichteter Therapeutika in der Onkologie stehen mittlerweile Dutzende von Medikamenten zur Verfügung, die bei Bedarf auch kombiniert werden können. Darüber hinaus garantiert eine gut gefüllte Pipeline, dass stratifizierte Therapieansätze in Zukunft immer bessere Bedingungen vorfinden werden.

In einer Zwischenauswertung konnte das Studienteam auch eindrucksvoll belegen, dass dieser Ansatz zielführend ist: bei 68%, also 17 von 25 Patienten wurde eine Tumorkontrolle erzielt, wobei partielle Remissionen, Stabilisierung der Krankheit und Progression zahlenmäßig fast ident sind. Natürlich ergibt sich durch die Notwendigkeit der Biopsie eine unangenehme Situation, aber auch hier unterstützt die aktuelle Forschung den Patienten. Die so genannte „Liquid Biopsy“, die flüssige Biopsie könnten in einigen Jahren diese Prozedur ersetzen, wenn nämlich die molekulare Information aus dem Blut des Patienten gewonnen wird. Zusammenfassend konnte Prof. Mader in Namen des EXACT-Teams feststellen, dass dieser Ansatz machbar ist und dass bereits heute onkologische Patienten ohne weitere Therapieoption von dieser Strategie profitieren. Molekulares Profiling hat einen neuen Weg eröffnet, der geeignet scheint, die anatomischen Grenzen mittels genetischer Biomarker zum Nutzen der Patienten zu überwinden.

Zum Abschluss konnte **Prof. Dr. Haug** (Klin. Abteilung für Nuklearmedizin der MedUni Wien) den Beitrag des Imaging zu den neuen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen demonstrieren. In seinem Vortrag mit dem Titel „Visualisierung therapierelevanter Biomarker mit PET“ ging er auf die Möglichkeiten eine Zielstruktur sichtbar zu machen ein und diskutierte die damit verbundenen Hürden und Schwierigkeiten.

Wichtig dabei ist zu berücksichtigen, dass therapeutische Targets im Tumor heterogen exprimiert sein können und dies auf verschiedene Subklone innerhalb des Tumors hinweisen kann, die möglicherweise unterschiedlich auf die gleiche Therapie ansprechen. Er zeigte dies anhand des Somatostatinrezeptors, der bei neuroendokrinen Tumoren exprimiert ist. Dieser Rezeptor kann in vivo mit einer minimalen Strahlenbelastung und Konzentration über ^{68}Ga -Dotatate sichtbar gemacht werden, die noch keine pharmakologische Aktivität aufweist (Belastung des Patienten ca. 5 mSv). Daraus wiederum kann in Zusammenschau mit der Immunhistologie eine Quantifizierung der Rezeptorexpression abgeleitet werden, die ihrerseits als Basis eine Intervention mit dem Somatostatinanaloge Lanreotide oder Octreotide verwendet werden kann. So kann zum Beispiel eine Stratifizierung der Patienten über die Aufnahme des Tracers erfolgen, die prognostische Aussagekraft besitzt. Ähnlich kann auch mit der Darstellung des Östrogenrezeptors beim Mammakarzinom und mit der Expression des EGFR verfahren werden. Parallel dazu kann über PET die metabolische Aktivität über den Glukoseumsatz erhoben werden, was die diagnostische Aussage um eine relevante funktionelle Komponente erweitert. Bioimaging scheint also gerade für Studiendesigns, denen eine Auswahl über Biomarker zugrunde liegt („Enrichment Design“), besonders nützlich zu sein.

Ein weiteres Anwendungsgebiet liegt in der Markierung von Therapeutika mit Radionukliden um Biodistribution, dynamische Konzentrations-Zeit-Profile oder antiangiogenetische Strategien zu verfolgen. Beispiele dafür sind:

- Die pharmakokinetische Untersuchung mit ^{18}F -5-Fluorouracil, die sowohl Anflutung wie auch Elimination aus Zielorganen zeitlich aufgelöst darstellen kann;
- Aufnahme und Verteilung des EGFR-Inhibitors ^{11}C -Erlotinib im Organismus versus Tumor, wobei eine vermehrte Aufnahme in die Läsion mit einem therapeutisch günstigen Mutationsstatus des Rezeptors einhergeht;
- Wirksamkeit einer antioangiogenetischen Therapie über den parallelen Abfall der Verteilung von ^{11}C -Docetaxel in den Tumor.

Damit geht eine aufwendige Logistik einher, die sich in Zukunft durch neue Herstellungsmethoden der Markierung mit Radionukliden vereinfachen wird. Der Nutzen in der Präzisionsmedizin könnte ein vielfacher sein, wenn man an die Visualisierung von Zielstrukturen, die Darstellung der Heterogenität im Tumor sowie die funktionellen Aussage über Speicherung in der Läsion und die Biodistribution der Therapeutika als nützliche Parameter denkt. Alle diese können letztlich als in vivo Biomarker in die verbesserte Patientenselektion einfließen.

Die im Anschluss lebhaft geführte Diskussion machte einmal mehr deutlich, wie viel diesen Neuentwicklungen in der Therapie zugetraut wird, wenn auch zurzeit noch viele Hürden zu meistern sind. Die Behörden sind auf diese Herausforderungen schon gut vorbereitet, jetzt gilt es den Nutzen dieser neuen Ansätze zu beweisen, die Biomarker auf allen Ebenen korrekt zu interpretieren und die Wege zur Präzisionsmedizin mit überzeugenden Studienergebnissen zu ebnen. Vieles ist bereits im Laufen, bereits in Kürze sind weitere Ergebnisse zu erwarten, um den Paradigmenwechsel voranzutreiben: die Biomarker haben in der medikamentösen Therapie von heute einen festen Platz erobert.