



## ASCO 2009: Personalized Cancer Care



### Fazit

Jürgen Wolf



## ASCO 2009: eine ernüchternde Bilanz ?

Ernüchterung ist auf allen Feldern der Krebsbekämpfung eingeleitet. Größere Therapieerfolge im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit hat es, abgesehen von ein paar Ausnahmen..... seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts praktisch nicht gegeben.....

Ob neuere Therapieansätze an dieser Statistik etwas ändern werden, kann bisher niemand mit Sicherheit sagen.

Der nüchterne "Reality Check" müsste Krebsforscher eigentlich verzweifeln lassen. Die meisten von ihnen blicken trotzdem weiter optimistisch in die nähere Zukunft.

Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung  
7.06.2009



## Personalized Cancer Care

„ matching the right treatment to the right patient  
at the right time“

Richard Schilsky, ASCO President



## ASCO 2009 Chemotherapie: keine Sensationen, trotzdem Relevantes für den klinischen Alltag

- **Kolonkarzinom**  
Keine Kombinationstherapie adjuvant > 70 Jahre (Subgruppen ?)
- **Inoperables Pankreaskarzinom**  
Gemcitabine mono bleibt Standard für alle Patienten (auch guter AZ)
- **Inoperables Gallenblasenkarzinom**  
Gemca / Cisplatin besseres Überleben als Gemca mono (11.7 vs. 8.2 Mon.)
- **Sarkome**  
Adjuvante Chemotherapie ausserhalb klinischer Studien nicht indiziert

## Chemotherapie (II)

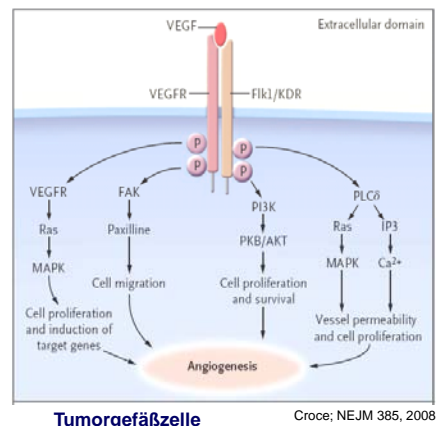
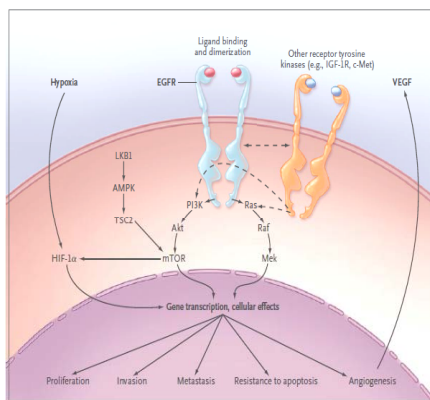
- **Metastasiertes Mammakarzinom**

- Unverändert: i.d.R. Monotherapie (+ Antikörper), Sequenz variabel,  
Kombination nur bei Remissionsdruck

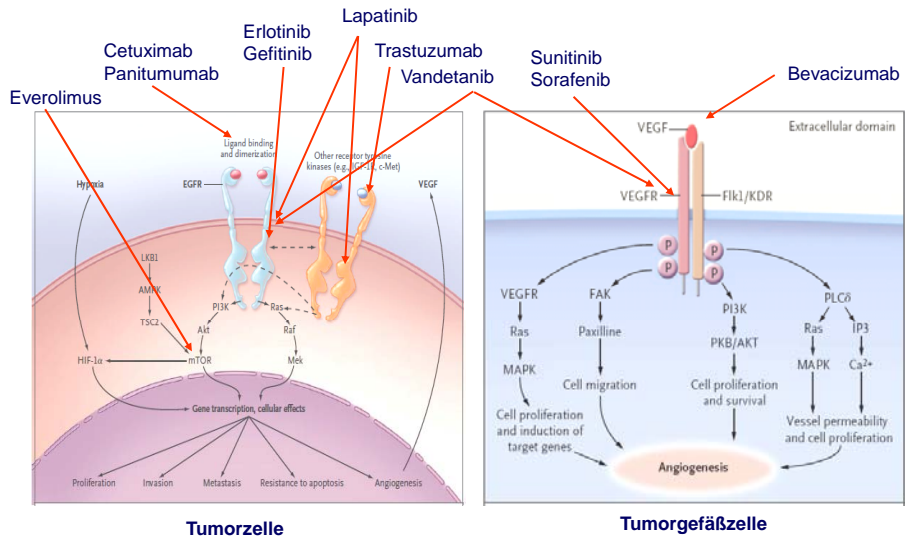
- **Bronchialkarzinom**

Pemetrexed – „Erhaltung“: > 5 Mon. ÜL-Vorteil beeindruckend,  
aber kein Vergleich früh vs. späte Alimta-Therapie (Alimta im Kontrollarm < 20%)  
→ Erhaltung (besser: Sequenz) nicht grundsätzlich Standard  
→ kann indiziert sein bei Tumorsymptomatik

## Targeted drugs: Erwartungen an personalisierte Therapie höher Kenntnis der Signaltransduktionswege → Definition der targets



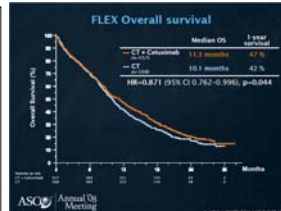
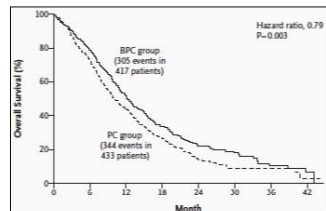
Definition der *targets* → Generierung der *targeted drugs*



Do we match the right drugs to the right patients ?

Bevacizumab + PC: SV + 2 m

Cetuximab + CV: SV + 1,2 m

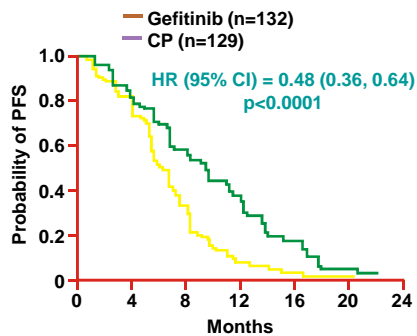


In **unselektionierten** Patienten wirken die neuen Substanzen auch nicht überzeugender als Chemotherapeutika

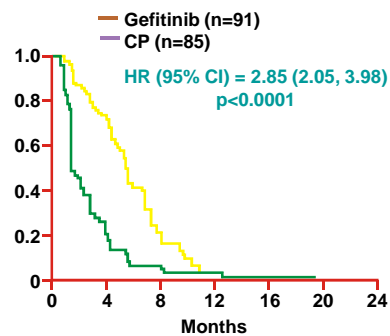
## EGFR-TKI (*right drug*) und EGFRmut (*right target*): Proof of principle erstmals prosp. randomisiert gezeigt

IPASS Studie: NSCLC Erstlinie: Gefitinib vs. Carboplatin/Paclitaxel

### EGFR Mutation +

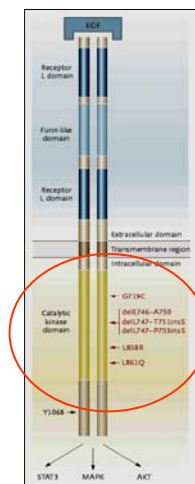


### EGFR Wildtyp



Mok T, et al. Ann Oncol 19(Suppl. 8) 2008  
Fukuoka et al. # 8006, ASCO 2009

## Was lernen wir aus der EGFR – Story ?



Für eine hohe EGFR-TKI Effektivität  
ist der mutierte EGFR das Target

→ **Verständnis der Biologie essentiell**

Konsequenz:

Nur 8 - 10% der Patienten mit NSCLC  
in Europa und USA profitieren davon

→ **Genetische Präselektion führt zur  
Einschränkung der Indikation**



## Biomarker – abhängige Zulassung wird zunehmend die klinische Realität bei soliden Tumoren

Jahr	Biomarker	Medikament	Indikation
2000	HER2 Überexpression	Trastuzumab	Mammakarzinom
2008	HER2 Überexpression	Lapatinib	Mammakarzinom
2008	KRAS Wildtyp	Cetuximab Panitumumab	Kolorekt. Karzinom
<b>2009</b>	<b>EGFR Mutation</b>	<b>Gefitinib</b>	<b>NSCLC*</b>

\* bei Mutationsnachweis Behandlung mit Gefitinib und Erlotinib möglich

wg. Überlegenheit EGFR-TKI im Vergleich zur Chemotherapie sollten Adenokarzinome bereits vor der Erstlinientherapie getestet werden



## Personalisierte Therapie ist machbar

Entität	Biomarker = Target	Häufigkeit	Medikament	Studie	Ergebnis	
NSCLC	EML4-ALK	4%	PF-02341066	ph I/II	<b>PR: 67%</b> (12/18)	Kwak #83509
Melanom	B-RAF V600 E	50-60%	PLX4032	ph I	<b>PR: 60%</b> (9/15)	Flaherty # 9000
Melanom	C-KIT – Mut.	< 10%	Imatinib	ph II	<b>PR+CR: 33%</b> (4/12; 2CR)	Karjalval # 90001
Riesenzell-tumor	RANK-Ligand	Rarität	Denosumab Rank-L-mAK	ph II	<b>PR 86% (30/35)</b>	Thomas # 10510
Mammakarzinom	BRCA 1,2 - Mut.	5 – 10%	Olaparib (+ Gem/Carbo)	ph II rand.	<b>OS: 9.2 vs. 5.7m</b> (HR 0.348)	Tutt # 501
Magenkarzinom	HER2 Überexpression	20%	Trastuzumab (+ Cis/5FU)	ph III	<b>PFS: 16.0 vs. 11.8m</b> (HR 0.65)	Von Cutsem # 4509



## Personalisierte Therapie erfordert neue Studiendesigns

Phase I/II: Orale c-met und ALK Inhibitor (PF-02341066)

**Study Dosing and Objectives**

PF-02341066 dosing schedule:  
Continuous oral administration for 28 days per cycle.  
A single Day -7 dose was administered to establish PK.

- Phase I dose escalation**
  - Determine the safety profile of PF-02341066.
  - Determine recommended phase 2 dose (RP2D).
  - Determine the PK profile after oral dosing.
- Recommended Phase 2 Dose Cohort (RP2D)**
  - Enroll patients with MET or ALK activation into a Molecular Cohort.
  - Focused study on patients with ALK fusion after observing preliminary evidence of dramatic activity.

Konventionelles  
Design

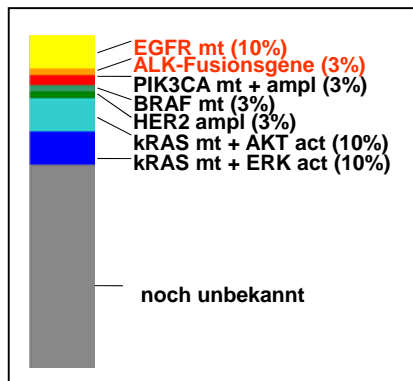
Testung genetisch  
selektionierter  
Patienten

Kwak et al, # 83509, ASCO 2009

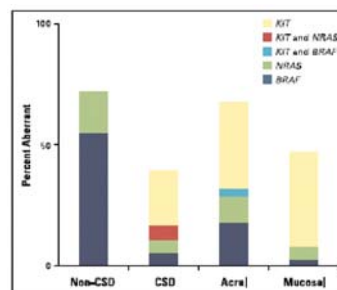


## To match the right drug to the right patient - das Ende der Blockbuster ?

Beispiel NSCLC



Beispiel Melanom



## ASCO 2009: „Reality Check“

- Phase III Studien / Änderung Standards: wenig Sensationelles „Ernüchterung ist eingeleitet“
- Targeted Drugs erzielen bei unselektioniertem Einsatz keine Durchbrüche
- Nächster Schritt: konsequente Entwicklung personalisierter Ansätze → „to match the right drug to the right patient“
- EGFR-Mut. in Phase III als prädiktiver Marker beim NSCLC bestätigt Testung vor der Erstlinientherapie indiziert
- Mehrere Phase I / II Studien mit genetischer Selektion und aussergewöhnlich hohen Ansprechraten (Melanom, Mamma-Ca, NSCLC) „die meisten blicken trotzdem optimistisch in die Zukunft“

## Informationen zu klinischen Studien: www.cio-koeln-bonn.de



**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit und die Mitarbeit**