

Beispielaufsatz aus der Sondersammlung zur Krebsforschung:

Science Translational Medicine Kommentierung:

Klinische Studien: Accrual to Cancer Clinical Trials in the Era of Molecular Medicine

Sci Transl Med 23 März 2011: Vol. 3, Ausgabe 75, S. 75cm9

DOI: 10.1126/scitranslmed.3001712

Die Aufnahme von Patienten in eine klinische Studie gestaltet sich schwierig, da es eine Menge gut dokumentierter Beschränkungen gibt. In der Onkologie haben Behandlungen auf molekularer Ebene bisher beträchtliche therapeutische Chancen geboten. Parallel dazu hat die Durchführung klinischer Studien zu diesen zielgerichteten Wirkstoffen neue Vielfältigkeiten bei der Entscheidungsfindung mithilfe von Patienten oder Leistungserbringern zu Fragen der Teilnahme an diesen Studien ins Leben gerufen. In dieser Kommentierung werden die Herausforderungen an und potenzielle Lösungen für die Durchführung klinischer Studien moderner Krebstherapien untersucht.

Fehlende Personen

Die jährliche Aufnahme von erwachsenen Krebspatienten in klinische Studien (Rekrutierung), die von kooperativen Gruppen (1) des US-amerikanischen National Cancer Institute gesponsert werden, schwankte zwischen 25.000 und 30.000 Patienten während der letzten zehn Jahre. Die Mehrzahl dieser Patienten wird nur von einem Bruchteil der 14.000 Onkologen, die an dem Programm (2) der kooperativen Gruppen teilnehmen, angemeldet. Auch wenn diese Zuwachsrate bedeutsam ist, wurde seit vielen Jahren festgestellt, dass sich lediglich 3 bis 5 % der erwachsenen Krebspatienten für klinische Studien anmelden, obwohl viele dafür Interesse zeigen, wenn sie gefragt werden (3). Die Beschränkungen, die zur Nichtanmeldung führen, sind gut dokumentiert (Tabelle 1). Einige, wie z. B. die Möglichkeit der Verschreibung von Medikamenten für die Off-Label-Anwendung und die variable Versicherungsdeckung für die Patientenversorgung in klinischen Studien, gelten wahrscheinlich nur in den Vereinigten Staaten.

Tabelle 1: Anmeldebeschränkungen für klinische Studien.

- Unzureichende Zeit/mangelndes Interesse des Arztes
- Mangel an engagiertem Forschungspersonal
- Mangel an Equipoise im Design klinischer Studien
- Steigende Anforderungen an Protokolleignung und Protokollkomplexität
- Mangel an Aufwandsentschädigung für die Verwaltung von Patienten in Studien durch den Arzt

- Off-Label-Verschreibungen von Medikamenten
- Mangel an Versicherungsdeckung für Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen
- Rechtliche Haftung und Auflagen
- Unzureichendes Bewusstsein/unzureichende Nachfrage des Patienten

Die Möglichkeit für Onkologen in den Vereinigten Staaten, von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassene Medikamente für die Off-Label-Anwendung zu verschreiben, bietet starke Anreize für Ärzte und Patienten, auf Probeanmeldungen zu verzichten, wenn das erhobene Medikament außerhalb der Studie verschrieben und erstattet werden kann. Off-Label-Verschreibungen garantieren dem Patienten Zugang zu neuen Wirkstoffen, während die Komplexitäten des Verwaltungsprozesses der klinischen Studie für den Arzt entfallen. Onkologen, die an klinischen Studien teilnehmen, sehen sich auch mit immenser rechtlicher Haftung konfrontiert. Solche Haftungen können von potenziellen Verletzungen des Schutzes von Probanden sowie der Privatsphäre von Patienten bis hin zu möglichen Unterstellungen betrügerischer Zahlungspraktiken oder Datenbearbeitung, die sich aus falschen oder unvollständigen Dokumentationen bei der Aufzeichnung der Forschung ergeben, reichen. Studien, die deutlich verschiedene Behandlungsansätze vergleichen, wie z. B. Strahlungstherapie im Vergleich zu Chirurgie, sind bekanntlich schwer zu erfüllen, weil das Equipoise-Kriterium fehlt – ein Zustand, in dem echte Unsicherheit herrscht, ob eine Behandlung gewinnbringend sein wird oder nicht – und wichtige klinische Fragen, wie z. B. die optimale Therapie für lokalisierten Prostatakrebs, blieben letztendlich unbeantwortet.

Trotz zahlreicher Versuche, das Rekrutierungsproblem zu beheben, wie z. B. Bewusstseinskampagnen, Gründung von Registrierungsstellen der klinischen Studien und Entwicklung von Suchmaschinen für die Zuordnung von Patienten zu Studien, hat sich die jährliche Anmeldung für klinische Studien kooperativer Gruppen in den letzten zehn Jahren nicht wesentlich verändert. Zudem haben es, als die Bürokratie der kooperativen Gruppen komplexer geworden ist und die Anfangszeiten der Studien durchschnittlich bis auf zwei Jahre oder länger ausgedehnt wurden, bis zu 40 % der Phase-III-Studien der kooperativen Gruppen versäumt, die Rekrutierung abzuschließen und wurden ohne ein Ergebnis zu erzielen beendet, wodurch der Beitrag derjenigen Patienten vertan wurde, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen (4).

Klinische Herausforderungen zielgerichteter Therapien

Im Zeitalter der Molekularmedizin und zielgerichteten Krebstherapie muss eine Menge zusätzlicher Probleme berücksichtigt werden, die die Entscheidung von Patienten oder Leistungserbringern, an klinischen Studien teilzunehmen, weiter erschweren können. Dazu gehören der Bedarf an Bioproben-Spenden durch Patienten, die auf molekulare Ziele geprüft werden, eine höhere Verwendung von randomisierten Studien der Phase II, um die Aktivität von Medikamenten, die wahrscheinlich eher bei der Produktion von Krankheitsstabilisierung als bei

der Rückbildung beteiligt sind, zu bewerten, sowie ein häufigerer Einsatz von Placebo-Kontrollgruppen, die eine Patienten anmeldung behindern können. Es könnte tatsächlich ein beträchtliches ethisches Dilemma auftreten, wenn Patienten gefragt werden, ob sie eine Randomisierung für einen zielgerichteten Wirkstoff akzeptieren würden, der in einer Biomarker-selektierten Population sehr aktiv ist, im Vergleich zu einem Placebo oder einem dem Versorgungsstandard angepassten Wirkstoff mit geringfügiger Wirksamkeit (5). Weiterhin entwickeln Sponsoren zunehmend Produkte für einen weltweiten Markt und müssen Probleme wie pharmakogenomische Variationen bei der Toxizität oder Wirksamkeit über alle Populationen hinweg in Betracht ziehen. Solche Probleme machen die Aufnahme einer multikulturellen Studienpopulation erforderlich, um die optimale Wirkung eines Medikaments zu veranschaulichen. Ein Beispiel für dieses Phänomen ist der Fall einer weitaus höheren Prävalenz von Mutationen eines epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) im nicht kleinzelligen Lungenkarzinom bei asiatischen im Vergleich zu kaukasischen Patienten und dem entsprechenden Anstieg der Wirksamkeit von Gefitinib in der asiatischen Patientenpopulation (6). Die Herausforderung liegt darin, dass viele Patienten untersucht werden müssen, wenn der für die Patientenauswahl eingesetzte Biomarker eine geringe Prävalenz beim Tumortyp in dieser Studie aufweist. In einer kürzlich durchgeführten Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Trastuzumab bei Patienten mit HER2⁺-Magenkrebs arbeiteten zum Beispiel Forscher aus 122 Prüfzentren in 24 Ländern zusammen, um 3803 Patienten mit Magenkrebs zu screenen, damit 594 HER2⁺-Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten (7).

Glücklicherweise bietet der Auftakt der Molekularmedizin auch potenzielle neue Strategien, um die Aufnahme in klinische Studien voranzutreiben und die Vollendung der Studien zu beschleunigen. Vielversprechende, zielgerichtete Therapien, die eine hohe Ansprechwahrscheinlichkeit mit begrenzter Toxizität bieten, sind selbstverständlich sehr gefragt, und Studien, die solche Wirkstoffe testen, besitzen das Potenzial, die Rekrutierung rasch abzuschließen. Weiterhin bietet die Verwendung von Biomarkern zur Identifizierung von Patienten, die wahrscheinlich auf die getestete Behandlung reagieren, das Potenzial für größere Auswirkungen in klinischen Studien, sodass weniger Patienten aufgenommen werden müssen.

Tatsächlich haben sogar klinische Studien in der Frühphase begonnen, beträchtliche Anti-Tumor-Aktivitäten vieler zielgerichteter Wirkstoffe zu demonstrieren, wie z. B. PLX4032 in metastatischen Melanomen, die eine B-Raf-Valin-zu-Glutamat-Mutation bei der Aminosäure 600 (8) beherbergen, oder Crizotinib in nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen mit einer genetischen *EML4-ALK* Translokation (9). Neuartige, adaptive klinische Studiendesigns werden nun auch in die Entwicklung von Onkologiemedikamenten eingeführt. Diese Protokolle sind für Patienten und Ärzte bestimmt, weil sie bezüglich der Aufnahmequoten oder Behandlungszuweisungen variieren, abhängig von der Wahrscheinlichkeit, mit der die getestete Behandlung Anti-Tumor-Aktivitäten aufzeigen wird (10).

Letztlich besteht der Faktor, der die Entscheidung eines Patienten, sich für eine klinische Studie anzumelden, am meisten beeinflusst, in der Empfehlung seines Onkologen. Patienten werden jedoch zunehmend gut informiert, unterstützt und von Anwälten und Hilfgemeinschaften bestärkt, und das Potenzial besteht für Patienten selbst, sich aktiver bei der Suche von Studien einzubringen, ihre Eignung zu bewerten und sogar ihre Bioproben und klinischen Daten zur Vereinfachung ihrer Aufnahme einzureichen. Zum Beispiel versucht die Love/Avon Army of Women-Initiative, eine Million Frauen (einschließlich Brustkrebs-Überlebende sowie Frauen mit Brustkrebsrisiko) anzuwerben, um an Studien zu Brustkrebs teilzunehmen, und unterhält eine Datenbank mit grundlegenden demographischen Informationen zu Freiwilligen. Aktuell haben sich bereits mehr als 337.000 Frauen online registriert, und 34 Studien wurden ins Leben gerufen, nachdem erfolgreiche Übereinstimmungen zwischen interessierten Frauen und Forschern zustande kamen. Um den Prozess in Gang zu setzen, füllen Forscher eine standardisierte Online-Bewerbung aus, die von einem unabhängigen Gremium in Zusammenarbeit mit einem Institutional Review Board ausgewertet überprüft wird. Bei Genehmigung sendet Army of Women eine E-Mail an alle in der Datenbank befindlichen Adressen und die Frauen wählen dann die Studien, an denen sie teilnehmen möchten.

Klinische Studien stellen weiterhin die Grundlage dar, um vielversprechende Laborbeobachtungen in Produkte, Medikamente oder Geräte, von denen Patienten direkt profitieren, umzuwandeln sowie vorhandene, dem Versorgungsstandard entsprechende Behandlungen direkt zu vergleichen. Verfahrensänderungen, die zum Zweck der Stimulation und Vereinfachung der Patientenrekrutierung vorgenommen werden müssen, beinhalten bessere Unterstützung für Ärzte, die sich den Studienaufnahmen gewidmet haben; harmonisierte Regelungen bei den Aufsichtsbehörden und beschränkte Haftung; verbessertes Bewusstsein gegenüber Studien durch Patienten und Ärzte; erweiterte Eignungskriterien; und besserer Zugang sowie Versicherungsdeckung für Patienten aus allen ethnischen und sozioökonomischen Gruppen (2). Besondere Aufmerksamkeit und Investitionen in diesen Bereichen durch politische Entscheidungsträger und Leistungsträger beschleunigen die Möglichkeit, unser Versprechen zur Molekularmedizin zu halten.

Literaturangaben

1. National Clinical Trials Cooperative Group Program; <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/NCI/clinical-trials-cooperative-group>.
2. S. J. Nass, H. L. Moses, J. Mendelsohn, A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program. (The National Academies Press, Washington, D.C., 2010).
3. R. L. Comis, J. D. Miller, C. R. Aldigé, L. Krebs, E. Stoval, *Public attitudes toward participation in cancer clinical trials. J. Clin. Oncol. 21, 830–835 (2003).*

4. S. Cheng, M. Dietrich, S. Finnigan, A. Sandler, J. Crites, L. Ferranti, A. Wu, D. Dilts, *A sense of urgency: Evaluating the link between clinical trial development time and the accrual performance of CTEP-sponsored studies. Clin. Cancer Res. 16, 5381–5389 (2010).*
5. A. Harmon, New drugs stir debate on rules of clinical trials. *New York Times* (18 September 2010); www.nytimes.com/2010/09/19/health/research/19trial.html.
6. T. S. Mok, Y.-L. Wu, S. Thongprasert, C.-H. Yang, D.-T. Chu, N. Saijo, P. Sunpaweravong, B. Han, B. Margono, Y. Ichinose, Y. Nishiwaki, Y. Ohe, J.-J. Yang, B. Chewaskulyong, H. Jiang, E. L. Duffield, C. L. Watkins, A. A. Armour, M. Fukuoka, *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N. Engl. J. Med. 361, 947–957 (2009).*
7. Y. Bang, E. Van Cutsem, A. Feyereislova, H. C. Chung, L. Shen, A. Sawaki, F. Lordick, A. Ohtsu, Y. Omuro, T. Satoh, G. Aprile, E. Kulikov, J. Hill, M. Lehle, J. Rüschoff, Y.-K. Kang, ; for the ToGA Trial Investigators, *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 376, 687–697 (2010).*
8. K. T. Flaherty, I. Puzanov, K. B. Kim, A. Ribas, G. A. McArthur, J. A. Sosman, P. J. O'Dwyer, R. J. Lee, J. F. Grippo, K. Nolop, P. B. Chapman, *Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 363, 809–819 (2010).*
doi:10.1056/NEJMoa1002011 pmid:20818844
9. E. L. Kwak, Y.-J. Bang, D. R. Camidge, A. T. Shaw, B. Solomon, R. G. Maki, S.-H. I. Ou, B. J. Dezube, P. A. Jänne, D. B. Costa, M. Varella-Garcia, W.-H. Kim, T. J. Lynch, P. Fidias, H. Stubbs, J. A. Engelman, L. V. Sequist, W. Tan, L. Gandhi, M. Mino-Kenudson, G. C. Wei, S. M. Shreeve, M. J. Ratain, J. Settleman, J. G. Christensen, D. A. Haber, K. Wilner, R. Salgia, G. I. Shapiro, J. W. Clark, A. J. Iafrate, *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 363, 1693–1703 (2010).*
10. J. J. Lee, X. Gu, S. Liu, *Bayesian adaptive randomization designs for targeted agent development. Clin. Trials 7, 584–596 (2010).* *doi:10.1177/1740774510373120 pmid:20571130*
11. Competing interests: Member, Scientific Advisory Board, Foundation Medicine; Member of Board of Directors for the following: Conquer Cancer Foundation of the American Society of Clinical Oncology; Friends of Cancer Research.