

Abschlussbericht

Reverse Clinical Engineering®-Testverfahren

PATIENT	BEHANDELNDER ARZT	PROBENMATERIAL
Marta Musterfrau Hauptstr. 8 12345 Neustadt 06. März 1965 Weiblich	Prof. Dr. Markus Mustermann Klinik für Medizinische Onkologie & Hämatologie Universitätsstr. 1 67890 Hausen	Mammakarzinom ENTNAHME 30.09.2022 EINGANG 4.10.2022 BERICHT 18.10.2022 OB 0000XXX

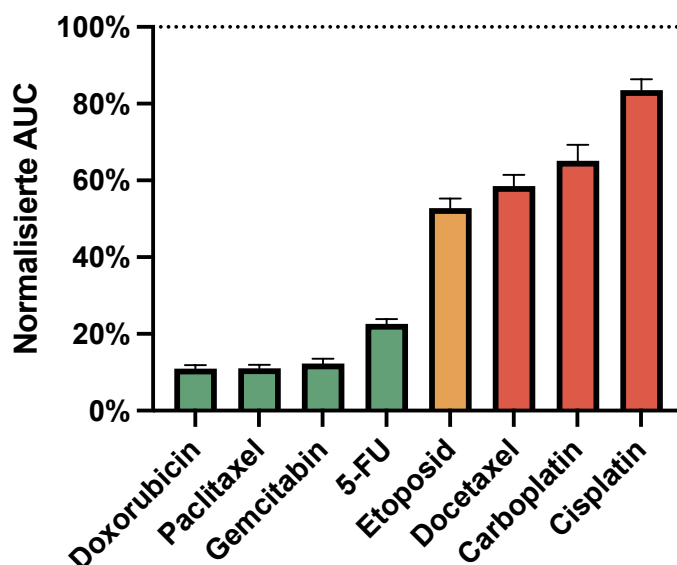
SUBSTANZTESTUNG

Doxorubicin	Etoposid
Paclitaxel	Docetaxel
Gemcitabin	Carboplatin
5-FU	Cisplatin

Im Rahmen des Reverse Clinical Engineering® (RCE)-Testverfahrens wurde aus einem Gewebefragment Ihres Mammakarzinoms im Labor ein Patienten-abgeleitetes 3D (PD3D®)-Tumormodell erstellt, an dem die Wirksamkeit der oben genannten Substanzen getestet wurde.

Ergebnisse

An Ihrem individuellen Tumormodell hat die Wirkstofftestung mit dem RCE®-Testverfahren ergeben, dass Doxorubicin, Paclitaxel, Gemcitabin und 5-FU in klinisch relevanten Konzentrationsbereichen das Tumorzellwachstum um mindestens 50 % verringert haben. Diese Wirkstoffe stellten sich daher als die aussichtsreichsten therapeutischen Optionen dar.



Unter diesem Link können Sie Aufnahmen Ihres persönlichen PD3D®-Modells herunterladen:

asc-oncology.de/downloads/...

Definitionen und Erklärungen

<p>$IC_{50} < C_{max}$ Tumorzellwachstum mehr als 50 % gehemmt bei relevanter Wirkstoffkonzentration</p>	<p>$IC_{50} \sim C_{max}$ Tumorzellwachstum etwa gleichbleibend bei relevanter Wirkstoffkonzentration</p>	<p>$IC_{50} > C_{max}$ Tumorzellwachstum weniger als 50 % gehemmt oder ungehemmt bei relevanter Wirkstoffkonzentration</p>
<p>Chance auf effektive Behandlung wahrscheinlich</p>	<p>Chance auf effektive Behandlung möglich</p>	<p>Chance auf effektive Behandlung unwahrscheinlich</p>

AUC (Area under the curve) Die Fläche unter der Dosis-Wirkungs-Kurve. Je kleiner der Wert, desto stärker der Effekt des Wirkstoffs auf die Tumormodelle.

C_{max} Der Wert gibt die maximale Konzentration eines Wirkstoffs im Blutplasma nach dessen Verabreichung an. Das Blutplasma ist der flüssige Teil des Blutes, ohne die darin enthaltenen Blutzellen.

IC_{50} Der Wert gibt die Konzentration eines Wirkstoffs an, bei der das Tumorzellwachstum halbmaximal gehemmt ist, also bei der die Hälfte (50 %) der maximal möglichen Hemmung des Wachstums erreicht wird.

PD3D[®] Ein 3D-Zellkulturmodell, das aus patienteneigenem Tumorgewebe erstellt wurde. Das Tumormodell fungiert als eine Kopie des Originaltumors und erhält in der Zellkulturschale (*in vitro*) weitestgehend die ursprüngliche Architektur des Gewebes sowie die Expression relevanter Tumormarker.

RCE Abkürzung für Reverse Clinical Engineering[®], ein Diagnostikverfahren, welches von ASC Oncology GmbH angeboten wird. Dabei werden PD3D[®]-Tumormodelle für die Testung von Krebsmedikamenten genutzt, um eine Vorhersage über deren Wirksamkeit bei der individuellen Krebserkrankung eines Patienten zu machen.

Weiterführende Informationen und Unterstützungsangebote

Deutsche Krebsgesellschaft

Mit 124 Beratungsstellen deutschlandweit bieten die Landeskrebsgesellschaften Unterstützung und Begleitung vor Ort für Betroffene, ihre Familien und Freunde.

www.krebsgesellschaft.de

Krebsinformationsdienst

Ansprechpartner für jeden, der Fragen zum Thema Krebs hat: am Telefon, per E-Mail, im Internet und in den sozialen Netzwerken.

www.krebsinformationsdienst.de

Cancer Rebels

Der Verein unterstützt Betroffene und ihre Angehörigen auf ihrem Genesungsweg mit finanziellen Mitteln, dort wo andere Strukturen nicht greifen.

www.cancer-rebels.club

Pathly

Eine Plattform, die Betroffene und Angehörige durch den Alltag mit Krebs begleitet, mit Tipps und Tricks ausstattet und einen Austausch untereinander ermöglicht.

www.pathly.app

Die Informationen auf dieser Seite sind für medizinische Fachkreise bestimmt.

Detaillierte Übersicht der Reverse Clinical Engineering®-Testergebnisse

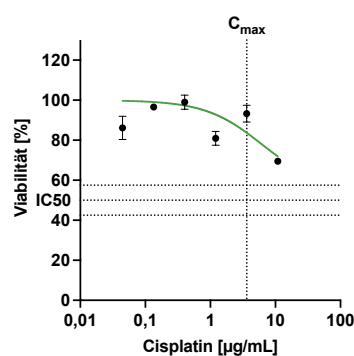
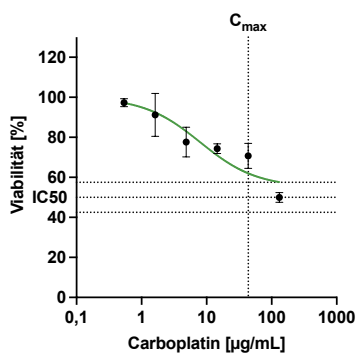
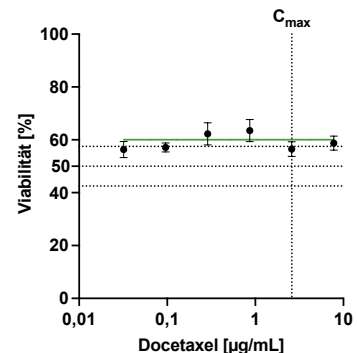
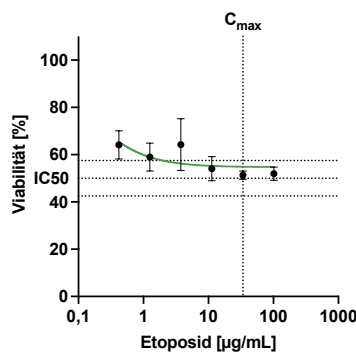
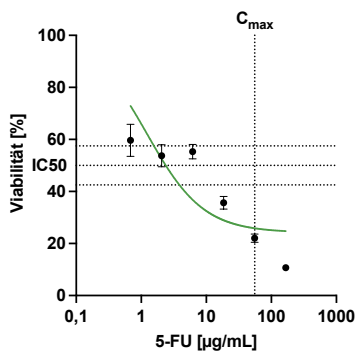
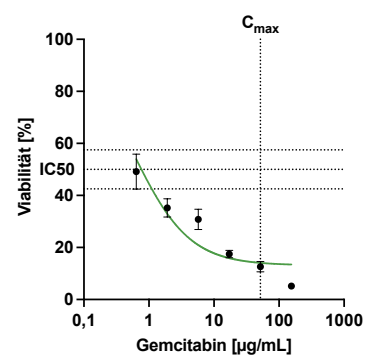
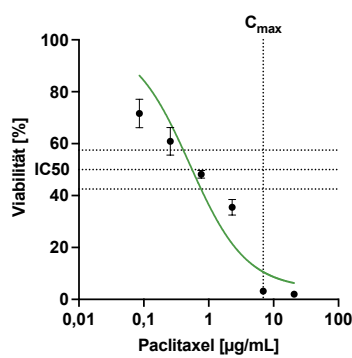
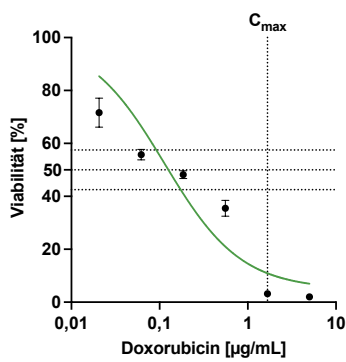
PATIENT	BEHANDELNDER ARZT	PROBENMATERIAL
Marta Musterfrau Hauptstr. 8 12345 Neustadt 06. März 1965 Weiblich	Prof. Dr. Markus Mustermann Klinik für Medizinische Onkologie & Hämatologie Universitätsstr. 1 67890 Hausen	Mammakarzinom ENTNAHME 30.09.2022 EINGANG 4.10.2022 BERICHT 18.10.2022 OB 0000XXX

Das Reverse Clinical Engineering®-Testverfahren hat an den patienteneigenen Tumormodellen die folgenden IC₅₀-Werte für die getesteten Substanzen ergeben:

	Wirkstoffklasse	c _{max} -Wert (µg/ml)	Kalkulierter IC ₅₀ PD3D®-Zellkultur (µg/ml)	In vitro Ansprechen
Doxorubicin	Anthrazyklin	1,67	0,13	+
Paclitaxel	Taxan	2,47	0,56	+
Gemcitabin	Pyrimidin-Analog	13,58	0,77	+
5-FU	Pyrimidin-Analog	55,44	1,02	+
Etoposid	Topoisomerase- Inhibitor	33,89	Nicht erreicht	~
Docetaxel	Taxan	2,10	Nicht erreicht	-
Carboplatin	Alkylans	14,09	Nicht erreicht	-
Cisplatin	Alkylans	4,30	Nicht erreicht	-

Die Informationen auf dieser Seite sind für medizinische Fachkreise bestimmt.

Das vollständige Chemosensitivitätsprofil des individuellen Tumormodells für die getesteten Substanzen ist in den folgenden Dosis-Wirkungs-Kurven dargestellt. Messwerte im linken unteren Diagrammbereich (Zellviabilität < 50 % bei einer Wirkstoffkonzentration < c_{max}) entsprechen einem *in vitro* Ansprechen, bei dem die Zellviabilität durch eine klinisch relevante Wirkstoffkonzentration mindestens halbiert wurde.



Methode

Das Reverse Clinical Engineering®-Testverfahren nutzt patienteneigenes Tumorgewebe, welches mechano-chemisch dissoziiert und in eine Stützmatrix eingebettet wird. Unter optimierten Kulturbedingungen werden die Tumorzellen selektiv vermehrt und patientenabgeleitete dreidimensionale (PD3D®) Organoide generiert (Boehnke *et al.*, 2016). Die Organoide werden für die Chemosensitivitätstests mit therapielevanten Konzentrationen (Verdünnungsreihe mit sechs seriellen 1:3 Verdünnungen) der zu testenden Arzneimittel inkubiert; je nach klinischem Protokoll in täglicher oder einmaliger Zugabe. Nach vier Tagen wird die Zellviabilität mittels eines ATP-abhängigen Lumineszenzassays (CellTiter-Glo®) in Triplikaten bestimmt. Anschließend wird die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50})

berechnet. Ein IC_{50} -Wert, der kleiner ist als die maximal erreichbare Plasmakonzentration ($IC_{50} < c_{max}$), weist auf ein Therapieansprechen beim Patienten hin, welches potenziell zu einer Tumorregression führen kann. Ein IC_{50} -Wert, der größer ist als die maximal erreichbare Plasmakonzentration ($IC_{50} > c_{max}$), wird beim Patienten voraussichtlich nach keinen bedeutenden Effekt auf die Tumorzellviabilität erzielen können. Sind IC_{50} und c_{max} etwa gleich groß, besteht die Chance auf eine stabile Erkrankung (*stable disease*).

Tests durchgeführt durch

CELLphenomics GmbH
im Auftrag von ASC Oncology GmbH
Laborleitung: Dr. Lena Wedeken

Diagnostische Aussagekraft

Das Testverfahren basiert auf dreidimensionalen Tumormodellen, sogenannten Tumororganoiden, die sich deutlich von traditionellen Zellkulturmodellen unterscheiden. Da 3D-Organoide weitestgehend ihre Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen beibehalten, sind sie dem Ursprungstumor ähnlicher als Zellen, die zweidimensional auf einem starren Kunststoff-Substrat wachsen (Kapałczyńska *et al.*, 2018). In ko-klinischen Studien, bei denen das

Ansprechen von Patienten auf Arzneimittel mit der Vorhersage von PD3D®-Tumormodellen abgeglichen wurde, ergab sich ein positiver prädiktiver Wert von bis zu 88 % und ein negativer prädiktiver Wert von bis zu 100 % (Vlachogiannis *et al.*, 2018). Zudem ergab eine Metaanalyse eine Sensitivität von 0,81 (95 %-KI: 0,69-0,89) und eine Spezifität von 0,74 (95 %-KI: 0,64-0,82) für PD3D®-Testverfahren (Wensink *et al.*, 2021).

Klinischer Nutzen

Dieser Bericht gibt keine Versprechen oder Garantien, dass ein bestimmtes Arzneimittel bei der Behandlung einer Krankheit eines Patienten wirksam ist. Dieser Bericht gibt auch keine

Versprechen oder Garantien, dass ein Arzneimittel mit potenziell fehlendem klinischen Nutzen tatsächlich keinen klinischen Nutzen bietet.

Kostenerstattung

ASC Oncology gibt keine Versprechen oder Garantien, dass ein Gesundheitsdienstleister, eine Versicherung oder ein anderer privater

oder staatlicher Kostenträger einem Patienten die Kosten für das Reverse Clinical Engineering® erstatten wird.

Therapieentscheidung

Die in diesem Bericht genannten Arzneimittel sind möglicherweise nicht für den Patienten geeignet oder von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die jeweilige Dosierung, Art der Anwendung oder Indikation zugelassen (Off-Label-Use, individueller Heilversuch). Die Auswahl eines, aller oder keines der Medikamente, die mit einem potenziellen klinischen Nutzen (oder einem potenziellen Mangel an klinischem Nutzen) in Verbindung gebracht werden, liegt ganz im Ermessen des behandelnden Arztes. Die in diesem Bericht enthaltenen Informationen müssen im Kontext mit allen anderen relevanten Informationen über den Patienten berücksichtigt werden, bevor der behandelnde

Arzt eine Therapie empfehlen kann. Die Therapieentscheidung muss auf dem unabhängigen medizinischen Urteil des behandelnden Arztes beruhen, wobei alle relevanten Informationen über den Zustand des Patienten, wie z. B. die Patienten- und Familienanamnese, körperliche Untersuchungen, Informationen aus anderen diagnostischen Tests und die Präferenzen des Patienten, in Übereinstimmung mit den geltenden Standards zu berücksichtigen sind. Die Entscheidungen eines behandelnden Arztes sollten nicht auf einem einzelnen Test, wie diesem Test, oder den in diesem Bericht enthaltenen Informationen beruhen.

Referenzen

Boehnke K, et al. Assay Establishment and Validation of a High-Throughput Screening Platform for the Three-Dimensional Patient-Derived Colon Cancer Organoid Cultures. *J Biomol Screen.* 2016; 21(9):931-41.

Kapałczyńska M, et al. 2D and 3D cell cultures – a comparison of different types of cancer cell cultures. *Arch Med Sci* 2018; 14(4):910-919.

Vlachogiannis G, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science* 2018; 359(6378):920-926.

Wensink G, et al. Patient-derived organoids as a predictive biomarker for treatment response in cancer patients. *NPJ Precis Oncol.* 2021; 5(1):30.

Dr. Christian Regenbrecht
Geschäftsführer
ASC Oncology

Dr. Lena Wedeken
Laborleitung
CELLphenomics