

Individualisierte Therapie in der Onkologie: Paradigmenwechsel in der systematischen Krebstherapie

Jürgen Wolf

1 These 1: Neue erfolgreiche Ansätze in der systemischen Krebstherapie sind überfällig

Noch immer erkranken in Deutschland jährlich ca. 450.000 Menschen an Krebs, von denen ca. die Hälfte an der Erkrankung stirbt (<http://www.krebsinformationsdienst.de/grund-lagen/krebsstatistiken.php>). Tödlich verläuft die Erkrankung vor allem für die Patienten, bei denen eine Tumorerkrankung nicht rechtzeitig in einem kurativ operablen Stadium operiert wurde. Der leichte Rückgang der Krebssterblichkeit in Europa (Malvezzi et al. 2013) dürfte vor allem auf Prävention (z. B. Rückgang der Lungenkrebssterblichkeit bei Männern durch Rückgang des Rauchens) und Vorsorge (z. B. Rückgang der Kolonkarzinomsterblichkeit seit Einführung der Früherkennung) zurückzuführen sein. Dagegen konnte die Lebenserwartung bei den fortgeschrittenen metastasierten Krebserkrankungen mit der Chemotherapie bis auf wenige Ausnahmen (hämatologische Systemerkrankungen, Keimzelltumore, kindliche Krebserkrankungen) nur marginal beeinflusst werden. Eindrucksvoll wird dies beim Lungenkrebs verdeutlicht, wo die mediane Lebenserwartung trotz der Einführung neuer (und teurer) Chemotherapeutika unverändert bei ca. 1 Jahr blieb (Schiller et al. 2002).

J. Wolf

Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn,
Universitätsklinikum Köln, Kerpener Straße 62,
50937 Köln, Deutschland
E-Mail: juergen.wolf@uk-koeln.de

A. Wienke et al. (Hrsg.), *Rechtsfragen der Personalisierten Medizin*,
MedR Schriftenreihe Medizinrecht, DOI 10.1007/978-3-642-45011-2_2,
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

2 These 2: Nur der individualisierte (=personalisierte) Einsatz der neuen, zielgerichteten Therapeutika kann zu substantiellen Verbesserungen in der Krebstherapie führen

Seit der Jahrtausendwende drängen die sogenannten zielgerichteten Therapeutika (targeted drugs) in die Klinik. Mit diesen Substanzen, zumeist Kinaseinhibitoren oder monoklonale Antikörper, erhoffte man sich durch die gezielte Hemmung von Transformations-assoziierten Signalwegen eine bessere Kontrolle von Tumorerkrankungen. Die klinische Evaluation dieser neuen Substanzen zeigte jedoch, dass sie bei einem unselektionierten Einsatz entweder keine oder nur eine relativ schwache Überlebenszeitverlängerung bewirkten. So war ein großer Teil der Phase III Studien in der Onkologie in den letzten Jahren negativ (Gan et al. 2012). Bei den positiven Zulassungs-relevanten Studien mit *targeted drugs* betrug die Verlängerung der Überlebenszeit nur wenige Wochen bis Monate.

Ein präziseres Verständnis der molekularen Grundlagen der malignen Transformation zeigte, dass die betreffenden Signalübertragungswege jeweils nur in einem Teil der Patienten mit einer bestimmten Diagnose aktiviert sind und dass nur die Tumoren mit aktivierten Signalwegen für die betreffenden *targeted drugs* vulnerabel sind, in diesem Fall dann aber die therapeutische Aktivität um ein Vielfaches höher liegt im Vergleich zum unselektionierten Einsatz der Substanzen. Paradigmatisch wird dies bei der Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mit dem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Erlotinib gezeigt. Behandelt man unselektioniert Patienten mit der Diagnose NSCLC-Rezidiv mit Erlotinib, so beträgt die Überlebenszeitverlängerung gegenüber Placebo 2 Monate, das mediane Gesamtüberleben bleibt unter 1 Jahr. Behandelt man nur Patienten mit einer aktivierenden Mutation im EGFR (ca. 10 % der NSCLC-Patienten), so kommt es bei ca. 70 % der Patienten zu einer Tumorschrumpfung (Vergleich Chemotherapie 20–30 %) und das mediane Überleben liegt im Bereich von 30 Monaten (Rosell et al. 2009), also fast dreimal so lang sowohl im Vergleich zur Chemotherapie als auch im Vergleich zum unselektionierten Erlotinib-Einsatz (Shepherd et al. 2005). Ähnlich beeindruckende Beispiele sind die Therapie des ALK-translozierten NSCLC mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib und die Therapie des BRAF-mutierten malignen Melanoms mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib.

Die *targeted drugs* sind somit eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für den Therapieerfolg. Erst ihr personalisierter oder individualisierter Einsatz, d. h. ihr Einsatz bei den Tumoruntergruppen, bei denen die betreffenden Signalwege aktiviert sind, ermöglicht einen therapeutisch substantiellen Zugewinn. Der negativen Diskussion personalisierter Therapie in der deutschen Presse in den letzten 2 Jahren lag vor allem die Verwechslung der Begriffe zielgerichtete (targeted) Therapie und personalisierte (individualisierte) Therapie zugrunde.

3 These 3: Aufgrund des rasch wachsenden molekularen Verständnisses wird die Zahl personalisierter Ansätze schnell zunehmen

Die rasanten Fortschritte in den Technologien zur genomischen Analytik ermöglichen einen schnellen Fortschritt im Verständnis von Signaltransduktion in malignen Tumoren. Die genetischen Aberrationen, die der Aktivierung der jeweiligen Signalwege zugrundeliegen, nennt man Treibermutationen (*driver mutations*), auch wenn es sich streng genommen nicht nur um Mutationen, sondern auch um Amplifikationen, Deletionen, Translokationen u. a. handelt. Schon jetzt kann man in über 50 % der Lungenkrebs Treibermutationen mit bereits nachgewiesener oder potentieller therapeutischer Relevanz finden (Zander et al. 2012). Ähnlich, wenn auch nicht ganz so rasant, verläuft die Entwicklung bei den anderen Krebsformen.

Somit ist davon auszugehen, dass es bereits in naher Zukunft zu einer zunehmenden Aufsplitterung der klassischen Tumorentitäten (Lungenkrebs, Brustkrebs etc.) in genetisch definierte Subentitäten kommt, deren akkurate Diagnose für die Auswahl der besten Therapie entscheidend ist.

4 These 4: Die Entwicklung personalisierter Ansätze erfordert neue Strukturen in der klinischen Forschung und neue Bewertungskriterien für Zulassung und Kostenerstattung

Die Entwicklung hin zur personalisierten Therapie bedeutet die fundamentale Änderung der klinischen Onkologie von einer empirisch geprägten Wissenschaft (Ära der Chemotherapie) zu einer biologisch rationalen Therapie. Für die klinische Forschung beinhaltet dies eine Verschiebung des *proof of principle* für die Wirksamkeit einer neuen Substanz von der klassisch randomisierten Phase III Studie (Vergleich mit altem Standard) am Ende einer langen klinischen Entwicklungskette (Phase I, II, III) hin zum Übergang von der präklinischen in die frühe klinische Forschung (Phase I, *first in man*). Möglich wird diese Entwicklung durch die auf einer biologischen Rationale beruhenden molekularen Selektion der Patienten. Dies bedeutet eine enorme Aufwertung der Grundlagenwissenschaft im Kontext der klinischen Onkologie und erfordert eine bisher nicht notwendige und praktizierte enge Zusammenarbeit von klinischen Onkologen, molekularen Pathologen und Grundlagenforschern (Büttner et al. 2013). Damit einher geht eine rasante Beschleunigung der Zeiten bis zur Zulassung einer neuen Substanz.

Das Beispiel des ALK-Inhibitors Crizotinib verdeutlicht diese Dynamik. Die ALK-Translokation, die zu einer Aktivierung des nachgeschalteten Signaltansduktionswegs führt, wurde in 2007 in ca. 4 % der Adenokarzinome der Lunge entdeckt. Im folgenden Jahr wurden die präklinischen Experimente durchgeführt, die eine Abhängigkeit von Lungenkrebszellen mit ALK-Translokation von dieser genetischen

Alteration zeigten. Basierend hierauf wurde bereits die *first-in-man* Studie mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib nur in Patienten durchgeführt, die die ALK-Translokation in ihren Tumoren aufwiesen. Die Ansprechrate (Tumorschrumpfung) war mit 60% so hoch (Kwak et al. 2010), dass die amerikanische Zulassungsbehörde FDA das Medikament bereits im August 2011 zuließ, basierend auf 2 frühen Studien mit nicht mehr als 150 Patienten (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm269856.htm>). In Europa wurde das Medikament in 2012 für die ALK-translozierten Bronchialkarzinome zugelassen. Die Zulassung in den USA war an die nachfolgende Durchführung von Phase III Studien zum Vergleich mit Chemotherapie geknüpft (conditional approval). Mittlerweile liegen diese Daten vor. Sie zeigen für die Ansprechrate, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung und die Lebensqualität der Patienten, eine deutliche Überlegenheit des als Tablette einzunehmenden Crizotinib im Vergleich zur intravenös verabreichten Standardchemotherapie. Allerdings zeigt die Studie keine Überlegenheit im Gesamtüberleben. Grund ist der sogenannte Crossover – Effekt: die Patienten im Chemotherapiearm erhalten bei Progression der Erkrankung Crizotinib und profitieren so auch von der Wirksamkeit der Therapie. Diesen Patienten das Crizotinib vorzuenthalten, ist aus ethischen Gründen nicht zu rechtfertigen. Dieser fehlende Nachweis des Überlebensvorteils in einer randomisierten Studie war einer der wesentlichen Gründe, warum das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) dem Medikament in seinem Gutachten für den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) im Februar 2013 keinen Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie bescheinigte. Erfreulicherweise schloss sich der GBA dieser Meinung nicht an, so dass das Medikament jetzt auch in Deutschland Patienten mit ALK-positivem Lungenkrebs zur Verfügung steht. Das Beispiel zeigt, wie sehr die aktuelle Entwicklung traditionelle Kriterien der Beurteilung des Nutzens eines neuen Medikaments in Frage stellt und auch hier nach neuen Lösungen verlangt.

5 These 5: Die Implementierung personalisierter Krebstherapie erfordert neue Formen der Zusammenarbeit zwischen hochspezialisierten Zentren und Leistungserbringern in der Breite der Versorgung

Der Einsatz personalisierter Krebstherapie bei der Mehrzahl der Patienten erfordert eine enge Verzahnung von Forschungs-getriebenen Zentren mit peripheren Krankenhäusern und niedergelassenen Onkologen. Im Zentrum muss eine molekulare Diagnostik vorgehalten werden, die qualitativ hochwertig und Qualitäts-kontrolliert ist, die die Ergebnisse möglichst vor Beginn der Erstlinientherapie zur Verfügung stellt (*real time*) und die neue prädiktive Marker schnell in das vorhandene Testportfolio integriert. In Anbetracht der dynamischen Entwicklung erscheint die Anwendung vieler Einzelgentests (*companion diagnostics*) keine realistische Option. Vielmehr werden die Anforderungen nur durch Multiplex-Analysen, basierend auf neuen Sequenziertechnologien (*next generation sequencing*) zu bewerkstelligen

sein. Bei zunehmend komplexen molekularen Befunden kommt der Beratung der anfordernden Ärzte bezüglich der therapeutischen Relevanz der erhobenen Befunde eine besondere Bedeutung zu (Büttner et al. 2013).

Mit dem Netzwerk Genomische Medizin (NGM, Sprecher: J. Wolf, R. Büttner) wurden solche Strukturen im erweiterten Einzugsbereich des Centrums für Integrierte Onkologie (CIO) am Universitätsklinikum Köln (UKK) für Patienten mit Lungenkrebs aufgebaut. Die NGM Zentrale am UKK stellt kooperierenden Krankenhäusern und Praxen kostenlos die Testung des Tumormaterials ihrer Lungenkrebspatienten auf alle bekannten Treibermutationen zur Verfügung. Die Finanzierung erfolgt über das PerMed Programm des Landes Nordrhein-Westfalen. Die Partner im Netzwerk erhalten den molekularen Befund, eine Beratung über dessen therapeutische Relevanz (falls notwendig) sowie das Angebot, den Patienten beim Nachweis von Treibermutationen ohne bisher zugelassenes Medikament im Rahmen klinischer Studien zu behandeln. Im letzten Jahr wurde die Diagnostik von Einzelgentests auf eine NGS-basierte Multiplex-Technologie umgestellt. Das Netzwerk zeigt seit seiner Gründung in 2010 ein dynamisches Wachstum, aktuell werden ca. 3000 Patienten/ Jahr genotypisiert bei steigender Nachfrage. Eine erste Evaluation in Zusammenarbeit mit dem epidemiologischen Krebsregister NRW ergab einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation sowie mit ALK-Translokation im Vergleich mit nicht typisierten Patienten oder Patienten, bei denen Treibermutationen ohne zugelassene Medikamente identifiziert wurden (Zander et al. 2012). Das Netzwerk Genomische Medizin zeigt beispielhaft, wie eine qualitativ hochwertige, stets den neuesten Erkenntnissen der Wissenschaft angepasste molekulare Diagnostik mit der Beratung der kooperierenden Ärzte und einer dezentralen, heimatnahen personalisierten Behandlung zum Nutzen der Patienten verbunden werden kann.

Literatur

- Büttner R et al. (2013) Lessons learned from lung cancer genomics: the emerging concept of individualized diagnostics and treatment. *J Clin Onco* 31(15):1858–1865
- Gan HK et al. (2012) Assumptions of expected benefits in randomized phase III trials evaluating systemic treatments for cancer. *J Natl Cancer Inst.* 104(8):590–598
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. (2010) Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:1693–703
- Malvezzi M et al. (2013) European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 24(3):792–800
- Rosell R, Moran T, Queralt C et al. (2009) Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med*
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:92–8
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. (2005) National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353(2):123–132
- Zander T, Heukamp LC, Bos MCA, et al. (2012) Regional screening network for characterization of the molecular epidemiology of non-small cell lung cancer (NSCLC) and implementation of personalized treatment. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 30, 18_suppl, 2012:CRA10529

Rechtsfragen der Personalisierten Medizin

Wienke, A.; Dierks, C.; Janke, K. (Hrsg.)

2014, X, 92 S., Softcover

ISBN: 978-3-642-45010-5