

Neue Krebstherapeutika

Personalisierte Medizin eröffnet neuartige Therapieoptionen

Laura Hoyer und Dr. Nina Schmidt

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Frankfurt/Main

Krebs ist nach wie vor eine der häufigsten Erkrankungen und auch Todesursachen weltweit. Dies spiegelt sich im globalen Umsatzvolumen für Onkologika wider. Mit einem Jahresvolumen von rund 100 Mrd. US-Dollar¹⁾ stellt die Onkologie das weltweit größte Indikationsgebiet nach Umsatz dar und weist mit 23,7 % auch die größte, jährliche globale Wachstumsrate im Jahr 2017 auf. Dabei entfällt der größte Umsatzanteil auf die USA [1]. Diese Entwicklung lässt sich u. a. auf therapeutische Innovationen der translationalen Medizin zurückführen. Ebenso hat eine verbesserte Erforschung verschiedener Indikationsgebiete dazu geführt, dass sich das Paradigma der Krebsbehandlung in den letzten 2 Jahrzehnten komplett gewandelt hat.

Die Krebsdiagnose von heute

Innovative Krebstherapien haben in den letzten Jahren die Überlebenszeiten der Patienten bei vielen Tumorarten verlängert. Dies ist mitunter auf eine zielgenauere Wirkungsweise und die Vielzahl der Therapieoptionen zurückzuführen. Große Indikationen wie Brust- und Lungenkrebs, das Kolorektalkarzinom oder das Maligne Melanom wurden durch die Identifikation verschiedener indikationsspezifischer Biomarker immer stärker stratifiziert. Bei Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) spielt z. B. der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) und der anaplastische Lymphokinase(ALK)-Mutationsstatus sowie die Expression des Programmed Cell Death Protein (PD-1) eine wichtige Rolle. Beim Malignen Melanom ist der Mutationsstatus des B-Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma-Gen (B-RAF) von besonderer Bedeutung [2]. In vielen dieser Fälle besteht die

Diagnose nicht mehr nur aus einer einzelnen Tumorart, sondern definiert sich aus einer Kombination von Faktoren, inklusive der Histologie und vorhandener Genmutationen. Liegt eine relevante Genmutation vor, kann der Arzt den Tumorpatienten mit einer maßgeschnei-

AUTOR



Laura Hoyer

studierte International Business mit Schwerpunkt Gesundheitsmanagement und sammelte als Working Student und Masterandin national und international Erfahrung in der Pharmaindustrie. Seit 2012 arbeitet sie bei IQVIA und ist als Consultant für die Durchführung von Projekten im Bereich Onkologie verantwortlich.

erten, zielgerichteten Therapie behandeln. Zielgerichtete Therapien erhöhen die Tumoransprechraten und können sogar die eigene Immunantwort des Körpers verstärken. Diese neuen Therapien führen somit zu besseren Ergebnissen als standardisierte Chemo- oder Hormontherapien.

Ob ein Patient eine dieser Genmutationen aufweist und somit auf eine zielgerichtete Therapie, die diese Mutation adressiert, anspricht, wird vor der Behandlung im Rahmen von *Companion* oder *Complementary Diagnostic Tests* ausgewertet [3]. Dabei unterscheiden sich die Teststraten: Etablierte Biomarker wie EGFR bei NSCLC und B-RAF beim Malignen Melanom werden in europäischen Ländern (Frankreich, Spanien, Deutschland und dem Vereinigten Königreich) bei jeweils 72–80 % bzw. 91–99 % der Patienten getestet. Neuere Biomarker wie die

AUTOR

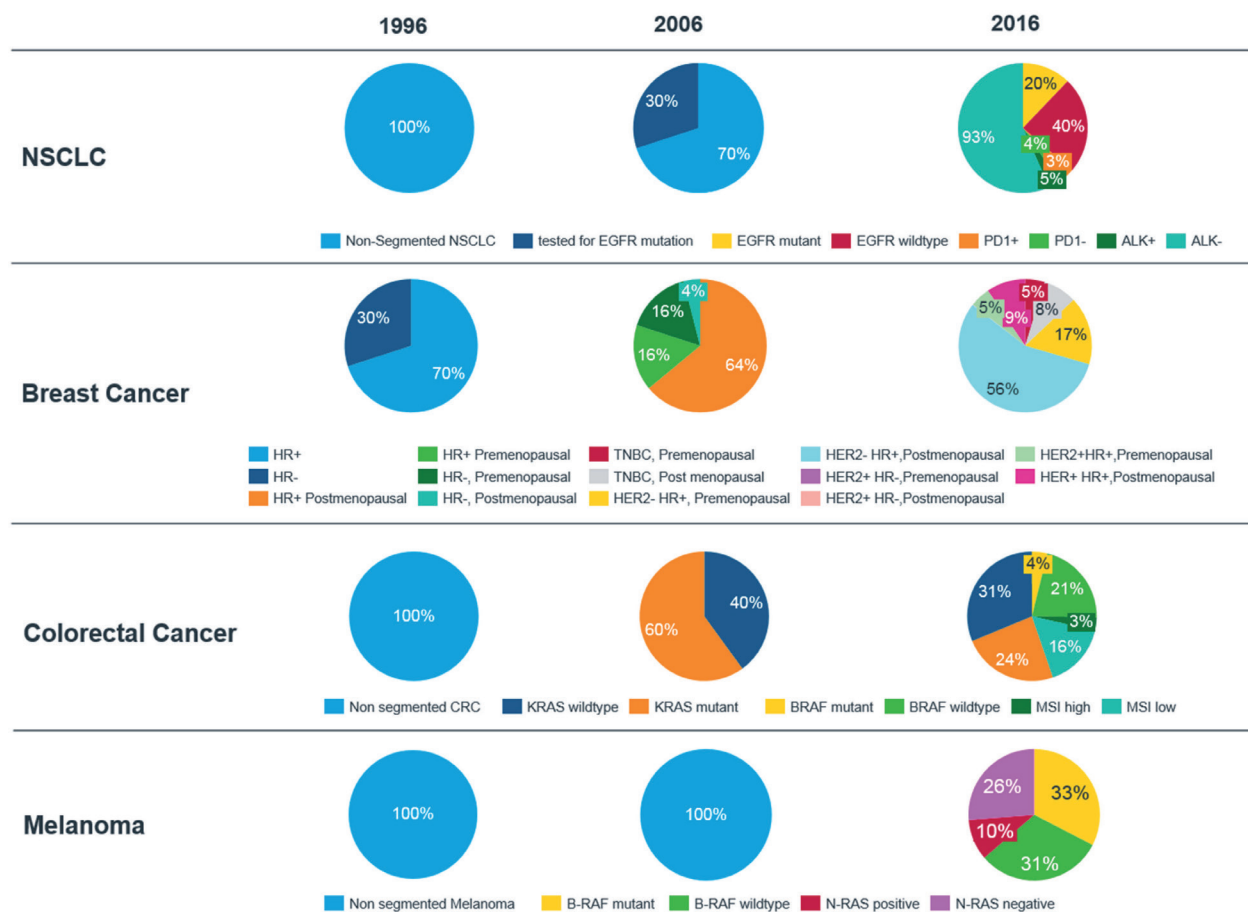


Dr. Nina Schmidt

studierte Biochemie und International Management und promovierte zum Thema Compliance bei Brustkrebs-Patientinnen. Seit 2012 arbeitet sie bei IQVIA und leitet die RWI Oncology Patient Data Business Unit für Zentral-, Ost- und Südeuropa. Sie verfügt über umfangreiche Erfahrung im Projektmanagement für nationale und internationale Onkologie-Projekte.

¹⁾ Basis: Herstellerabgabepreise, Zeitraum Juli 2016 bis Juni 2017.

■ **Abbildung 1**



Stratifizierung großer onkologischer Indikationen nach relevanten Biomarkern von 1996–2016 (Quelle der Abbildung: Quelle: IQVIA Institute™ for Human Data Science, 2017; IMS Oncology Analyzer, Jahr 2016).

PD-1-Expression bei NSCLC und dem Malignen Melanom weisen eine deutlich niedrigere Testrate von 19–51 % auf, bezogen auf alle NSCLC- bzw. Melanom-Patienten. Allerdings ist der Anteil der Patienten, die anhand des Testergebnisses mit dem entsprechenden Inhibitor behandelt werden, bei den etablierten Biomarkern deutlich höher als bei neueren, wie z. B. der PD-1-Expression [4].

Betrachtet man die Indikation Brustkrebs im Vergleich zu anderen großen onkologischen Indikationen, so zeigt sich, dass in keiner anderen Indikation so viele Subpopulationen mithilfe verschiedener Biomarker abgegrenzt werden (Abb. 1). Im Jahr 1996 unterschied die Medizin lediglich, ob der Krebs Hormonrezeptor-positiv oder -negativ ist. 10 Jahre

später wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen, indem der Menopausenstatus bei Brustkrebspatientinnen nun ebenfalls mitberücksichtigt wurde. Weitere 10 Jahre später, als auch die Relevanz des Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2(HER2)-Status etabliert war, wurde die Indikation Brustkrebs durch die Kombination der verschiedenen Ausprägungen, inklusive dem Menopausenstatus, in eine Vielzahl von Subpopulationen unterteilt. Entsprechend dieser Segmentierung sind ca. 56 % postmenopausal, HER2-negativ und Hormonrezeptor-positiv; ca. 17 % sind prämenopausal, HER2-negativ und Hormonrezeptor-positiv; 5 % sind prämenopausal dreifach-negativ, ca. 5 % prämenopausal HER2-positiv

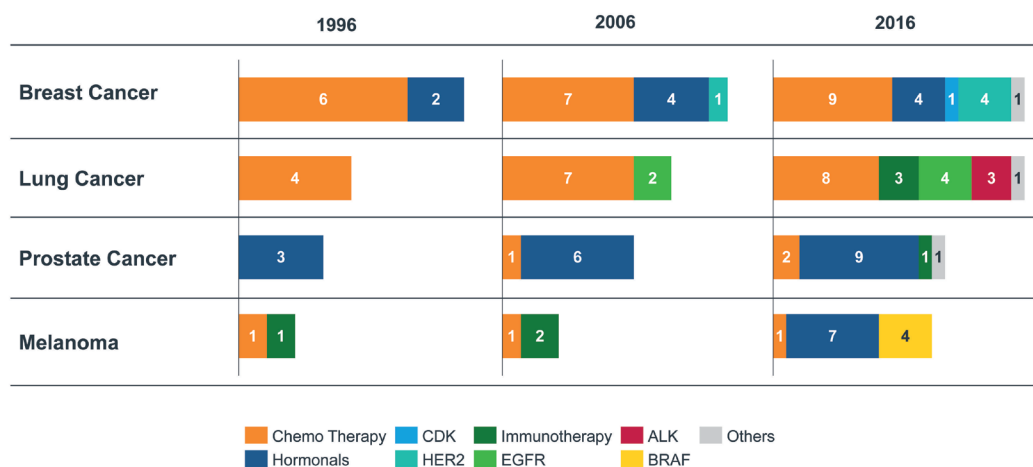
und Hormonrezeptor-positiv und weniger als 17 % entfallen auf die restlichen Ausprägungen [1].

Die Vielzahl der betrachteten Biomarker spiegelt sich auch in den aktuellen Pipelines der Pharmaunternehmen wider. 87 % der Moleküle, die sich aktuell in der klinischen Entwicklung (ab Phase II) befinden, sind zielgerichtete Therapien. Die aktuelle Entwicklung in der Krebsbehandlung hin zu personalisierten Therapien wird sich somit auch in Zukunft fortsetzen [1].

Zunehmende Komplexität bei der Krebsbehandlung

Die Vielzahl der identifizierten Biomarker führt dazu, dass sich die verfügbaren Behandlungsoptionen ver-

■ **Abbildung 2**



Therapieoptionen nach Wirkstoffklassen für ausgewählte, onkologische Indikationen 1996–2016 (Quelle der Abbildung: IQVIA Institute™ for Human Data Science, 2017).

vielfacht haben, da die Moleküle auf unterschiedliche Genmutationen ausgerichtet sind. Somit unterliegt die Behandlung der Krebspatienten einer steigenden Komplexität, denn es stehen heute eine Vielzahl von Therapieoptionen zur Verfügung, die es bestmöglich einzusetzen gilt (Abb. 2). Während bei Brustkrebs im Jahr 2006 ein HER2-Rezeptorantagonist neben einigen wenigen Hormon- und Chemotherapien vorhanden war, gab es in 2016 schon 4 HER2-Rezeptorantagonisten, diverse Chemotherapien und auch einen CDK-Inhibitor auf dem Markt. Ähnliches gilt für die Indikation Prostatakarzinom: 2006 bestand nur die Option der Hormon- und/oder Chemotherapie. 2016 hatten Ärzte bereits weitere Hormontherapien sowie eine Immuntherapie zur Verfügung. Bei der Indikation Lungenkrebs stand im Jahr 2006 ebenfalls nur die Option der Chemotherapie zur Verfügung. Analog der Identifikation neuer Biomarker ergänzten dann auch EGFR-Inhibitoren, Immuntherapien und ALK-Inhibitoren die Therapieoptionen [1].

Mit der zunehmenden Komplexität der Krebsbehandlung profitieren die Patienten von einer verbesserten Diagnostik und einer Vielzahl von Therapieoptionen, die zielgerichteter wirken und somit effektiver sind als bisherige

Behandlungen. Auch beim Malignen Melanom, einer Indikation mit in der Vergangenheit sehr wenigen Therapieoptionen, zeigt sich, dass durch die Verfügbarkeit neuer Therapien sehr viel mehr Patienten von einer Anti-Tumor-Therapie profitieren können als das bisher der Fall war. Die Einführung der PD-1-Monotherapie oder Kombinationstherapie aus B-RAF- und MEK-Inhibitoren führte zu einer Verdreifachung der Patienten, die bei einem diagnostizierten Malignen Melanom behandelt werden können. Trotz der Aggressivität der Erkrankung werden heute deutlich mehr Patienten behandelt. Auch der Anteil an Patienten, die auf eine Zweit- oder sogar Drittlinietherapie eingestellt sind, ist deutlich gestiegen im Vergleich zum Zeitraum vor dem Launch der innovativen, zielgerichteten Therapien [1].

Zahlreiche Innovationen in der Krebsdiagnostik und der Krebsbehandlung haben dazu geführt, dass mehr Patienten therapiert werden können und gleichzeitig konnten durch neue Präparate verbesserte Behandlungsergebnisse erzielt werden. In einem Markt wie der Onkologie, in der ein hoher Bedarf für Therapieoptionen besteht, die einen großen medizinischen Mehrwert schaffen können, werden die forschenden Phar-

maunternehmen auch in Zukunft Innovationen vorantreiben. Durch Fokussierung auf kleinere Subpopulationen werden neue Produkte in den Markt gebracht werden, die den medizinischen Bedarf einzelner Patienten zumindest z. T. decken können. Allerdings werden die damit verbundenen hohen Entwicklungskosten und die vergleichsweise kleinen Patientenpopulationen vermutlich auch dazu führen, dass die Kosten für Onkologika weiter steigen werden.

■ LITERATUR

- [1] IQVIA Institute 2017 – Global Oncology Trends 2017: Advances, Complexity and Cost, Parsippany, NJ, USA.
- [2] Schilsky, Richard L. Personalized medicine in oncology: the future is now. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Mai;9(5):363–6.
- [3] Scheerens H, Malong A, Bassett K, Boyd Z, Gupta V, Harris J, et al. Current Status of Companion and Complementary Diagnostics: Strategic Considerations for Development and Launch. *Clin Transl Sci.* 2017 März;10(2):84–92.
- [4] IQVIA 2017 – European Thought Leadership, London, UK.

Korrespondenz:

Laura Hoyer
 Consultant, BU Oncology
 RWI Central, East & South Europe
 Unterschweinstiege 2–14
 60549 Frankfurt/Main (Germany)
 e-mail: Laura.Hoyer@iqvia.com