

Trends bei personalisierten onkologischen Therapien

Klinische Studien, Zulassung, Verordnung

Dr. Gisela Maag

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Frankfurt am Main

Die Precision Oncology bietet neue Möglichkeiten, Patienten anhand biochemischer Merkmale zu behandeln. Sie erfordert aber auch ein Umdenken bei der Erforschung, Zulassung und Verordnung von Medikamenten. Welche Herausforderungen kommen auf Hersteller und Ärzte zu?

Glossar: Precision Oncology – wichtige Begriffe

- Gezielte Therapien greifen in die Signalübertragung ein. Sie hemmen Moleküle, die Wachstum, Ausbreitung bzw. Metastasierung von Krebszellen steuern.
- Krebsimmuntherapien aktivieren das Immunsystem, um gegen maligne Zellen vorzugehen. Dazu zählen monoklonale Antikörper, Checkpoint-Inhibitoren, Modulatoren des Immunsystems und CAR-T-Zelltherapien.
- Biomarker sind Gene oder Genprodukte, die voraussagen, ob eine personalisierte Therapie erfolgreich sein wird. Vor Beginn der Behandlung müssen entsprechende Tests durchgeführt werden.

Antineoplastische Therapien – Zahlen aus Deutschland

Zwischen 2015 und 2019 stieg der Umsatz antineoplastischer Mittel um 84 %, gemessen am Abgabepreis des pharmazeutischen Herstellers ohne sonstige Rabatte. In diese Gruppe gehören Pharmaka zur Behandlung von Krebserkrankungen, ohne endokrine Therapien und ohne Immunsuppressiva. Unterschiede gibt es zwischen dem ambulanten (94 % Zuwachs) und dem stationären Bereich (62 % Zuwachs). Im Jahr 2019 standen beim Umsatzranking monoklonale Antikörper an der Spitze (Marktanteil 46 %), gefolgt von Proteinkinase-Inhibitoren (25 %) (Abb. 1).

Seit fast 80 Jahren stehen Onkologen antineoplastische Chemotherapien zur Verfügung. Bereits 1942 wurde Mechlorethamin als erstes Zytostatikum eingesetzt. Ab 1965 folgten Platinokomplexe wie Cisplatin. Solche Verbindungen sind wirksam, richten sich jedoch gegen alle schnell wachsenden Zellen. Typische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Haarausfall machen Patienten zu schaffen. Deshalb suchen Forscher nach Alternativen.

Mit Tamoxifen begann ab den 1970er-Jahren das Zeitalter der Precision Oncology, sprich der personalisierten oder individualisierten Onkologie. Bei der Auswahl von Therapien orientieren sich Ärzte ab den 2000er-Jahren an Biomarkern, wobei histologische Merkmale in den Hintergrund rücken.

Mit Tamoxifen begann ab den 1970er-Jahren das Zeitalter der Precision Oncology, sprich der personalisierten oder individualisierten Onkologie. Bei der Auswahl von Therapien orientieren sich Ärzte ab den 2000er-Jahren an Biomarkern, wobei histologische Merkmale in den Hintergrund rücken.

Neue Krebstherapien – immer öfter beschleunigte Zulassungen

Dieser Trend in Richtung Precision Oncology setzt sich fort, wie ein Blick

auf den amerikanischen Markt zeigt. Zwischen 2015 und 2019 hat die US Food and Drug Administration (FDA) 60 neue Wirkstoffe gegen 24 Krebsarten und mit 115 Indikationen zugelassen (Abb. 2). Bei 93 % der Pharmaka handelt es sich um zielgerichtete Therapien.

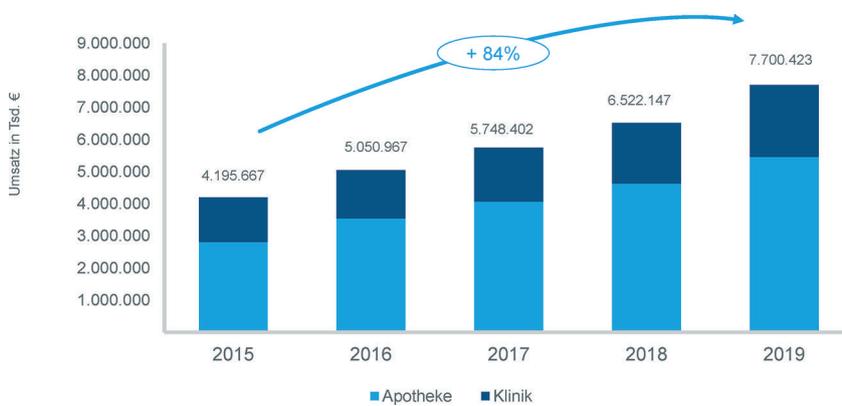
Was die onkologischen Zulassungen im Jahr 2019 angeht, so gab es in den USA 12 Zulassungen, von denen 7 eine beschleunigte Beurteilung erhielten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beschied 7 Zulassungen, davon 4 bedingt. Wie die FDA balanciert auch die EMA die regulatorischen Prozesse mit der dringenden Notwendigkeit aus, innovative onkologische Therapien zu den Patienten zu

AUTOR



Dr. Gisela Maag

arbeitet seit 2000 bei IQVIA (vormals IMS Health, in der Folge QuintilesIMS), zunächst als Online-Redakteurin, seit 2002 als Pressesprecherin. Zuvor war sie bei AstraZeneca und SINUS sowie in einem wissenschaftlichen Forschungsprojekt in verschiedenen Positionen tätig. Die diplomierte Sozialwissenschaftlerin mit Zusatzausbildung in systemischer Beratung promovierte an der Universität Mannheim.

■ **Abbildung 1**

Antineoplastika in der Krebstherapie: Umsatzentwicklung in Deutschland; Datenquellen: IMS® Krankenhausindex (DKM®), Umsatz in Euro zu bewerteten Klinikpreisen; IMS PharmaScope® National, Umsatz in Euro zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU = Erstattungsbetrag für AMNOG Produkte und Listenpreis für übrige Produkte) ohne Berücksichtigung von Herstellerabschlägen sowie Einsparungen aus Rabattverträgen (Quelle der Abbildung: www.iqvia.com/de-de/locations/germany/library/infographics/krebsthераpie-mit-antineoplastika).

bringen, um therapeutische Lücken (unmet medical need) zu schließen.

Unter den 2019 von der FDA genehmigten Zulassungen befanden sich 11 neue Wirkstoffe und ein neues Testverfahren. Darunter waren auch Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. Sie zielen auf Oberflächenproteine ab, die speziell von Krebszellen exprimiert werden. 8 der 11 Therapien sind zur oralen Einnahme konzipiert. Patienten müssen für ihre Behandlung nicht ins Krankenhaus, was ihre Belastung verringert.

Onkologische Patienten in den USA haben im Schnitt der letzten 5 Jahre durchschnittlich 5 Monate früher Zugang zu innovativen Therapien als Patienten aus der EU. Bei Onkologika, deren Einsatz auf pharmakogenomischen Biomarkern beruht, liegt die Differenz zwischen beiden Märkten sogar bei 9 Monaten. Die Verzögerungen bei der Markteinführung in Europa im Vergleich zu den USA werden sowohl durch die Reihenfolge beeinflusst, in der ein Unternehmen zwischen den Ländern/Regionen Anträge einreichen kann, als auch durch Marktzugangsprobleme, nämlich Erstattung/Health-Technology-Assessment (HTA)-Bewertungen in jedem Land, und insbesondere für zielgerichtete Therapien, Zugang zu Biomarker-

Tests und andere Hürden im Zusammenhang mit biomarkerbasierten Therapien. Auch die Kostenerstattung ist in beiden Märkten verschieden.

So verordnen Ärzte Pharmaka der Precision Oncology

Doch wie reagieren Ärzte auf Innovationen bei Krebsmedikamenten? In den meisten Wirtschaftsräumen, etwa in der USA und in Europa, hat sich die Verordnung von Präparaten der Precision Oncology im letzten Jahrzehnt verdoppelt, gemessen an Standarddosen. In Deutschland und Spanien hat sich das Volumen sogar verdreifacht.

Bei 58 % aller onkologischen Neuzulassungen der FDA zwischen 2015 und 2019 müssen Ärzte ihre Patienten vor Therapiebeginn auf Biomarker testen, um den Therapieerfolg zu beurteilen. Im Jahr 2019 waren bei 70 Pharmaka mit US-Zulassung solche Untersuchungen erforderlich – ein Anstieg um 67 %, gemessen am Jahr 2015.

Ein Blick speziell auf Immuncheckpoint-Inhibitoren: Diese Moleküle hemmen Immuncheckpoints, also Rezeptoren auf T-Zellen, welche unser Immunsystem aktivieren oder dämpfen. Dazu zählen Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab, Atezoli-

zumab, Avelumab, Durvalumab und Ipilimumab. Waren solche Therapien im Jahr 2011 aufgrund ihrer Indikationen für 2 % aller Krebspatienten geeignet, stieg der Wert bis 2018 auf 44 %. Und das geschätzte Ansprechen vergrößerte sich im Zeitraum von unter 1 % auf rund 13 %. Seit 2016 hat sich das Verordnungsvolumen, gemessen an Standarddosen, verdoppelt.

Nimmt man definierte Tagesdosen (DDD) als Bewertungsmaßstab, zeigt sich, dass der amerikanische und der europäische Markt seit 2014 relativ um 111,4 % bzw. 114,9 % gewachsen sind. In absoluten Zahlen kommt Europa jedoch nur auf 1 470 DDD pro 100 000 Einwohner – etwa halb so viel wie im amerikanischen Markt. Solche Unterschiede sind u. a. auf den verstärkten Einsatz des PD-1-Hemmers Pembrolizumab in den USA, auf verzögerte EMA-Zulassungen und auf Schwierigkeiten der Erstattung in Europa zurückzuführen.

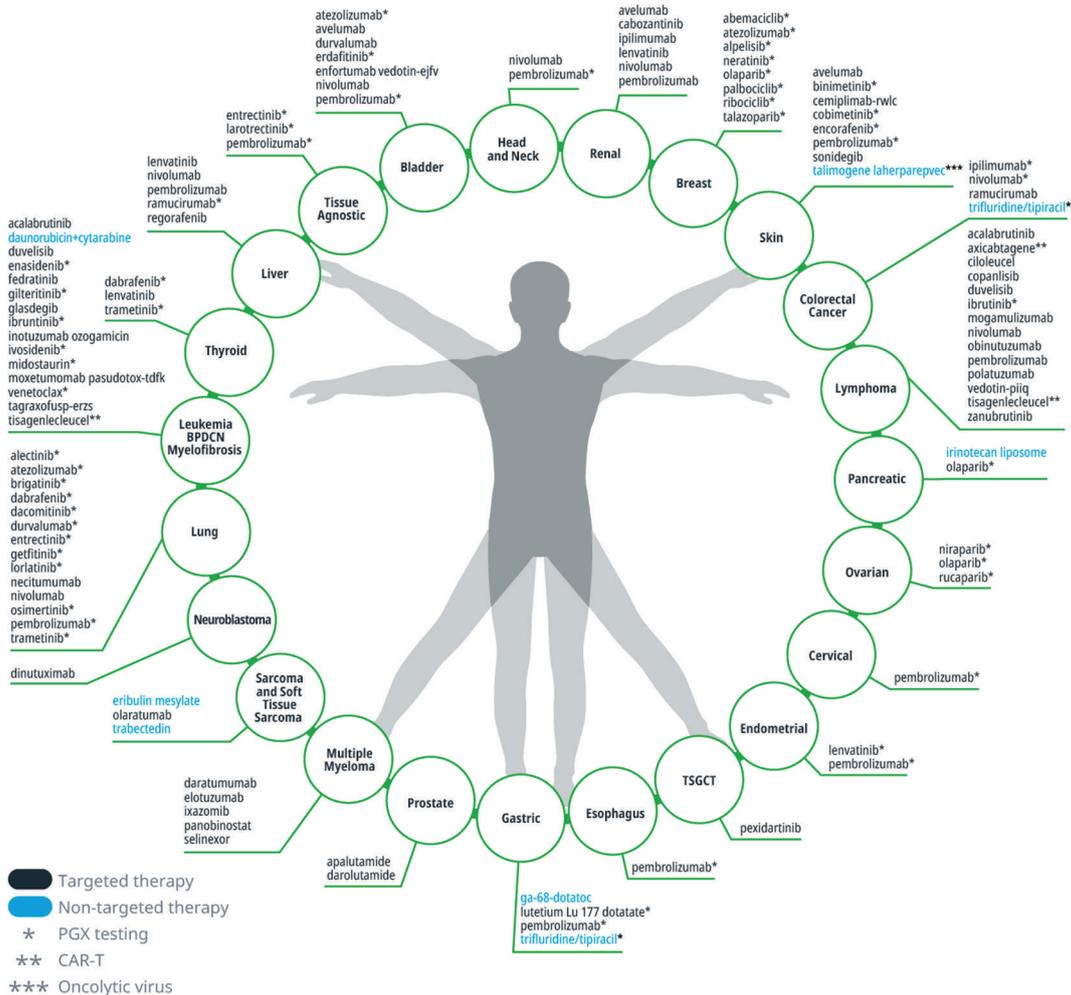
Unterschiede findet man auch zwischen den Top-5-Ländern Europas. Deutschlands Onkologen setzen die Wirkstoffklasse häufig ein (2 308 DDD pro 100 000 Personen), gefolgt von Frankreich (1 424 DDD), Italien (1 321 DDD), Großbritannien (977 DDD) und Spanien (911 DDD). Medizinische Gründe gibt es dafür nicht, aber Unterschiede in der Erstattung.

Gewebediagnostik: Biomarker ersetzen zunehmend die Histologie

Eine weitere Kursänderung macht sich bei der Auswahl geeigneter Therapien für Patienten bemerkbar. Die Histologie, historisch eines der wichtigsten Beurteilungskriterien solider Tumoren, rückt in den Hintergrund. Mittlerweile testen Ärzte viele Patienten auf Biomarker, sprich auf bestimmte Gensignaturen oder auf Genprodukte (Abb. 3).

Das gilt etwa für Pembrolizumab, Larotrectinib und Entrectinib. Petro-

Abbildung 2



Neue Wirkstoffe in der Onkologie nach Jahr der Indikationszulassung in den USA, 2015–2019 (Quelle der Abbildungen 2 bis 4: IQVIA Institute).

FDA als erster Wirkstoff dieser Klasse zugelassen. Solide Tumore müssen entweder eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aufweisen – darunter versteht man Längenveränderungen innerhalb kurzer, repetitiver DNA-Sequenzen als Folge defekter DNA-Reparatur – oder Zellen haben eine fehlerhafte DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR). Das bedeutet: Fehlpaarungen in DNA-Doppelsträngen werden nicht erkannt und eliminiert.

Solche Mutationen finden sich in soliden Tumoren, u. a. Endometrium-, Magen- und Kolorektalkarzinomen. Seit der Einführung von Pembrolizumab Ende 2018 hat sich die Zahl an MSI-H/dMMR-Tests um 37 % erhöht. Larotrectinib und Entrectinib wiederum

haben Zulassungen bei Tumoren mit Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Genfusion. Betroffen ist das NTRK-Gen.

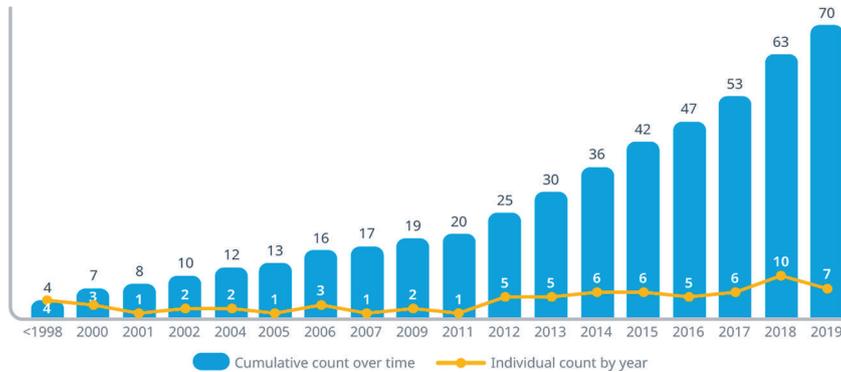
Gerade bei der Gewebediagnostik gilt es, einige Herausforderungen zu meistern. Obwohl viele Tumorarten solche Mutationen aufweisen können, ist die absolute Zahl an Patienten, welche ein charakteristisches Muster im Tumorgewebe haben, gering. NTRK-Genfusionen kommen schätzungsweise bei 1 % aller soliden Tumoren vor. Diese Subgruppe zu erkennen, gilt als Herausforderung, etwa aufgrund der erforderlichen hohen Testkapazitäten. Hinzu kommt, dass sich noch längst nicht alle Entscheider im Gesundheitswesen der

Bedeutung solcher Wirkstoffe bewusst sind – vor allem jenseits akademischer oder hochspezialisierter Zentren. Nicht zuletzt umfassen klinische Studien kleine Patientenzahlen, fehlende Vergleichstherapien und kombinierte Endpunkte. Das wirft Fragen zum tatsächlichen Benefit und zur ökonomischen Nutzenbewertung auf.

Biomarker in klinischen Studien

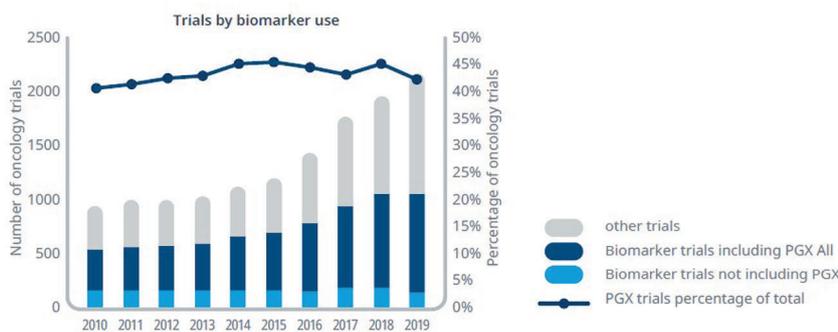
Antworten kommen aus der Forschung. Im Jahr 2019 berücksichtigten Wissenschaftler bei der Hälfte aller klinischen Studien aus der Onkologie Biomarker – etwa, um

■ **Abbildung 3**



Anzahl der onkologischen Medikamente in den USA mit erforderlichen oder empfohlenen prädiktiven Biomarker-Tests.

■ **Abbildung 4**



Anzahl und Prozentsatz onkologischer Studien mit Biomarkern, 2010–2019.

Patienten pharmakogenomisch zu stratifizieren oder um die Wirkung und die Toxizität zu prognostizieren (Abb. 4). Zwischen 2010 und 2019 nimmt der Anteil solcher Studien um 7,7 % pro Jahr zu.¹⁾ Besonders deutlich ist der Effekt in Phase-I- und Phase-II-Studien. Bei der Rekrutierung von Patienten kommen pharmakogenomische Strategien immer öfter zum Einsatz. Der Anteil ist seit 2015 um 121 % bzw. 61 % gestiegen.

Die Verwendung prädiktiver Biomarker in klinischen Studien umfasst eine breite Palette an Möglichkeiten. Heute arbeiten Forscher u. a. mit Tests auf

- Programmed cell death protein 1 und Programmed cell death 1 ligand 1 (PD-1/PD-L1)
- BRAF-Proteinkinase (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)
- Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)²⁾

Neuerdings wird auch der Fibroblast Growth Factor Rezeptor (FGFR) als Rezeptor von Fibroblasten-Wachstumsfaktoren berücksichtigt. Ein Inhibitor ist Erdafitinib. Mutationen oder Fusionen in FGFR-Genen kommen etwa bei Blasenkrebs vor.

Auch die vom RET-Gen codierte Rezeptor-Tyrosinkinase hat zunehmend Bedeutung erlangt. Cabozantinib, Lenvatinib und Vandetanib hemmen das Enzym nicht selektiv. Im

¹⁾ Jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate, CAGR).

²⁾ Rezeptor eines Wachstumsfaktors.

Jahr 2020 wurde Selpercatinib als erster RET-Inhibitor zugelassen, und zwar speziell für Patienten mit fortgeschrittenem RET-gesteuertem Lungen- oder Bronchialkarzinom. Biomarker-Tests sind vorab erforderlich.

Herausforderung 1: neue Studiendesigns in Zeiten der Precision Oncology

Generell gilt: Auch bei der Bewertung personalisierter Krebstherapien sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT) der Goldstandard. Dennoch brauchen Wissenschaftler neue Strategien, was der kleinen Zahl an Patienten mit einer bestimmten Mutation geschuldet ist.

Zu den möglichen Designs zählen Basket-Studien. Wissenschaftler untersuchen Effekte eines einzelnen Pharmakons auf verschiedene Krebsarten mit der gleichen Mutation. Die Einzelstudien werden bildlich gesprochen im „Korb“ der Studie gesammelt.

Hingegen wird bei Umbrella-Studien der Einfluss mehrerer Arzneistoffe auf verschiedene Mutationen einer Krebsform erforscht. Man ordnet Patienten verschiedenen Subgruppen zu und behandelt sie mit unterschiedlichen Wirkstoffen. Die einzelnen Arme befinden sich unter dem „Schirm“ der Umbrella-Studie.

Beim adaptiven Studiendesign wiederum planen Wissenschaftler Zwischenauswertungen ein. Zu be-

stimmten Zeitpunkten kann das eigentliche Protokoll geändert werden, indem man z. B. Studienarme schließt, neue Studienarme öffnet, mehr oder weniger Patienten als geplant rekrutiert bzw. die Dosierung einer Prüfsubstanz anpasst.

Dazu ein paar Zahlen: Seit 2010 hat sich die Zahl an Studien mit neuen Designs verdreifacht. Selbst in späten Phasen der Entwicklung arbeiten Forscher bei 6 % aller Studien mit solchen Konzepten. Immer häufiger werden Biomarker verwendet (2010: 50 %, 2019: 70 %).

Der Trend ist nicht zu stoppen, führt bei forschenden Herstellern aber zu großen Herausforderungen. Sie müssen Protokolle anders als gewohnt konzipieren und Daten so aufbereiten, dass sich ihre Ergebnisse für die Zulassungsbehörden unterschiedlicher Wirtschaftsräume eignen.

Bei der Steuerung des Studiendesigns, bei der Auswahl geeigneter Prüfzentren und bei der Rekrutierung von Patienten spielen Daten eine immer größere Rolle. Advanced Analytics kann zusammen mit menschlichem Fachwissen genutzt werden, um bekannte Hürden bei der Planung und Durchführung klinischer Studien wie z. B. vermeidbare Protokolländerungen oder Verfehlen der Rekrutierungsziele sowie Verzögerungen bei der Rekrutierung zu adressieren. Überdies lassen sich dadurch unerwartete Risiken und Kosten minimieren. Unter Advanced Analytics sind Ansätze zu verstehen, die mittels prädiktiver und präskriptiver Analytik aus großen Datenmengen relevante Erkenntnisse destillieren lassen. Ziel der prädiktiven Analytik ist es, mit einem hohen Maß an Präzision Vorhersagen zu erstellen. Durch die Analyse geeigneter, anonymisierter Patientendaten, unter Einsatz von KI-Methoden, gelingt es vorauszusagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein bestimmtes Ereignis, etwa eine Erkrankung, auftreten wird oder welche Patientengruppe von einer Therapie am meisten profitiert. KI-basierte Algorithmen identifizieren in großen Da-

tenmengen Trends, die mit herkömmlichen Technologien unentdeckt bleiben würden.

Die präskriptive Analytik geht noch einen Schritt weiter. Algorithmen entwickeln Empfehlungen, wie man ein bestmögliches Ergebnis erzielen kann, etwa einen optimalen Erfolg bei der Therapie. Basis sind Methoden der prädiktiven Analytik zusammen mit stochastischen Optimierungstechniken.

Herausforderung 2: Biomarker bestimmen

Mittlerweile sind nahezu die gleichen personalisierten Therapien in den USA und in Europa verfügbar. FDA-Zulassungen sind aber meist der erste Schritt und das hat Konsequenzen: Beispielsweise weisen die Biomarker-Tests für BRCA sowohl bei Brust- als auch bei Eierstockkrebs, KRAS, NRAS, ROS-1 und MSI, in den 5 europäischen Top-Märkten niedrigere Testraten auf als in den Vereinigten Staaten.

Unterschiede lassen sich mit zu geringen Kapazitäten, aber auch mit dem fehlenden Verständnis mancher Entscheider erklären. Es gibt aber noch einen weiteren Grund: Für Patienten können solche Untersuchungen eine Belastung sein, vor allem, wenn mehrfach Tests auf unterschiedliche Biomarker durchgeführt werden. Befragungen von IQVIA haben gezeigt, dass nicht alle Pathologen Rebiopsien anfordern, sollte die erste Gewebeprobe ungeeignet sein.

Deshalb empfehlen Experten, möglichst in einer Probe alle relevanten Untersuchungen durchzuführen, inklusive Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Immunhistochemie und Next Generation Sequencing.

Es geht aber auch ohne Gewebe: Die Flüssigbiopsie (Liquid Biopsy) stellt eine interessante Alternative dar. Bei zirkulierender Tumor-DNA (Circulating free DNA, cfDNA) handelt es sich um kurze Erbgut-Abschnitte, die beim Zerfall von Tumorzellen ins Blut freigesetzt wurden. Sinken Kosten beim Next Generation Sequencing,

wird sich dieses Verfahren weiter in der Praxis durchsetzen. Aber auch hier sind weitere Studien erforderlich.

Ausblick: Neues aus der Pipeline

Der Trend in Richtung Precision Oncology ist nicht zu stoppen: Über 700 immuno-onkologische Therapien befinden sich aktuell in der Entwicklung. Wissenschaftler untersuchen 102 verschiedene Mechanismen und 675 Pharmaka – und zwar in Phase-1- und Phase-2-Studien.

Auch Chimeric-Antigen-Receptor (CAR)-T-Zell-Therapien haben große Potenziale. Die Gesamtzahl der Studien ist seit 2015 um 38 % gestiegen und umfasst über 100 Moleküle in Phase I, Stand 2019. Zusätzlich zu dem CD19-Antigenkonstrukt in den derzeit verfügbaren CAR-T-Zelltherapien werden CAR-Produkte auch gegen neue Zielmoleküle wie CD20, CD22 und CD7 entwickelt, zusätzlich zu den bispezifischen CAR-T-Zellen, die mehrere Antigene adressieren.

Personalisierte Therapien prägen die Onkologie der Zukunft, während unspezifische Chemotherapien in den Hintergrund rücken.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

IQVIA Institute for Human Data Science: Supporting Precision Oncology – Targeted Therapies, Immuno-Oncology, and Predictive Biomarker-Based Medicine, Aug. 2020. www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/supporting-precision-oncology

IQVIA: Krebstherapie mit Antineoplastika. Infografik, Juli 2020. www.iqvia.com/de-de/locations/germany/publikationen/infografiken?utm_source=Presse&utm_medium=E-Mail&utm_campaign=Infografik-Krebstherapie-mit-Antineoplastika-Jul20

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgt am 28.09.2020.

Korrespondenz:

Dr. Gisela Maag
IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG
Unterschweinstiege 2-14
60549 Frankfurt (Germany)
e-mail: Gisela.Maag@iqvia.com