

Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren Auswirkungen für Pharmaunternehmen mit Blick auf die Onkologie-Forschung

DR. CLEMENS STOFFREGEN, MEDICAL AFFAIRS MANAGER EUROPE, LILLY DEUTSCHLAND / PROFESSOR DR. AXEL-RAINER HANAUSKE, VICE PRESIDENT LILLY ONCOLOGY MEDICAL EUROPE, AUSTRALIA, ELI LILLY AND COMPANY



Vergleichsweise wenige neue Substanzen, Nischenprodukte statt Blockbuster: Angesichts der hohen Versagerquote von Phase 3-Studien setzen forschende Pharmaunternehmen immer häufiger auf ein adaptives Studiendesign, um den Misserfolg klinischer Tests bereits in früheren Phasen vorhersagen zu können. Dabei steht für viele Unternehmen der wettbewerblich stark umkämpfte Onkologie-Markt im Fokus des Interesses. Besonders dort wird die personalisierte Behandlung von Krebspatienten in Verbindung mit prädiktiven Biomarkern erforscht. Dabei wird das Design klinischer Studien in den Phasen 1 und 2 bei der Entwicklung personalisierter Therapien mit dem Ziel verändert, möglichst früh eine therapeutische Beurteilung des neuen Produkts erreichen zu können. An mehreren Beispielen lässt sich zeigen, dass die Identifikation der richtigen Targets und die Auswahl der passenden Patienten gute Erfolge bei der Entwicklung gezielter Krebstherapien gehabt hat.

Einleitung

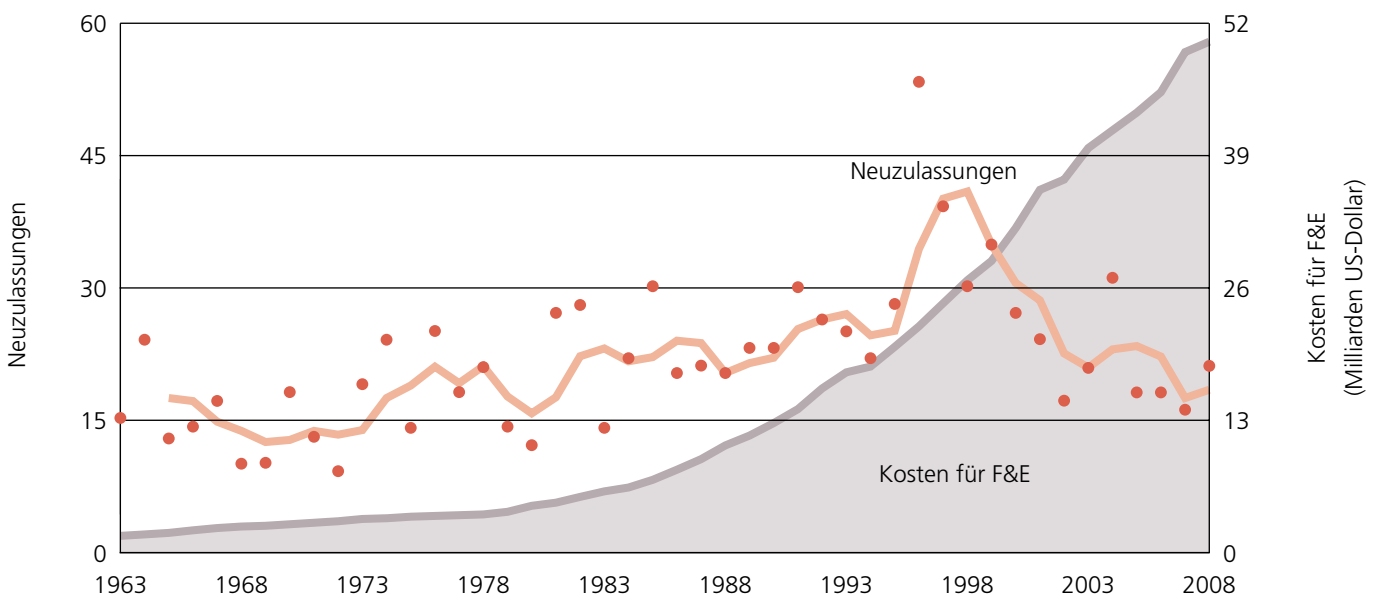
Seit einigen Jahren setzen große Pharmakonzerne weltweit vermehrt auf den Ausbau ihrer Onkologie-Pipelines. Dabei werden sie nicht nur durch harte Konkurrenz auf dem Markt und steigenden Kostendruck, sondern auch durch hohe Versagerquoten im Verlauf der klinischen Entwicklung vor Probleme gestellt. So kann häufig in Phase 3-Studien der für die Zulassung eines Präparates nötige Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht werden.

Auch gestiegene Anforderungen an die Sicherheit und Verträglichkeit neuer Therapien tragen dazu bei, dass nur vergleichsweise wenig neue Substanzen zugelassen werden. Die Kosten für die klinische Entwicklung neuer Arzneimittel sind in den letzten Jahren stark gestiegen (Abbildung 1). Produkte, die in der präklinischen Entwicklung Antitumorzugewinnung zeigen und erst in den späten, kostenintensiven Phasen der klinischen Entwicklung aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder schwerer Nebenwirkungen versagen, stellen für die Forschung ein Finanzierungsproblem und für Pharmaunternehmen ein hohes ökonomisches Risiko dar. Es werden dringend neue Ansätze benötigt, um die Erfolgsquote für Neuentwicklungen in der Krebstherapie zu erhöhen.

Derzeit wird die Forschung in der Onkologie dominiert von der Entwicklung personalisierter, zielgerichteter Therapien in der Hoffnung, die personalisierte Medizin könne den Weg hin zu höheren Wirksamkeitsraten und höheren Erfolgsquoten bei der Entwicklung bereiten.

Im Gegensatz zur klassischen Chemotherapie, bei der Zytostatika weitgehend unabhängig vom individuellen Tumortyp angewendet werden, werden bei der personali-

Neuzulassungen auf dem Pharmamarkt und Anstieg der Kosten für die Produktentwicklung



Quelle: Modiziert nach: Kaitin KI. Clin Pharmacology & Therapeutics 2010



Abbildung 1: Die Entwicklung neuer Wirkstoffe hat sich für forschende Pharmaunternehmen in den vergangenen Jahren immer öfter zu einem ökonomischen Risiko entwickelt.

sierten Medizin stratifizierte Patientengruppen zielgerichtet behandelt. Dies erfolgt unter Berücksichtigung krankheitsrelevanter, individueller molekularbiologischer Merkmale des Tumors und soll zu einer Steigerung der Erfolgsquote führen. Bedingt durch die zunehmende Personalisierung der onkologischen Therapie findet eine Verlagerung der Forschungsschwerpunkte statt, weg von sogenannten Blockbustern hin zu teuren Nischenpräparaten für kleinere Zielgruppen.

Aktuelle Trends in der Krebsforschung

Trotz historisch niedriger Erfolgsquoten in der onkologische Produktentwicklung boomt der Markt für Krebsmedikamente, und weltweit setzen Pharmaunternehmen auf die Erweiterung ihrer Onkologie-Pipelines. Dabei führen unter anderem die hohe Versagerquote bei der Entwicklung neuer aktueller Therapien, die verschärfte Wettbewerbssituation auf dem Markt und hohe Produktionskos-

ten dazu, dass Pharmaunternehmen sich zunehmend auf die Entwicklung personalisierter Therapien für spezifische Patientengruppen konzentrieren und das Design ihrer Studien, insbesondere in den frühen Phasen klinischer Entwicklung, neu überdenken.

Niedrige Erfolgsquote bei Neuentwicklungen in der Krebstherapie

Die Erfolgsquote bei der Entwicklung neuer Arzneimittel für die Krebstherapie ist deutlich niedriger als in anderen therapeutischen Gebieten. Nur etwa fünf Prozent aller onkologischen Neuentwicklungen, die in der präklinischen Entwicklung Antitumorpotenzial zeigen, können in den späteren klinischen Phasen bestehen und erhalten die Zulassung. Zudem werden viele bereits zugelassene Wirkstoffe wegen starker Nebenwirkungen oder einem unzureichenden Nachweis der Wirksamkeit wieder vom Markt genommen.

Die Gründe für die vergleichsweise niedrige Prozentzahl an Neuzulassungen sind komplex. Oft beruht das Versagen eines neuen Wirkstoffs auf der Unzulänglichkeit des entsprechenden präklinischen Modells. Ein in der präklinischen Entwicklung gezeigtes Antitumorpotenzial kann häufig in klinischen Studien späterer Phasen nicht bestätigt werden. Probleme können aber auch in der klinischen Entwicklung entstehen, beispielsweise durch ein unzureichendes Design oder die Wahl unpassender Endpunkte in Phase 2-Studien, was zu falschen Voraussetzungen für den Übergang in die Phase 3 führen kann. Doch selbst wenn das präklinische Modell sorgfältig auf Basis eines validierten Targets ausgewählt wurde und die Phase 2-Studien erfolgreich waren, können im späteren Verlauf schwere Nebenwirkungen auftreten, die unweigerlich zum Scheitern der Zulassung oder zur Marktrücknahme bereits zugelassener Wirkstoffe führen.

Die hohe Versagerrate teurer Phase 3-Studien von etwa 63 Prozent stellt für Pharmafirmen ein enormes Finanzierungsproblem dar. Eine Steigerung der Erfolgsquote ist nur dann möglich, wenn bereits in der präklinischen Entwicklung molekulare Targets korrekt identifiziert und validiert werden, mögliche Resistenzmechanismen verstanden sind und die Phase 1- und 2-Studien so geplant werden, dass sie aussagekräftige Ergebnisse für die Entscheidung über ein „go“ oder „no go“ bzw. das Design der folgenden Phase 3-Studien liefern.

Adaptives Studiendesign

Um das Design der teuren Phase 3-Studien zu optimieren, oder einen Misserfolg bereits in den früheren Phasen klinischer Entwicklung vorherzusagen und somit den Umfang und die Kosten klinischer Studien zu reduzieren, geht der Trend in der Onkologie wie auch in anderen Therapiegebieten vermehrt hin zu adaptiven Studiendesigns. Während der Erfolg herkömmlicher klinischer Studien von der Richtigkeit und Genauigkeit vordefinierter Parameter abhängt, erlaubt das adaptive Studiendesign die Bewertung vorläufiger Ergebnisse und die Modifizierung von Studienparametern während des Verlaufs. So können Annahmen zu Beginn der Studie, die sich im Verlauf als nicht zutreffend herausstellen, nachträglich anhand vordefinierter statistischer Regeln korrigiert werden. Mit diesem Ansatz soll die Menge der verwertbaren Daten maximiert und die von überflüssigen Daten minimiert werden, um so Entwicklungsdauer und -kosten zu reduzieren.

Adaptive Studiendesigns ermöglichen z.B. die Optimierung der Zieldosis während der Dosis-Findungsphase oder die Anpassung der Stichprobengröße während der laufenden Studie. Auch kann die fortlaufende Randomisierung rekrutierter Studienteilnehmer in die einzelnen Behandlungsarme basierend auf der Analyse der Ansprechraten angepasst werden. Belegen schon die vorläufigen Ansprechraten einen deutlichen Erfolg oder weisen sie auf einen Misserfolg der geprüften Substanz hin, so ist eine vorzeitige Beendigung der Studie oder einzelner Behandlungsarme möglich.

Die Planungsphase für Studien mit adaptivem Design ist meist länger als bei herkömmlichen Studien. Der Prozess fortlaufender statistischer Analysen der anfallenden Daten ist aufwendig und erfordert eine laufende Kontrolle der Datenqualität. Herkömmliche Studien sind häufig die bessere Wahl, wenn auf Grundlage von qualitativ hochwertiger Information geplant werden kann. Doch sobald die Datenlage in der Planungsphase begrenzt ist, kann ein adaptiver Ansatz die Entwicklungskosten und die Entwicklungsdauer deutlich reduzieren.

Boom des Onkologie-Markts

Trotz der niedrigen Erfolgsquoten bei der Neuentwicklung boomt der Onkologie-Markt. Steigende Neuerkrankungszahlen, ungesunde Lebensweise und die immer älter werdene Bevölkerung, aber auch früheres Erkennen von Tumoren durch effektiveres Screening und längere Be-

handlungsdauer durch verbesserte Überlebensaussichten führen zu einem steten Anstieg der Patientenzahlen und zu einem signifikanten Bedarf („unmet medical need“). Die steigenden Patientenzahlen und die erheblichen Nebenwirkungen der klassischen Zytostatika erfordern neue Therapieansätze. Die Pharmaindustrie folgt diesem Ruf. Bereits seit einigen Jahren setzen Pharmafirmen auf die stete Erweiterung ihrer Onkologie-Pipelines. So wuchs von 2000 bis 2010 die Zahl neuer Wirkstoffe in klinischen Studien, die von Pharmafirmen für die Krebstherapie entwickelt wurden, um das 2,5-fache.

Konkurrenz auf dem Onkologie-Markt

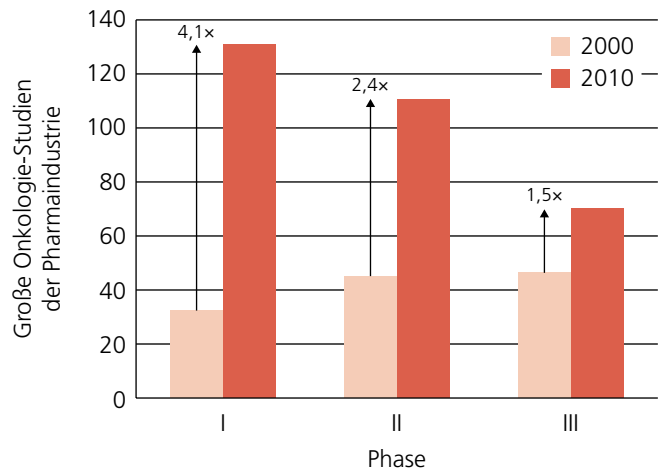
Noch vor 15 Jahren versprach der Onkologie-Markt hohe Gewinne bei moderaten Investitionen und geringem Konkurrenzdruck. Heute stehen die Pharmafirmen im ständigen Wettbewerb miteinander. Eine große Zahl an Wirkstoffen zielt auf die selben (validierten) Targets und Mechanismen, und die Pipelines verschiedener Pharmafirmen überlappen sich zunehmend. Der stetige Anstieg an klinischen Studien führt zu einer enormen Konkurrenz um Patienten, und die klinische Entwicklung ist geprägt durch langwierige Programme mit komplexen Studiendesigns. Denn soll ein neuer Wirkstoff auf dem überfüllten Markt bestehen, so muss das Unternehmen viel Geld investieren, um nicht nur die Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch die Überlegenheit seines Produkts (eventuell auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen) nachzuweisen.

Zulassungsprozess

Bereits seit 1992 ist in den USA eine beschleunigte Zulassung für Produkte zur Behandlung schwerer oder lebensbedrohlicher Krankheiten basierend auf anderen Endpunkten als der Überlebenszeit möglich. Kann allerdings der klinische Nutzen in Studien nach der Zulassung nicht belegt werden, kann dies zur Rücknahme der Indikation führen.

Auch für Studien in der Onkologie sind die Zulassungsbestimmungen in den USA in den letzten Jahren etwas gelockert worden. Nach wie vor gilt in der Onkologie das Gesamtüberleben als härtestmöglicher Wirksamkeits-Endpunkt und die Verlängerung der Überlebenszeit als anerkanntes Therapieziel. Doch bei der Analyse des Gesamtüberlebens kann es zum Teil lange Nachbeobachtungszeiten geben, was die Entwicklung und Zulassung neuer Präparate stark verzögern kann. Auch können Kombinations- oder Folge-

Erweiterung der Onkologie-Pipelines von 2000 bis 2010



Modifiziert nach: Steward J, Naeymi-Rad N, et al.

Abbildung 2: Die Zahl klinischer Studien in der Krebsforschung war 2010 2,5-fach so hoch wie zehn Jahre zuvor.

therapien eine Beurteilung des Gesamtüberlebens durch die eigentliche Prüfsubstanz erschweren. Zunehmend akzeptieren die Zulassungsbehörden deshalb mittlerweile auch das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate als Endpunkte in onkologischen Studien für eine beschleunigte Zulassung, insbesondere dann, wenn weitere Präparate zur Verfügung stehen, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben können. Im Anschluss an eine beschleunigte Zulassung muss eine Vorhersage des klinischen Nutzens durch die Ersatzendpunkte in weiteren klinischen Studien bestätigt werden.

Trotz dieser Versuche, die Zulassungsstudien für Krebsmedikamente zu beschleunigen, gibt es weitere Hindernisse im Bereich der Studiendurchführung. Beispielsweise muss jede große, multizentrische Studie bei einer Vielzahl von Ethikkommissionen zur Genehmigung eingereicht werden. Bei einer deutschlandweit durchgeführten Studie sind das alleine 45 Kommissionen, bei einer europaweit durchgeführten Studie müssen bei bis zu 130 Ethikkommissionen und 27 Oberbehörden unterschiedliche Dokumente eingereicht werden. Diese Bedingungen machen multinationale Studien derzeit quasi unmöglich und können u.a. zu einer zeitlichen Verzögerung von zehn bis 15 Jahren von der ersten klinischen Studie bis zur Zulassung führen.

Personalisierte Medizin hat den Onkologie-Markt erobert

Bereits heute hat die personalisierte Medizin den Onkologie-Markt wie keinen anderen Bereich des Pharma-Marktes verändert. Entwicklungen im Bereich der Biomarker tragen dazu bei, dass personalisierte Therapien mittlerweile einen Großteil der Krebsforschung ausmachen. 2011 waren zwei von insgesamt sechs neu in den USA zugelassenen Produkten im Bereich der Onkologie personalisierte Krebspräparate.

Personalisierte Medizin in der Onkologie

Die personalisierte Behandlung von Krebspatienten berücksichtigt bei der Therapieentscheidung nicht nur den histologischen Typ, das Tumorstadium und den Gesamtstatus des Patienten, sondern zusätzlich die Ergebnisse molekularer Diagnosemethoden, mit denen sich der Tumor etwa im Hinblick auf die Expression tumorspezifischer Biomarker charakterisieren lässt. So können Patientengruppen mit bestimmten Tumorprofilen identifiziert und dann gezielt behandelt werden (Abbildung 3). Auf diesem Weg soll die personalisierte Medizin dazu beitragen, die Toxizität onkologischer Therapien zu senken und gleichzeitig das Überleben der Patienten zu verbessern. Die ersten Präparate sind auf dem Markt, und für eine Vielzahl weiterer Ansätze sind Produkte in der klinischen Entwicklung. Die Bedeutung der personalisierten Medizin und der begleitenden molekularen Diagnostik wird in Zukunft noch weiter steigen.

Biomarker in klinischen Studien und die Fragmentierung des Markts

Prädiktive Biomarker sollen eine Vorhersage darüber ermöglichen, ob ein bestimmter Behandlungsansatz bei einem Patienten Erfolg verspricht oder nicht. Ein bekanntes Beispiel ist der Biomarker HER2-neu beim Mammakarzinom: Nur wenn ein Mammakarzinom HER2-positiv ist, ist eine Behandlung mit Herceptin sinnvoll. In den letzten Jahren ist der Anteil von Phase 1- und 2-Studien mit Biomarkern an der Gesamtzahl klinischer Studien stark gestiegen. Allerdings ist der Vergleich der Wirksamkeit der Therapie zwischen Biomarker-positiven und Biomarker-negativen Patienten bisher nur selten das primäre Studienziel, und große Phase 3-Studien zur Verwendung von Biomarkern bleiben selten. Die Entwicklung von einfacher testbaren, kostengünstigen Biomarkern, die für teure Phase 3-Studien geeignet sind, könnte helfen, die Effizienz klinischer Studien zu erhöhen. Den pharmazeutischen Unternehmen

ist die Bedeutung prädiktiver Marker für die Patientenauswahl und die personalisierte Therapie durchaus klar, und sie treiben ihre Entwicklung insbesondere im Bereich der Tumortherapie voran. Die vermehrte Nutzung von Biomarkern und dadurch bedingte Definition immer kleinerer Patientenpopulationen hat allerdings auch die Fragmentierung des Onkologie-Markts zur Folge.

Hohe Kosten personalisierter Therapieansätze

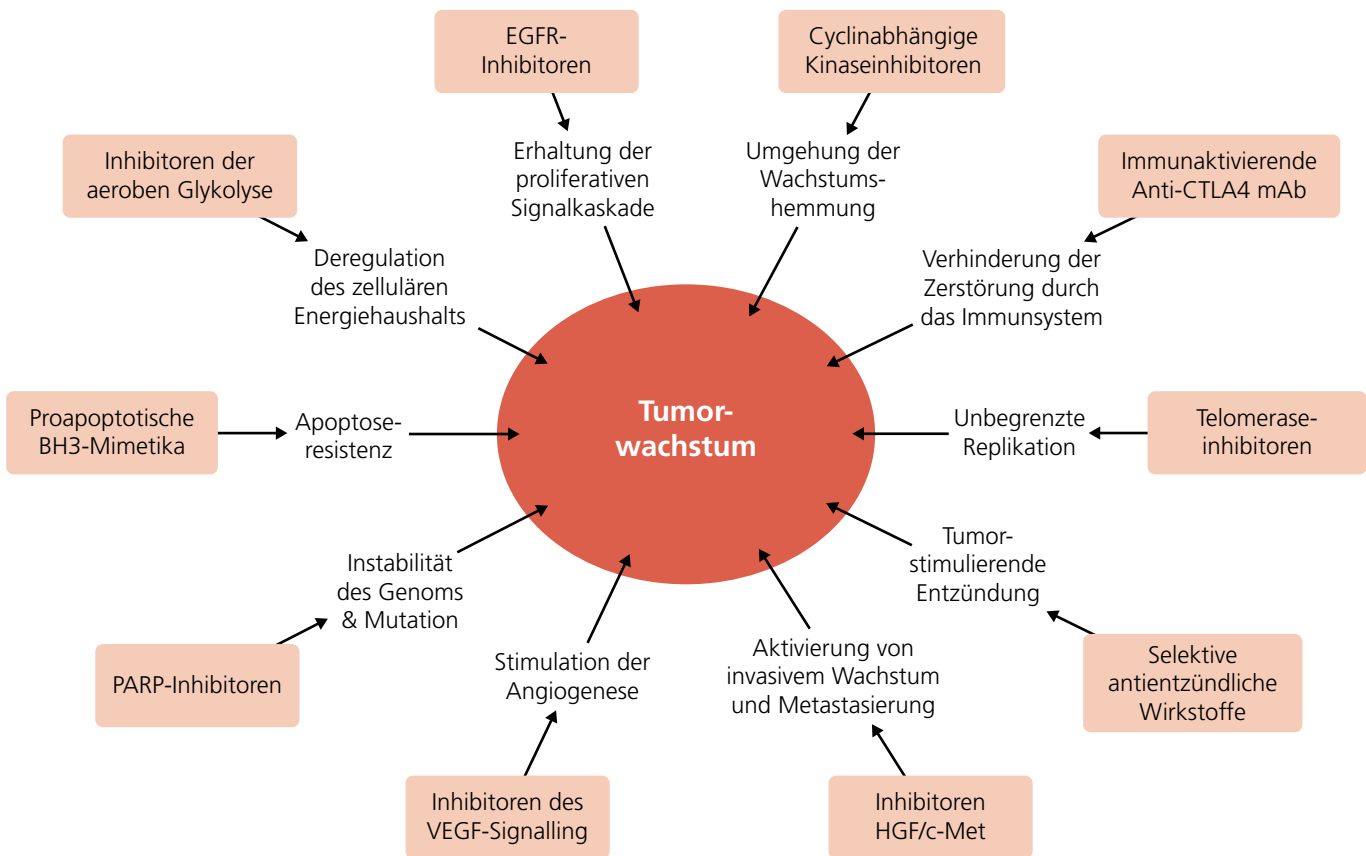
Für die Entwicklung von personalisierten, molekularen Krebstherapien sind komplexe, extrem aufwendige und kostenintensive klinische Studien erforderlich. Um die Responder zu identifizieren und die therapeutische Überlegenheit gegenüber bisherigen Therapien nachzuweisen, werden qualitativ hochwertige molekulare Daten und große Patientenzahlen benötigt. Passende Patienten müssen durch ein aufwendiges Screening identifiziert werden. Kosten und Umfang für das Patienten-Screening steigen dabei rasant, sobald Biomarker ins Spiel kommen.

Denn zum einen sind die erforderlichen genetischen Tests zum Nachweis bestimmter Mutationen sehr teuer, und zum anderen müssen die Tests bei einer großen Patientenzahl durchgeführt werden, da oft nur ein kleiner Teil der gescreenten Patienten die gesuchte Mutation aufweist. Gleichzeitig wird der mögliche Profit des Pharmaunternehmens mit zunehmender Personalisierung der Therapie kleiner, denn je individualisierter der Therapieansatz, desto kleiner wird die Patientengruppe, bei der er verwendet werden kann. Gemeinsam mit den immens hohen Entwicklungskosten führt diese Fragmentierung des Markts dazu, dass personalisierte Therapien sehr teure Produkte sind. Es besteht ein dringender Bedarf, die Erfolgsquote in der klinischen Entwicklung personalisierter Therapieansätze zu verbessern und gleichzeitig die Kosten zu senken.

Blockbuster versus Nischenprodukte

In Deutschland müssen pharmazeutische Unternehmen nicht mehr nur die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Medikamente belegen, sondern auch einen Zusatznutzen im Vergleich zu bereits auf dem Markt erhältlichen Präparaten. So wird es für die Unternehmen zunehmend schwieriger, Umsatzerfolge in den klassischen Blockbuster-Indikationen zu erzielen. Statt auf validierte Targets zu setzen, konzentrieren sich die Pharmafirmen vermehrt auf die Entwicklung vergleichsweise teurer Spezialpräparate und Produkte für kleinere Patientenpopulationen. Im Jahr 2000 beispiels-

Mögliche Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien in der Onkologie



Modifiziert nach: Steward J, Naeymi-Rad N, et al.



Abbildung 3: Nicht nur der histologische Typ, das Tumorstadium und der Gesamtstatus des Patienten, sondern auch die Ergebnisse molekularer Diagnosemethoden werden bei der Therapieentscheidung von Krebspatienten berücksichtigt.

vweise, wurden 63 Prozent der onkologischen Neuentwicklungen in Phase 3- und 4-Studien bei den fünf weitesten verbreiteten soliden Tumoren (Brust, Prostata, Lunge, Magen und Darm) getestet. Zehn Jahre später ist dieser Anteil auf unter 50 Prozent gesunken.

Veränderung des Studiendesigns

Auf dem Weg hin zu einer Steigerung der Erfolgsquote und Senkung der Produktionskosten in der klinischen Entwicklung, hat sich das Design von Phase 1- und 2-Studien bei der Entwicklung personalisierter Therapien verändert. Neue Studiendesigns beinhalten zunehmend Endpunkte wie z.B. Lebensqualität, die bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Entwicklung eine bessere therapeutische Beurteilung des Produkts erlauben. Auch in der personalisierten Medizin wird immer häufiger darauf abgezielt, Phase 1- und 2-Studien so zu planen, dass sie eine bessere Vorhersage

über den Erfolg teurer Phase 3-Studien erlauben. Zudem hat in den letzten Jahren bei den Phase 2-Studien eine Verlagerung vom nicht-randomisierten, einarmigen Einzelgruppen-Design zu randomisierten kontrollierten Studien stattgefunden. Da es deutliche Hinweise darauf gibt, dass die Identifizierung von Biomarkern und die Auswahl von Patienten entsprechend ihres persönlichen biomolekularen Profils den therapeutischen Nutzen eines Wirkstoffs stark verbessern und seine Entwicklungszeit verringern können, wird mehr denn je versucht, bereits in den frühen Phasen die passende Zielpopulation auszuwählen.

Erfolgreiche gezielte Krebstherapien

Einige Neuzulassungen haben in den vergangenen Jahren gezeigt, dass sich bei Identifikation der richtigen Targets und Auswahl der passenden Patienten gute Erfolge mit

der Entwicklung gezielter, personalisierter Krebstherapien erzielen lassen, wie die folgenden Beispiele zeigen.

Imatinib

Imatinib (Gleevec®) wurde bereits 2001 in Europa für die Behandlung der chronischen myelotischen Leukämie (CML) und später auch für die Behandlung verschiedener gastrointestinaler Tumore zugelassen. Imatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor. Eine dauerhaft aktivierte und dysregulierte ABL-Tyrosinkinase gilt als Ursache der CML. Der Tyrosinkinase-Hemmer hemmt dieses Target-Protein und greift den Tumor so gezielt auf zellulärer und subzellulärer Ebene an. Studien belegen die hohe Wirksamkeit des Präparats. In einer Follow-up-Studie über fünf Jahre zeigten 98 Prozent der Patienten eine zytologische Komplettremission; nach fünf Jahren lag die Gesamtüberlebensrate bei 89 Prozent.

Vemurafenib

Der monoklonale Antikörper Vemurafenib (Zelboraf®) wurde 2011 von der FDA für die Behandlung bestimmter inoperabler metastasierender Melanome in einem beschleunigten Zulassungsverfahren lizenziert. Vemurafenib ist das einzige bislang für die personalisierte Therapie des malignen Melanoms zugelassene Präparat. Vemurafenib ist ein selektiver Inhibitor des Onkogens B-Raf, einer Serin/Threonin-Kinase. Eine Aktivierung dieses Onkogens ist bei der Hälfte aller Patienten mit malignem Melanom für das unkontrollierte Zellwachstum verantwortlich. In einer aktuellen Studie konnte für Vemurafenib eine relative Reduktion der Mortalität um 63 Prozent im Vergleich zu einer herkömmlichen Chemotherapie gezeigt werden.

Crizotinib

Crizotinib (Xalkori®) wurde 2011 von der FDA in einem beschleunigten Verfahren innerhalb von weniger als fünf Monaten für die Behandlung eines bestimmten Typs des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zugelassen, der sich durch eine bestimmte Chromosomenmutation auszeichnet, die etwa fünf Prozent aller NSCLC-Patienten aufweisen. Die Mutation führt zu einer Daueraktivierung des Enzyms ALK (anaplastische Lymphomkinase), und Crizotinib hemmt dieses Enzym sowie auch andere Tyrosinkinasen. Eine tumorinhibierende Wirkung – Stabilisierung oder Remission – konnte in Phase 1- und 2-Studien nachgewiesen werden (Ansprechraten von 57 Prozent in einer Phase 1-Studie und 50 Prozent in der Zwischenanalyse einer Phase 2-Studie).

Pemetrexed

Pemetrexed (Alimta®) wurde 2004 von der FDA ursprünglich für die Behandlung des malignen Pleuramesothelioms zugelassen. Seit 2009 ist Pemetrexed für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC zugelassen, außer bei Tumoren mit überwiegend plattenepithelialer Histologie. Pemetrexed hemmt drei verschiedene (folatabhängige) Schlüsselenzyme, die für die de novo Biosynthese von Thymidin- und Purinnukleotiden benötigt sind, die Thymidylat-Synthase (TS), Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyl-Transferase (GARFT). Aufgrund der Vielzahl der Angriffspunkte wird Pemetrexed auch als Multi-Target-Enzym-Inhibitor bezeichnet.

Bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie des Tumors war Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin weniger wirksam als die Standard-Vergleichstherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin. Bei Patienten mit allen anderen NSCLC-Histologien konnte Alimta® das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessern.

Cetuximab

Cetuximab (Erbix®) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen den Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) der 2004 von der FDA für die Kombinationsbehandlung mit einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-exprimierendem metastasierendem Kolorektalkarzinom zugelassen wurde. Später erhielt Erbitux die erweiterte Zulassung zur Kombinationsbehandlung mit einer Strahlentherapie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses und zur Monotherapie bei Patienten mit rezidivierenden und/oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen des Kopfs und Halses, die auf eine vorherige Chemotherapie nicht angesprochen haben.

Cetuximab bindet an den EGFR, blockiert somit die nachfolgende Signalkaskade und hemmt die Proliferation der Zellen. Sicherheit und Wirksamkeit von Erbitux® für diese Indikation wurden in einer multizentrischen klinischen Studie belegt. Eine Kombinationsbehandlung von Cetuximab und Chemotherapie führte zu einem längeren Überleben als eine alleinige Behandlung mit Chemotherapie (10,1 vs. 7,4 Monate), zu einer längeren progressionsfreien Zeit (5,6 vs. 3,3 Monate) und zu einer besseren Ansprechrate (36 Prozent vs. 20 Prozent).

Panitumumab

Panitumumab (Vectibix®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den EGFR mit dem gleichen Wirkmechanismus wie Cetuximab, der 2006 von der FDA und 2007 in Europa für die Monotherapie des metastasierten, EGFR-exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit nicht-mutiertem (Wildtyp-) KRAS-Gen für Patienten zugelassen, bei denen herkömmliche Chemotherapien versagt haben. Eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit bei Behandlung mit Panitumumab konnte nachgewiesen werden (mittlere Zeit von 13,8 vs. 8,5 Wochen ohne Behandlung mit Panitumumab).

Gefitinib

Gefitinib (Iressa®) ist ein Tyrosinkinase-Hemmer, der 2009 in Europa für die Behandlung nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen wurde, für Patienten, die auf herkömmliche Chemotherapien nicht ansprechen. Die Wirkung von Gefitinib beruht auf der Hemmung der Tyrosinkinase des EGFR. In verschiedenen Therapiestudien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Gefitinib bei einer Untergruppe der Patienten (mit einer Mutation im EGFR-Gen) eine höhere Wirksamkeit erzielte, als die Behandlung mit einer herkömmlichen Chemotherapie.

Fazit

In der Hoffnung auf eine mögliche Steigerung der Erfolgsrate und Verträglichkeit bei Behandlungen im Bereich der Onkologie haben personalisierte Tumortherapien in den letzten Jahren zunehmend den Onkologie-Markt erobert. Dieser Trend wird sich auch in Zukunft fortsetzen, bringt jedoch einige Herausforderungen mit sich. Durch die große Konkurrenz auf dem Onkologie-Markt findet auch bei Nischenindikationen und bei der Entwicklung personalisierter Therapieansätze ein enormer Wettbewerb statt. Hohe Investitionen in die Entwicklung neuer Wirkstoffe werden getätigt, aber die Zahl an erfolgreichen Neuzulassungen ist vergleichsweise gering. Auch wenn eine beschleunigte Zulassung und die Verlagerung hin zu anderen Endpunkten die Lizenzierung neuer Präparate in der Krebstherapie erleichtern kann, ist der Weg zur Zulassung lang.

Ein beschleunigtes Zulassungsverfahren kann das finanzielle Risiko bei der Entwicklung von Nischenpräparaten und personalisierten Therapieansätzen für kleine Patientenpopu-

lationen reduzieren. Durch weniger Bürokratie, insbesondere bei der Prüfung multinationaler Studien, könnte der Zulassungsprozess deutlich verkürzt werden.

Literatur bei den Autoren

E-Mail-Kontakt: stoffregen_clemens@lilly.com und hanauskeax@lilly.com

DR. MED. CLEMENS STOFFREGEN.

Dr. Stoffregen, Jahrgang 1957, arbeitet seit zwölf Jahren bei dem Unternehmen Lilly. Er ist als Medical affairs Manager für Filialen in Europa tätig. Nach seiner Ausbildung zum Humanmediziner hat er 14 Jahre an der Universitätsklinik in Kiel gearbeitet, zuletzt als internistischer Oberarzt im Bereich Onkologie und Hämatologie. Er ist zertifizierter „Health care economist“. Durch seine Arbeit in der klinischen Forschung bei Lilly muss er sich immer mit neuen Wegen bei der Entwicklung von Medikamenten auseinandersetzen.



PROFESSOR DR. AXEL-RAINER HANAUSKE, MBA

Professor Hanauske hat in Göttingen und Gießen Medizin studiert und erhielt 1980 seine Approbation. Er ist Facharzt für Innere Medizin sowie Hämatologie/Onkologie. Nach mehrjähriger Tätigkeit am Asklepios Krankenhaus St. Georg, Hamburg, arbeitete er seit 2006 unter anderem als Global Brand Development Leader und Senior Medical Director bei Eli Lilly & Co. Seit 2010 ist er Vice President und Senior Medical Director, Lilly Oncology Medical Europe and Australia.

