INSIGHT Health zur Tumorbehandlung

Onkologika: Neue Therapieoptionen in der Entwicklung

Tumorerkrankungen stellen eine der weltweit größten medizinischen Herausforderungen dar. So beziehen sich aktuell laut vfa ein Viertel aller Projekte der Pharmaunternehmen auf Arzneimittel zur Verbesserung der Krebstherapie. Mit Hilfe der INSIGHT Health Patentdatenbank SHARK wird ein Blick auf die innovativen Onkologika in den Pipelines der Pharmaindustrie geworfen. Der Fokus liegt dabei auf Substanzen, die sich in der Phase III und in der Zulassung (Preregistered) befinden.

>> In Deutschland hat sich seit den 1970er Jahren die Zahl der Neuerkrankungen an Krebs fast verdoppelt. Eine, aber nicht die einzige Ursache ist die steigende Lebenserwartung. Auch Lebensstilfaktoren und zunehmende Entdeckungsraten sind Gründe für eine häufigere Diagnosestellung. In den letzten 20 Jahren ist zudem ein deutlicher Rückgang der Mortalität zu beobachten, so dass inzwischen mehr als die Hälfte der Patienten nicht mehr an einer Krebserkrankung sterben (vgl. RKI, 2016). Ein maßgeblicher Grund sind Therapieoptionen, die dem neu gewonnenen Wissen über Krebs und seiner molekularbiologischen Vielfalt Rechnung tragen. Die personalisierte Onkologie und das innovative Feld der Immunonkologie zeigen ein vielversprechendes Potenzial für eine effiziente Behandlung und langfristige Therapieerfolge. Dennoch darf wohl auch in Zukunft nicht davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten eine ganz individuell entwickelte Therapie zur Verfügung steht. Vielmehr werden Patienten unter Nutzung von Biomarkern in klinisch relevante Subpopulationen gegliedert, die letztlich von einer passenden Therapie profitieren, so dass zunehmend von stratifizierter Medizin gesprochen wird.

Klassische und innovative Therapien

Wie Abbildung 1 verdeutlicht stehen neben der chirurgischen Entfernung des Tumors klassische Therapien wie Bestrahlung und Chemotherapie zur Verfügung. Da einige Tumorarten körpereigene Hormone für ihr Wachstum verwenden ist die Hormontherapie, oder richtigerweise Antihormontherapie, eine weitere bedeutende Behandlungsoption, insbesondere bei Patientinnen mit Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium und dem Menopausenstatus. Neue Möglichkeiten in der zielgerichteten Therapie ergeben sich über die zunehmende Entschlüsselung verschiedenster Signaltransduktionswege, die für Tumorwachstum, Angiogenese und fehlende Apoptose verantwortlich sind und über spezifische Zielmoleküle mit neuen Substanzen moduliert werden. Hier ist der Einsatz von monoklonalen Antikörpern fester Bestandteil zahlreicher Therapiestrategien in der Krebsmedizin. Darüber hinaus werden sie in der Diagnostik beim Nachweis von Tumormarkern im Blut oder Gewebeproben verwendet. Monoklonale Antikörper wie Angiogenese-Hemmer verhindern, dass sich Tumorzellen Anschluss an den Blutkreislauf verschaffen. Mit Bevacizumab (ATC4 L01G0; vgl. im folgenden ATC-Code nach EphMRA mit Abbildung 2) wurde 2005 der erste Vertreter in Europa zugelassen und mittlerweile zur First-Line-Behandlung zahlreicher metastasierter Karzinome eingesetzt. Weitere monoklonale Antikörper, wie die Signaltransduktionshemmer Pertuzumab (L01G0) und Trastuzumab (L01G0), wirken spezifisch an Krebszellen mit einer HER2-Rezeptor-Überexpression. Etwa 20 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom erhalten eine solche stratifizierte Therapie, bei der der Rezeptor, der Wachstums- und Teilungssignale vermittelt, durch den Antikörper gehemmt wird, was den Signalweg unterbricht und so das Tumorwachstum eindämmt. Weiterhin zählen neben den monoklonalen Antikörpern mTOR-Inhibitoren (L01H0; wie Everolimus), JAK-Hemmer (L01H0; wie Ruxolitinib) und die Tyrosinkinasehemmer (L01H0; wie Imatinib) zu den zielgerichteten Therapien.

Zukunft Immunonkologie?

Eine neue Perspektive in der Krebstherapie bietet die Immunonkologie. Die innovative Generation von Arzneimitteln aktiviert das körpereigene Immunsystem, um den Tumor anzugreifen. Eines der vielversprechendsten Forschungsfelder setzt auf die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren. Diese medikamentösen Antikörper binden an zentrale Kontrollpunkte und modulieren diese, so dass das bei Krebs veränderte Immunsystem die vorhandenen Krebszellen wieder erkennen und bekämpfen kann. Seit 2011 ist der erste Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab (L01G0) bei malignem Melanom zugelassen; seit 2015 steht Nivolumab (L01G0) zur Therapie des nicht–kleinzelligen Lungenkarzinoms zur Verfügung. In der Praxis stehen den neuen Möglichkeiten auch Herausforderungen wie unterschiedliche Ansprechraten, hohe Therapiekosten und die Verhinderung von Autoimmunreaktionen gegenüber (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2017). Auf der anderen Seite zeigen sich teilweise herausragende Therapieerfolge und ein enormes Entwicklungspotenzial, das die Immunonkologie zu einem weiteren wichtigen Baustein in der Tumortherapie macht. Hier wird mit zahlreichen Substanzen, die noch in der Entwicklungsphase stecken sowie mit Kombinationstherapien versucht, die Ergebnisse noch weiter zu verbessern.

Vom Wirkstoff zum Produkt

Die Arzneimittelentwicklung vom Wirkstoff-

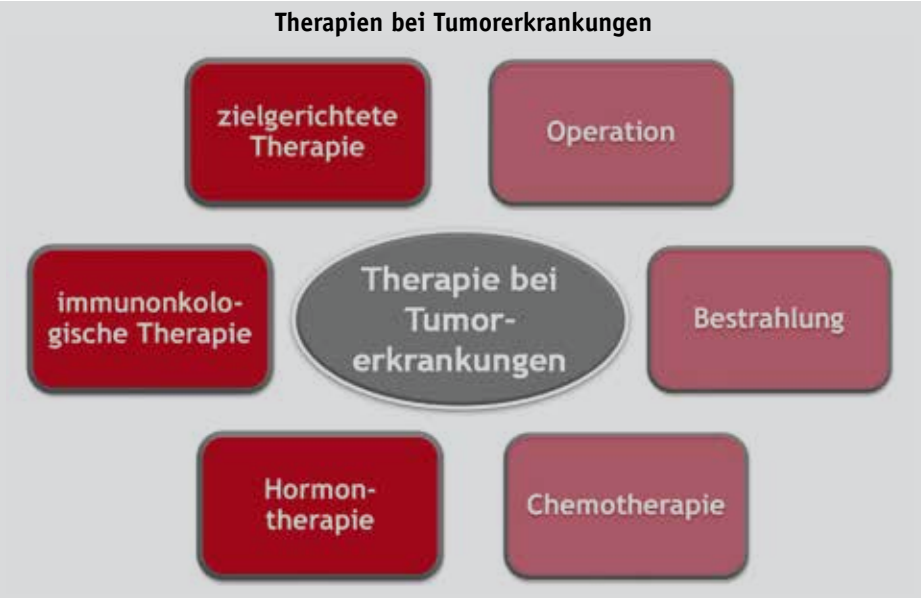


Abb. 1: Übersicht der Therapieoptionen bei Tumorerkrankungen, Darstellung nach INSIGHT Health

Zitationshinweis

Zöllner, E., Pieloth, K.: „Onkologika: Neue Therapieoptionen in der Entwicklung“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (05/17), S. 12-13.; doi: 10.24945/MVF.03.17.1866-0533.2033

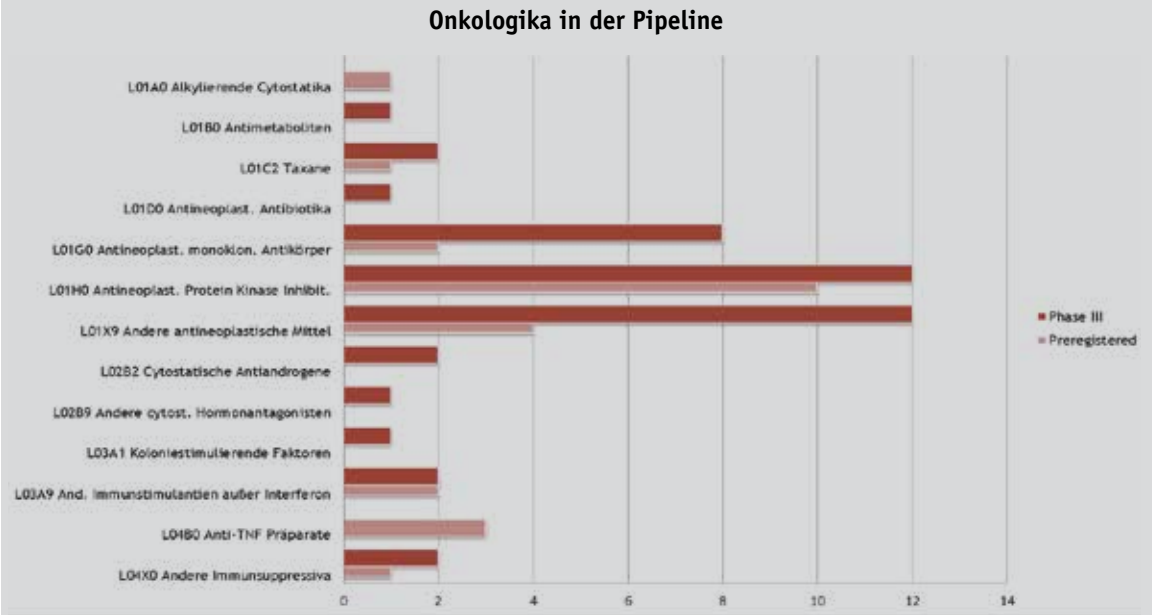


Abb. 2: Onkologika in Phase III und Preregistered nach ATC4-Klassen im 3. Quartal 2017 ohne Vakzine; Quelle: INSIGHT Health Patentdatenbank SHARK. In die Analyse wurden Onkologika der folgenden ATC-Klassen, gefiltert nach klinischer Phase III und Preregistered, eingeschlossen: L01 = Antineoplastische Mittel, L02 = Zytostatische Hormone, L03 = Immunstimulanzien sowie L04 = Immunsuppresiva.

kandidaten bis zum marktfähigen Produkt ist im Laufe der Jahrzehnte zu einem komplexen System angewachsen. Ist ein Wirkstoff gefunden, erfolgt neben bzw. nach der Patentanmeldung die Präklinische Entwicklung, in der die chemische und pharmakologische Eigenschaft inklusive Toxizität der Substanz untersucht und optimiert wird. In der klinischen Phase I wird der Wirkstoff erstmals bei ca. 10-50 gesunden Probanden eingesetzt, um dessen Sicherheit zu überprüfen. In der darauffolgenden Phase II wird über Doppelblind-Studien an ca. 100-500 Patienten auf Wirksamkeit getestet. In den schließlich anstehenden, klinischen Phase III-Studien wird das Arzneimittel an einem größeren Kollektiv von ca. 1.000-5.000 Probanden getestet, um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit auch bei vielen unterschiedlichen Patienten zu bestätigen.

Nach positivem Abschluss der Phase III erlangt das Arzneimittel nach Antragstellung die Zulassung durch die zuständige Arzneimittelbehörde. Mit der Zulassung und Markteinführung werden in sogenannten marktbegleitenden Studien (Phase IV), die Langzeitverträglichkeit, das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie der Vergleich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dokumentiert und beurteilt. Seit 2016 hat die zentrale europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel EMA das Programm „Prime“ (Priority Medicines) implementiert. Damit soll die Zulassung von Medikamenten mit hohem medizinischem Bedarf gefördert und beschleunigt werden, um Patienten so früh wie möglich von neuen Therapien profitieren zu lassen.

Wie Abbildung 2 zeigt, sind derzeit 68 Substanzen zur Behandlung verschiedener Krebsarten in der fortgeschrittenen Pipeline der Pharmaindustrie. In der klinischen Phase III befindet sich ein Großteil der Substanzen in den ATC4-Klassen L01H0 (Antineoplastische Protein Kinase Inhibitoren) und L01X9 (Andere antineoplastische Mittel) gefolgt von den monoklonalen Antikörpern L01G0. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den Substanzen in der Zulassung, wobei hier die Anti-TNF Präparate zusätzlich vertreten sind. Von den insgesamt 44 Substanzen in der klinischen Phase III sind derzeit 16 gentechnisch hergestellte Arzneimittel. In der Zulassung befinden sich aktuell 8 Biologicals. Allerdings lässt diese Analyse keinen Rückschluss zu, wie schnell die Medikamente zugelassen werden und ob sie nach der Zulassung auch auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Grundsätzlich muss berücksichtigt werden, dass selbst in Phase III ca. 30 Prozent der Wirkstoffe die Anforderungen nicht erfüllen und aufgegeben werden. Auch kann letztlich das prüfende Gremium CHMP (EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use) eine „negativ opinion“ über das Dossier aussprechen und somit die Zulassung verhindern. Trotz dieser Einschränkungen werden voraussichtlich zahlreiche neue Onkologika mit unterschiedlichen Wirkprinzipien die Therapieoptionen vergrößern.

Ausblick

Die Analyse von INSIGHT Health zeigt, dass die Onkologika-Pipelines gut gefüllt sind und in unterschiedlichen Therapieansätzen geforscht wird. Zudem stehen zahlreiche Substanzen kurz vor der Zulassung und damit auch bald den Patienten zur Verfügung. Ein Meilenstein ist die erst Anfang September zugelassene CAR T-Zell-Therapie. Mit diesem gentherapeutischen Ansatz können Kinder und Jugendliche, die an akuter lymphatischer Leukämie aus B-Vorläuferzellen erkrankt sind, künftig in den Vereinigten Staaten behandelt werden. Die Zulassung für Europa könnte womöglich noch in diesem Jahr erfolgen (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2017). Dennoch werden auch in Zukunft nicht sämtliche der mehr als 200 Krebsarten therapierbar sein. Neben neuen Onkologika werden weiterhin bewährte und unterschiedliche Therapien kombiniert, die zunehmend auf bestimmte Patientengruppen abgestimmt werden. Oberstes Ziel ist die Heilung oder das Aufhalten der Erkrankung, was unabhängig von den Ausgaben einen entscheidenden Beitrag zum gesamten Solidarsystem liefert. Die Investition in die Gesundheit des Patienten soll auch durch den 2013 ins Leben gerufenen nationalen Krebsplan unterstützt werden.

Darin wurde ein Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz verabschiedet, welches die Einführung flächendeckender klinischer Krebsregister zum Ziel hat. Die Daten aus den Behandlungszentren können wertvolle Ergebnisse zu Therapiemaßnahmen, Behandlungserfolgen und Patienten-Outcome liefern und letztlich auch für die Versorgungsforschung interessante Erkenntnisse bereithalten. An einem anderen Punkt setzt das 2012 gegründete Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung an. Der Austausch von Expertise soll in standortübergreifenden Projekten und klinischen Studien die Forschungsergebnisse möglichst schnell in die klinische Entwicklung und Anwendung bringen. Dadurch soll in Zukunft jedem Patienten die Behandlung mit den größten Erfolgsaussichten empfohlen werden können. Innovative Therapien schnell zur Verfügung zu stellen und dabei effizient einzusetzen, sind Ziele der personalisierten Onkologie, deren Anfänge längst gemacht sind. <<

Autorinnen:
Esther Zöllner und Kathrin Pieloth*

* INSIGHT Health (vf@insight-health.de); Literatur bei den Verfassern