

Was gibt es Neues in der Onkologie ?

(am Beispiel des NSCLC)

AkdÄ-Fortbildungstag 2019
Kaiserin Friedrich Haus
Berlin, 09.11.2019



Sebastian Fetscher

Medizinische Klinik III, Hämatologie, Onkologie Immunologie und
Stammzelltransplantation, Sana Kliniken GmbH Lübeck



Interessenkonflikte

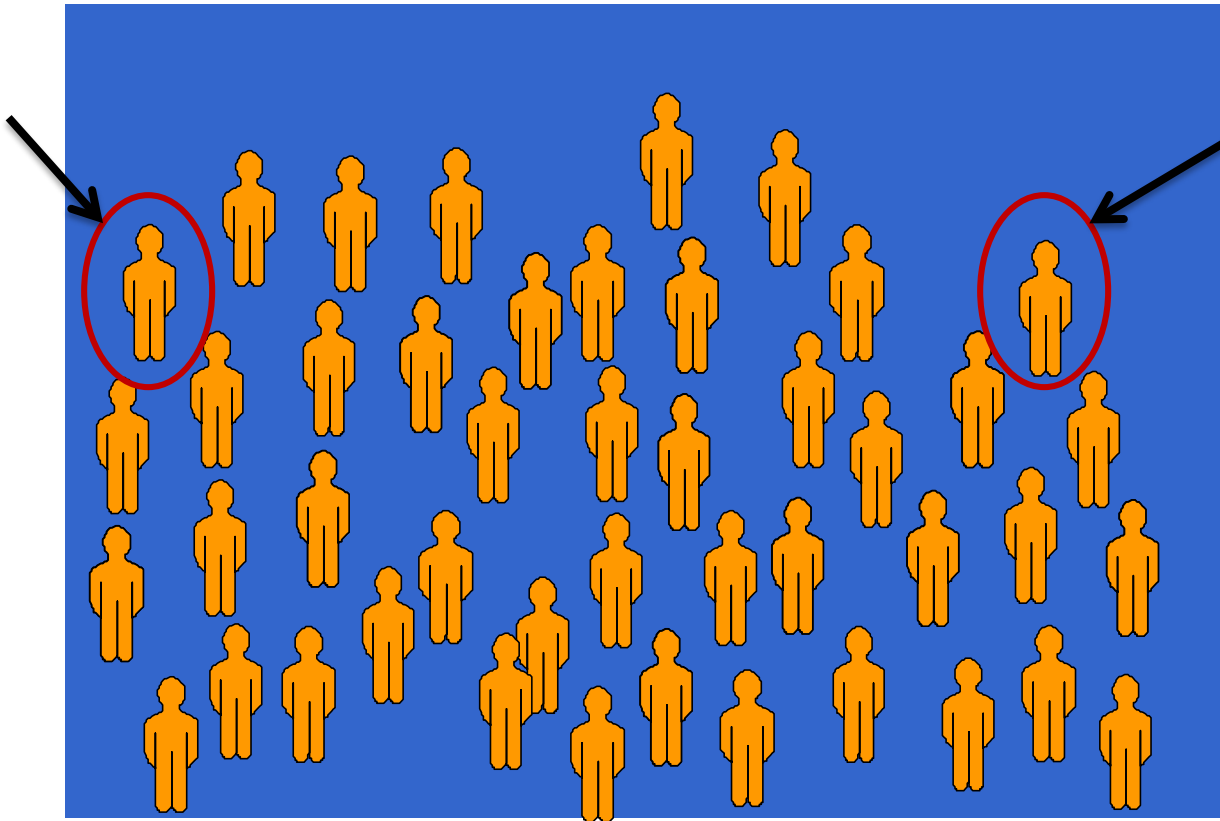
- Keine Honorare von der Pharmaindustrie
- Keine Aktien der Pharmaindustrie
- Gutachtertätigkeit für die AkdÄ
- Gutachtertätigkeit für die EMA
- Sachverständiger im AMNOG-Verfahren
- Sachverständiger für GKV/PKV

Gute Nachrichten zum NSCLC



Das klinische Bild der Patienten mit NSCLC wird differenzierter

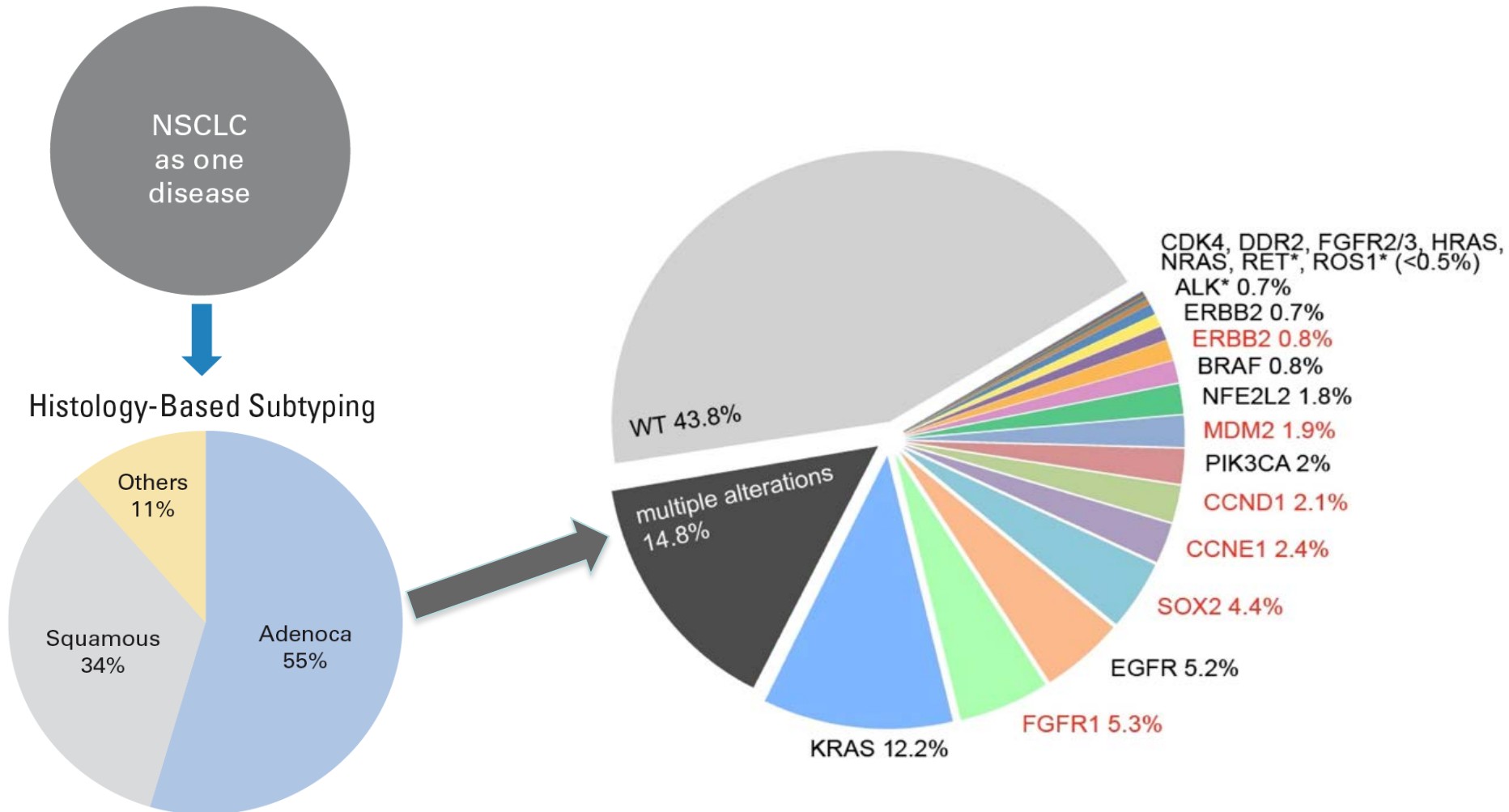
65-j. Mann,
Raucher,
Plattenepithel-
-Karzinom



39-j. Frau, Nicht-
Raucherin,
Adenokarzinom

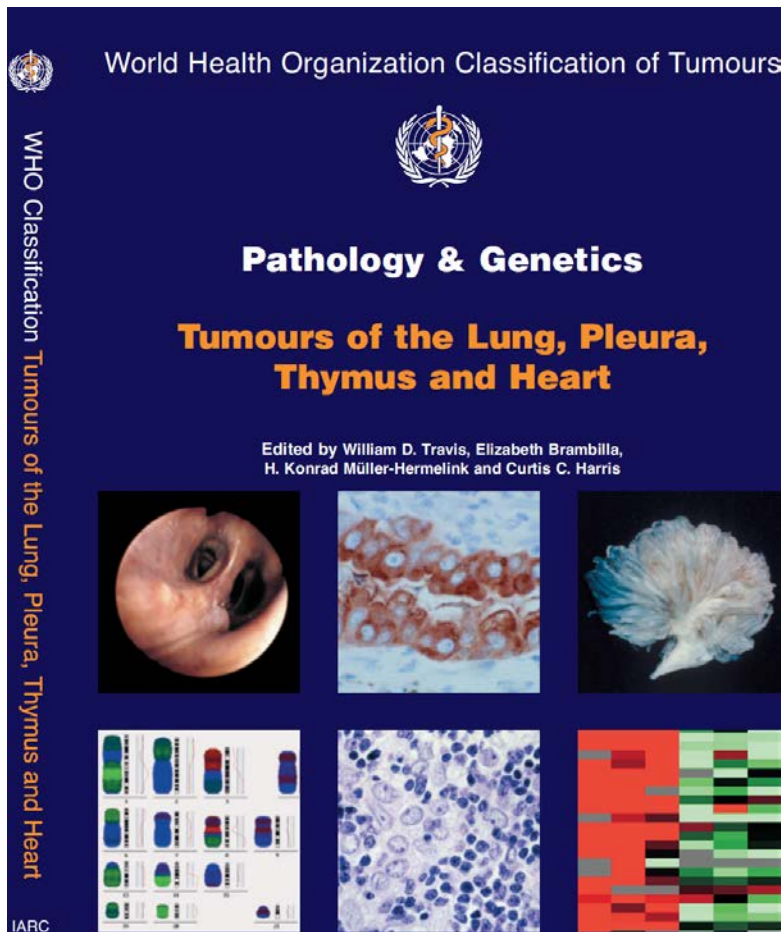
Wir erkennen heute, daß die beiden Patienten an zwei biologisch sehr unterschiedlichen Erkrankungen leiden.

Das molekulargenetische Bild der NSCLC wird differenzierter

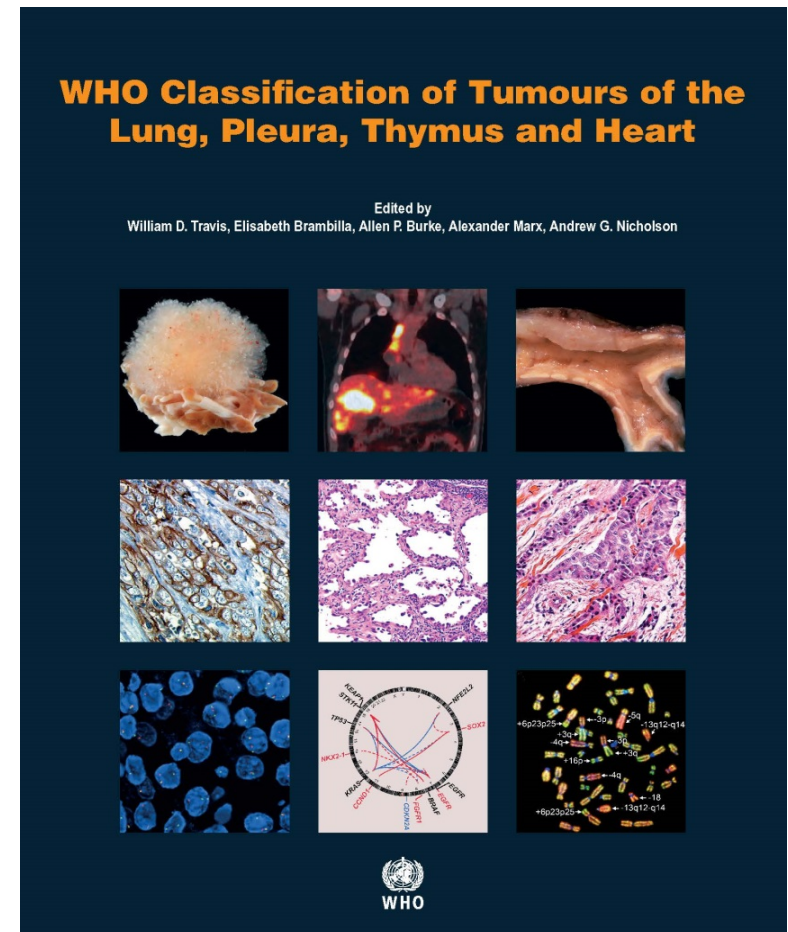


Die WHO Klassifikation der Thoraxmalignome wird differenzierter

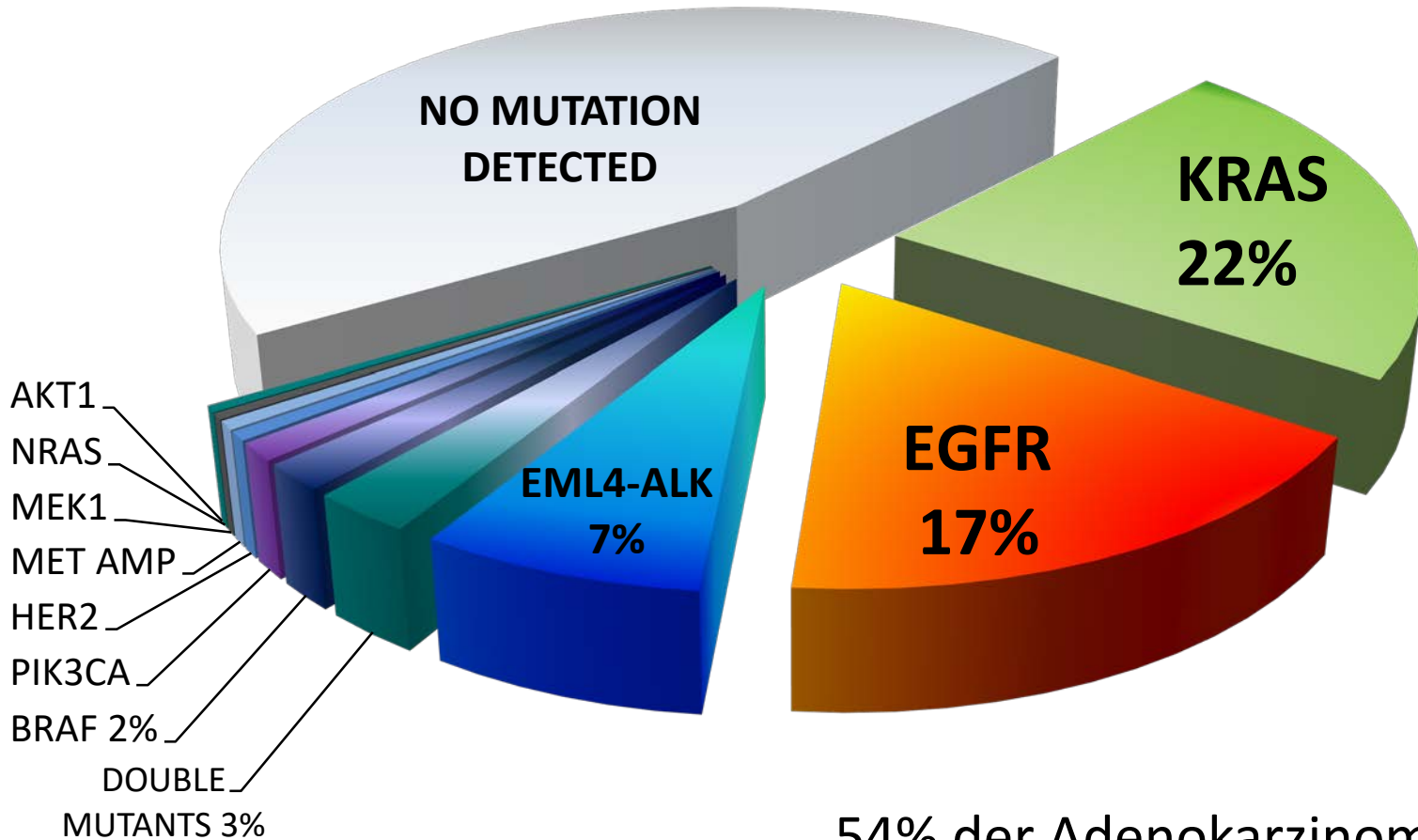
2004



2015



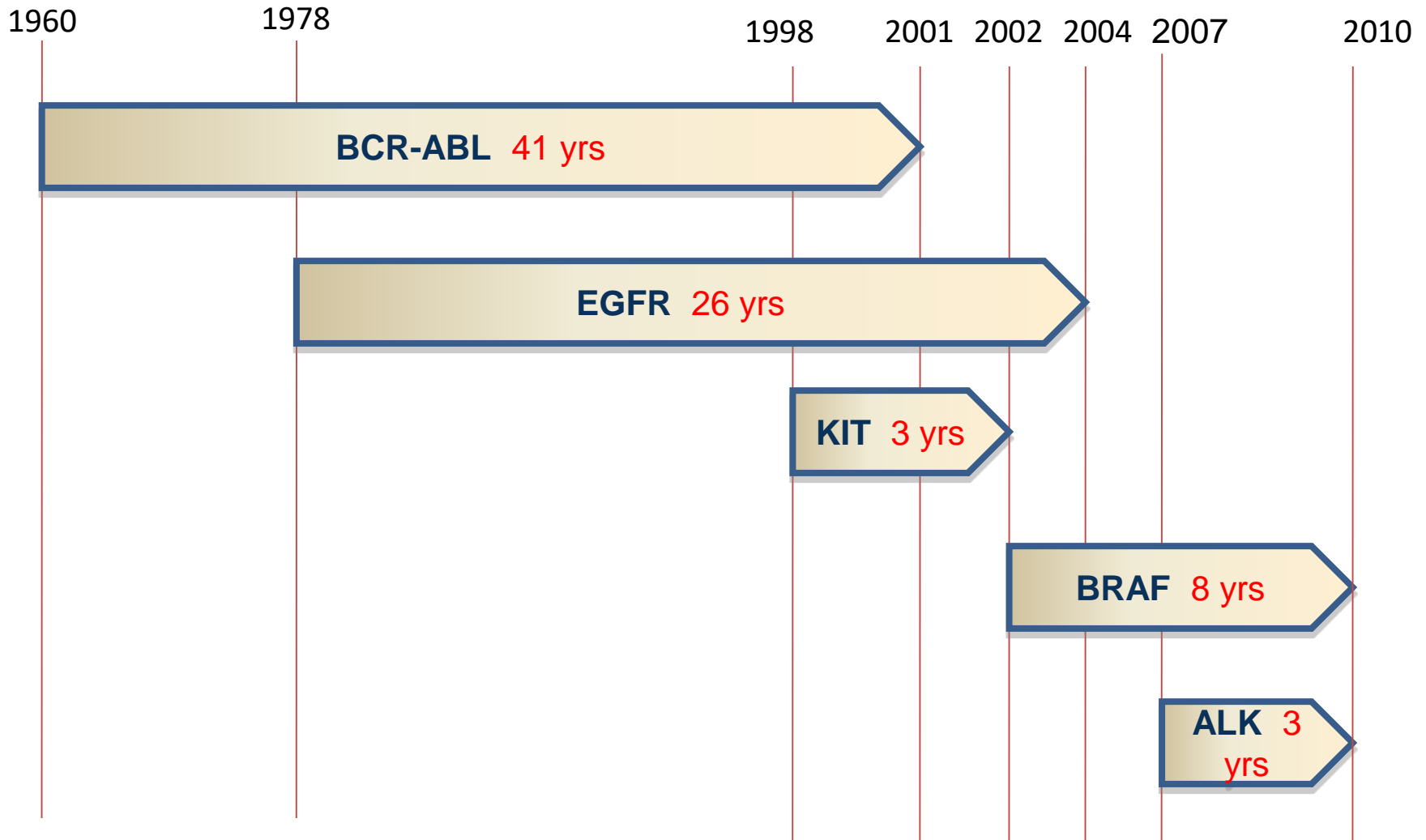
Die Molekulargenetik des NSCLC wird therapeutisch relevant



54% der Adenokarzinome!

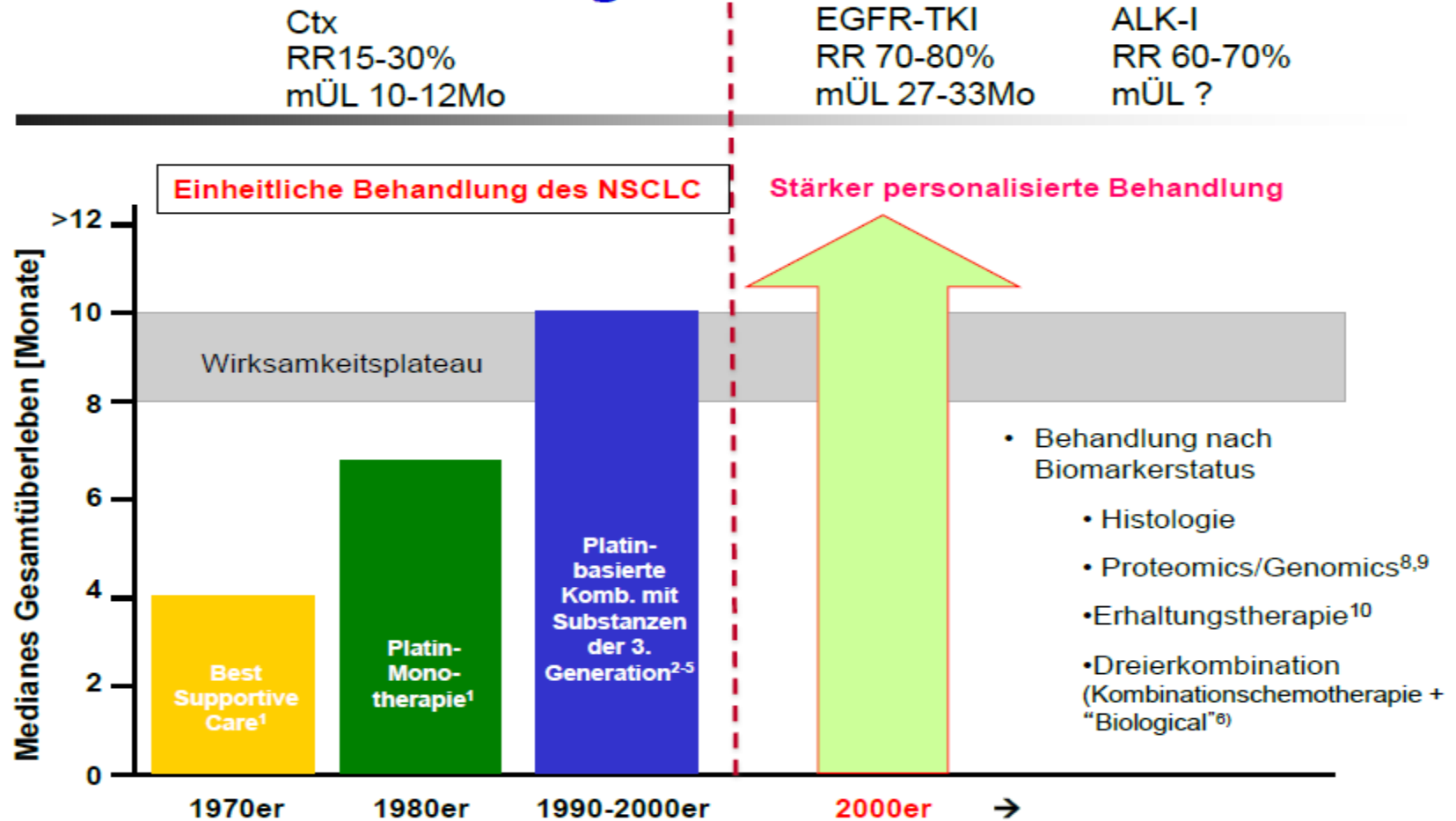
Kris ASCO 2011, CRA7506

Die Reise “*target-to-drug*” *wird schneller*



Therapieergebnisse beim NSCLC werden besser

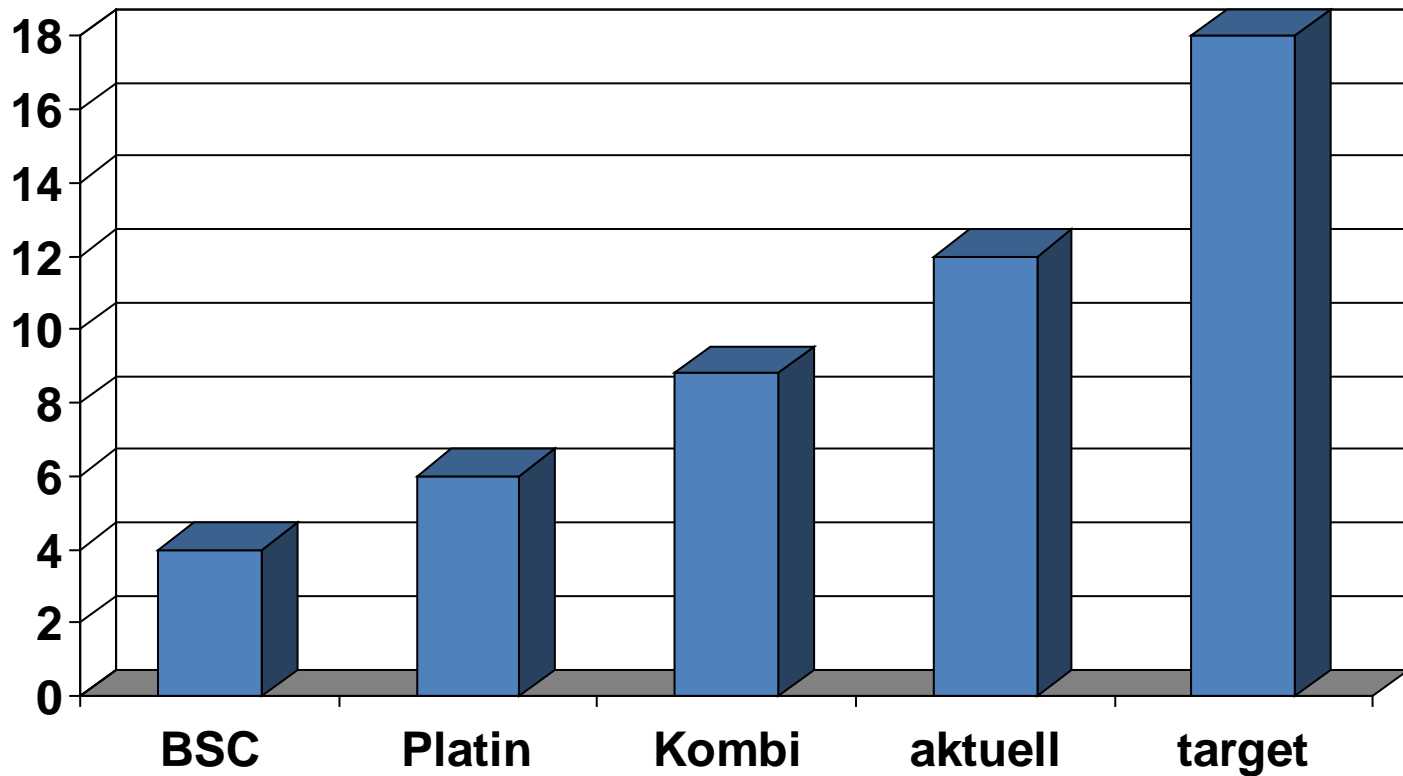
Lungenkarzinom



¹ NSCLC Collaborative Group. BMJ 1995; 2. Cardenal F, et al. J Clin Oncol 1999; 3. Sandler AB, et al. J Clin Oncol 2000; 4. Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol 2002; 5. Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002; 6. Sandler A, et al. N Engl J Med 2006; 7. Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol 2008; 8. Mok TS, et al. N Engl J Med 2009; 9. Shaw AT, et al. Lancet Oncol 2011; 10. Paz-Ares L, et al. Lancet

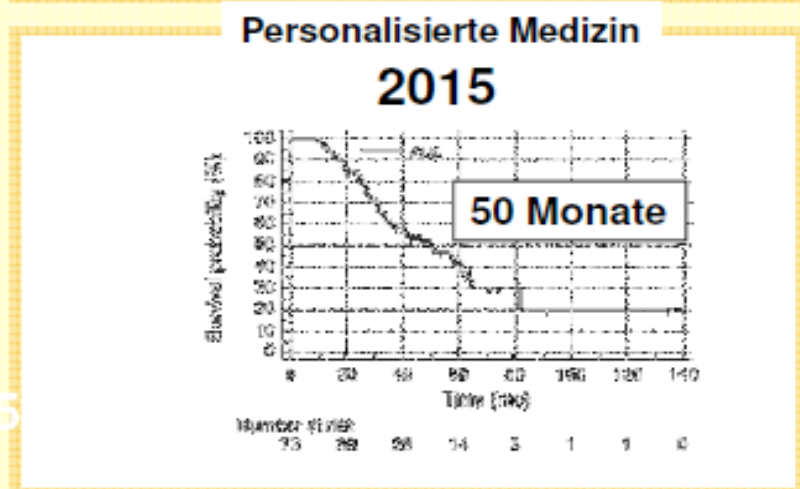
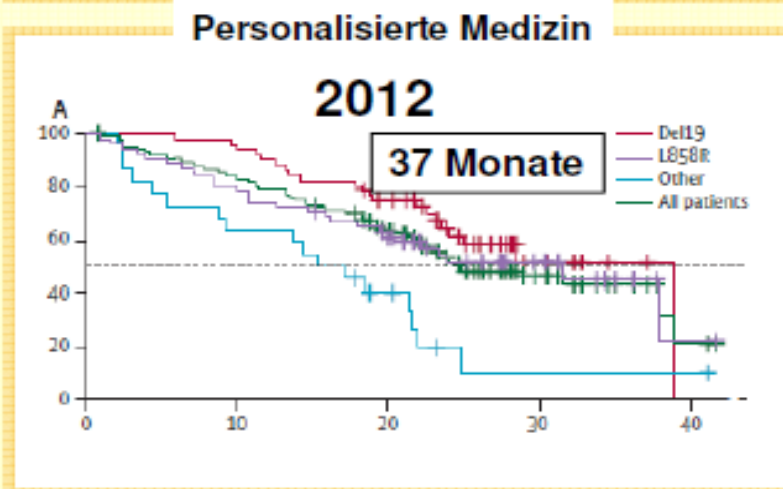
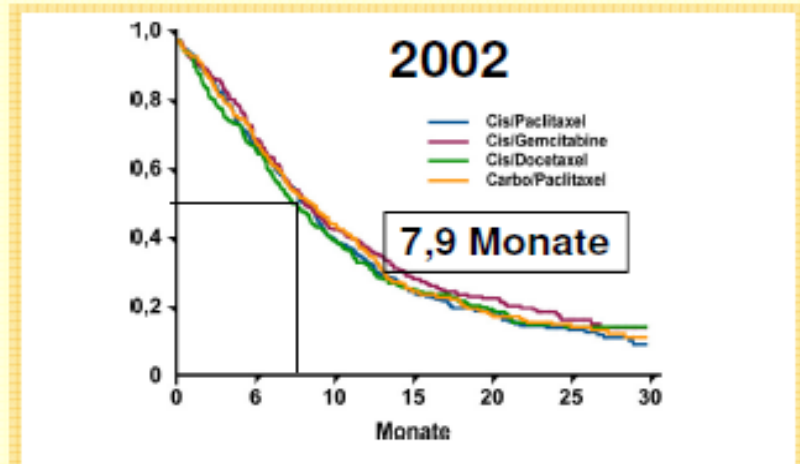
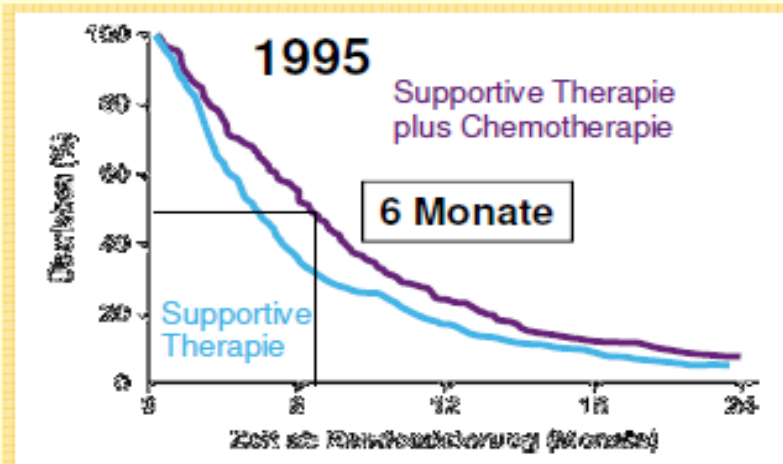
Prognose NSCLC Stadium IV wird besser

Mittleres Überleben in Monaten nach palliativer Therapie

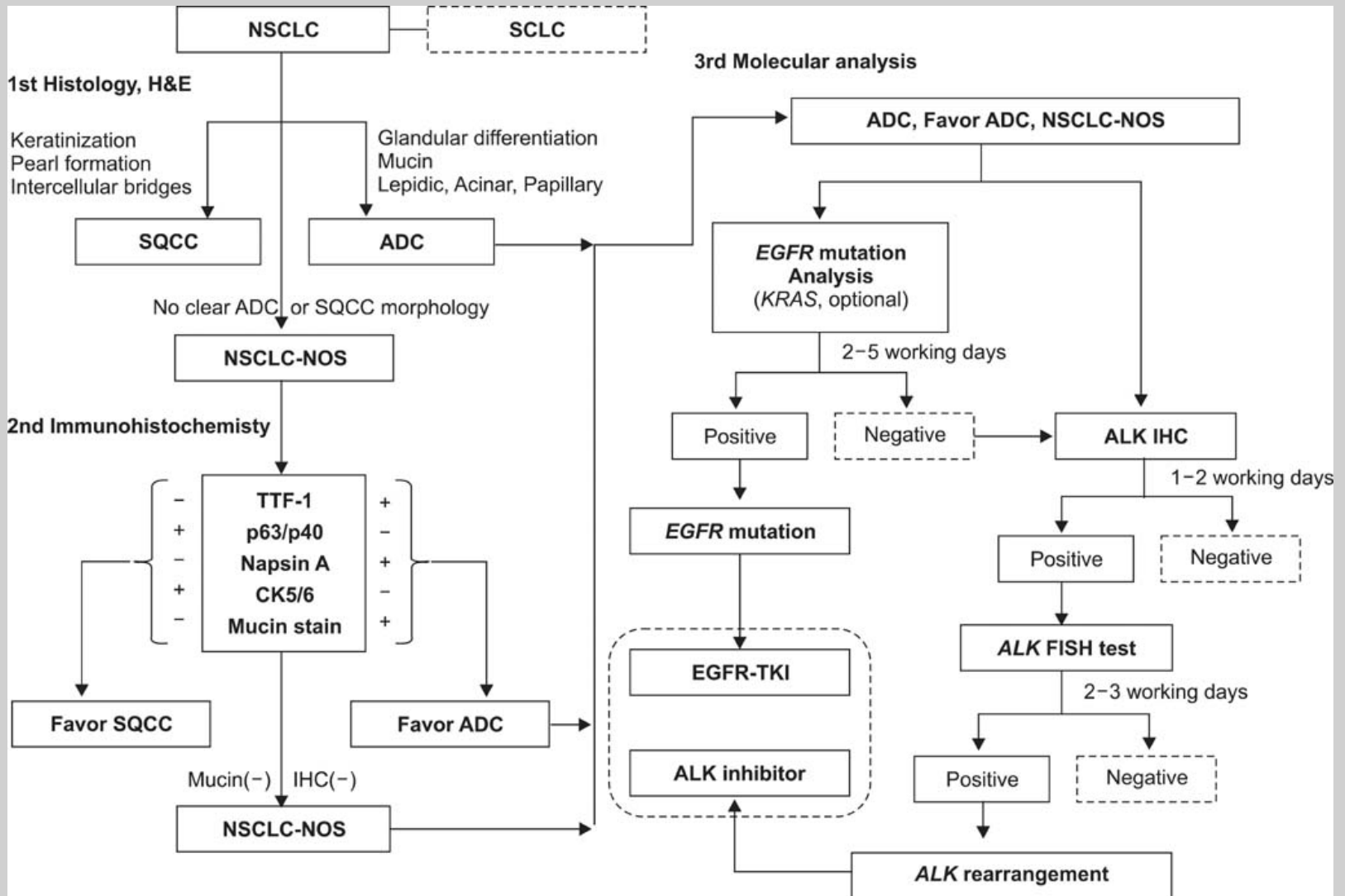


Prognose NSCLC Stadium IV wird besser

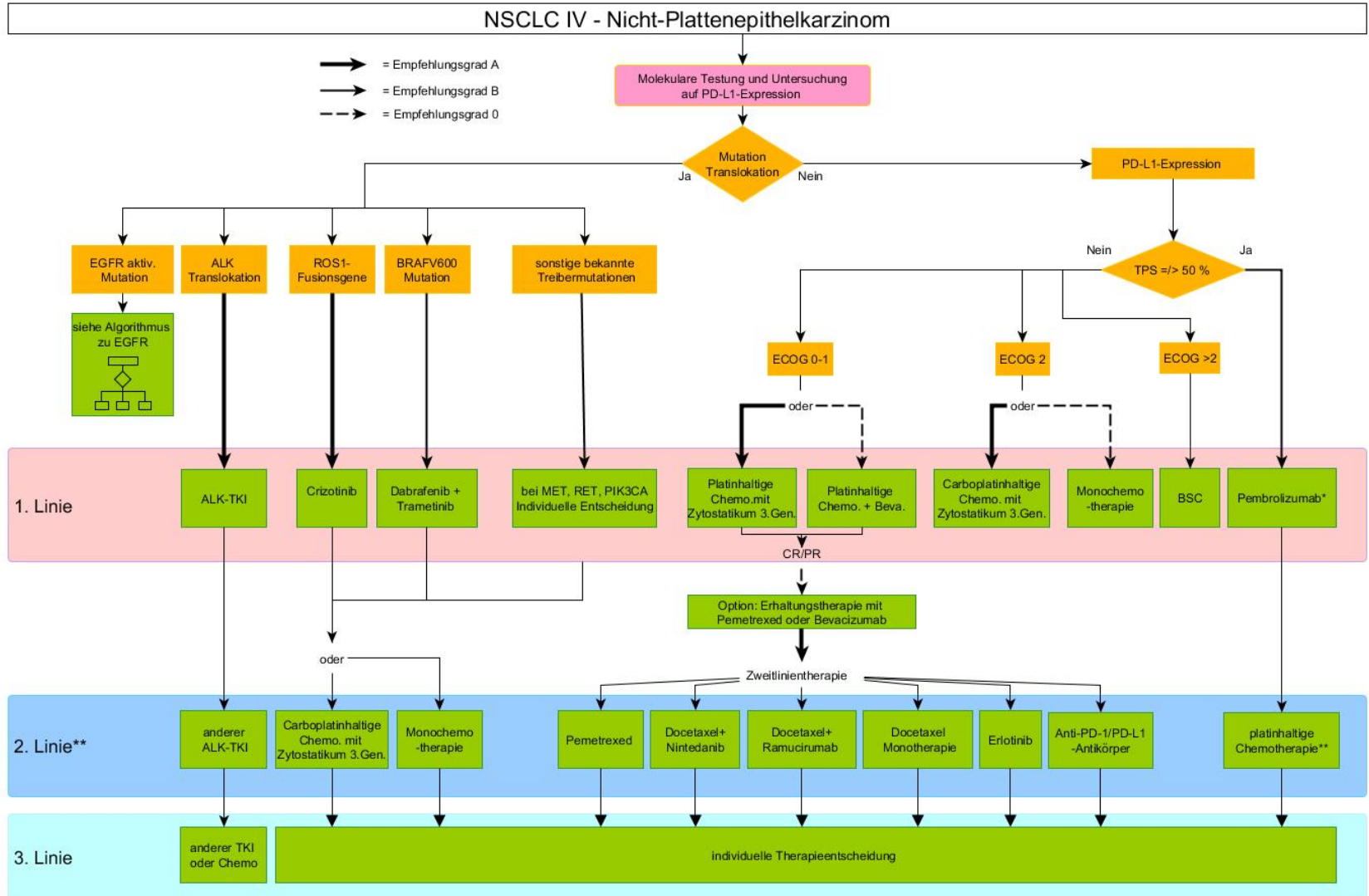
Überleben beim metastasierten nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (80% aller Pat.): Fortschritt in 20 Jahren



Therapiealgorithmen für NSCLC (und SCLC) werden differenzierter



Algorithmus: Nicht- Plattenepithelkarzinom (non-squ)



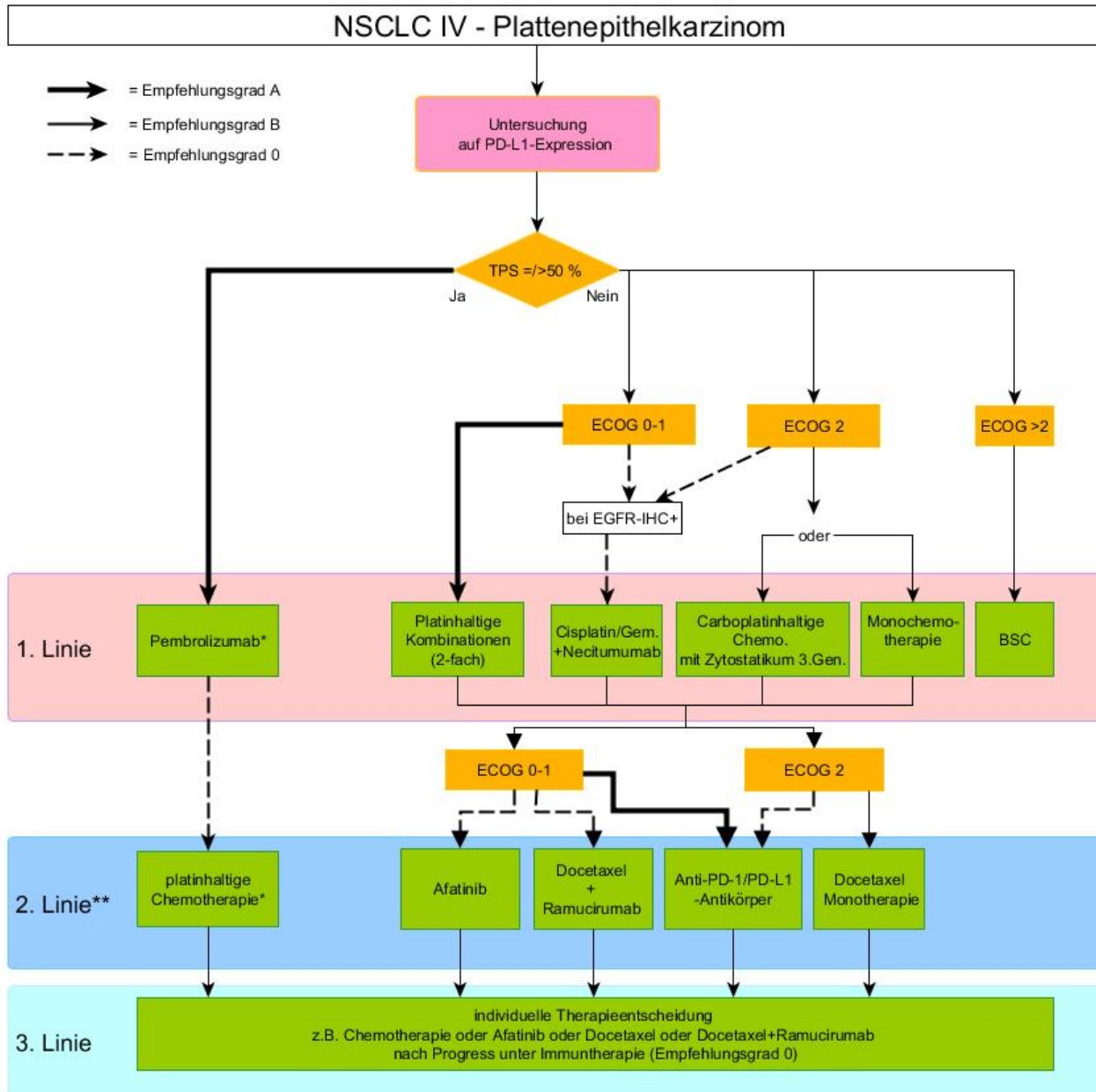
Legende:

* Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie

** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.

BSC Best Supportiv Care
 CR komplette Remission
 PR partielle Remission

Algorithmus: Plattenepithelkarzinom (squ)



Wirksame orale Monotherapie beim NSCLC: Crizotinib

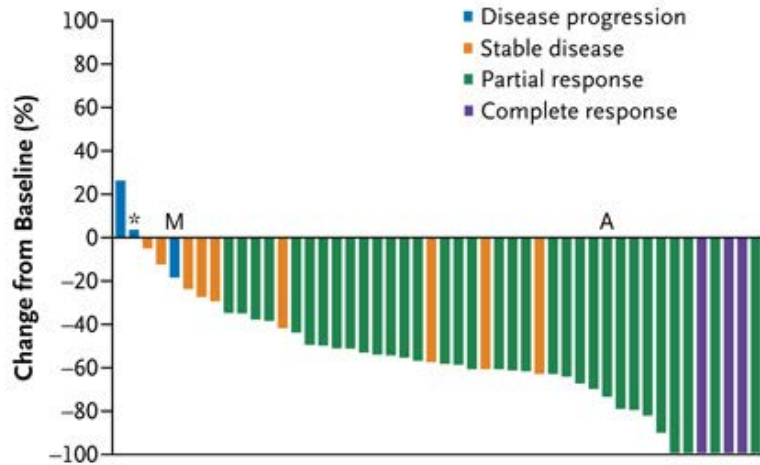
The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

CT before and after Crizotinib

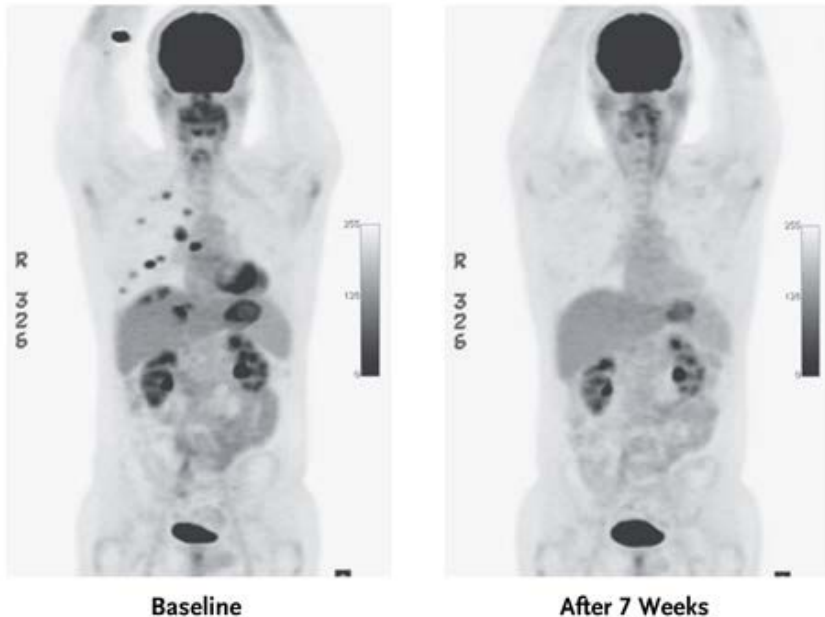


Crizotinib bei NSCLC mit ROS-Genfusion

A Best Response



B Effect of Crizotinib Therapy



50 study patients:

- 3 patients (6%) had a complete response
- 33 patients (66%) had a partial response
- 9 patients (18%) had stable disease
- Overall response rate was 72%

Guten Nachrichten – Zusammenfassung

- **ECHTER WISSENSCHAFTLICHER FORTSCHRITT**
- **BEGINNENDER KLINISCHER FORTSCHRITT**
- Der Begriff „NSCLC“ hat seinen Sinn verloren, überlebt als Überbegriff für komplexe, heterogene Gruppe von Malignomen der Atemwege
- Die Umsetzung des besseren Verstehens der NSCLC-Untergruppen in eine differenzierte und wirksamere Therapie hat längst begonnen

Schlechte Nachrichten zum NSCLC



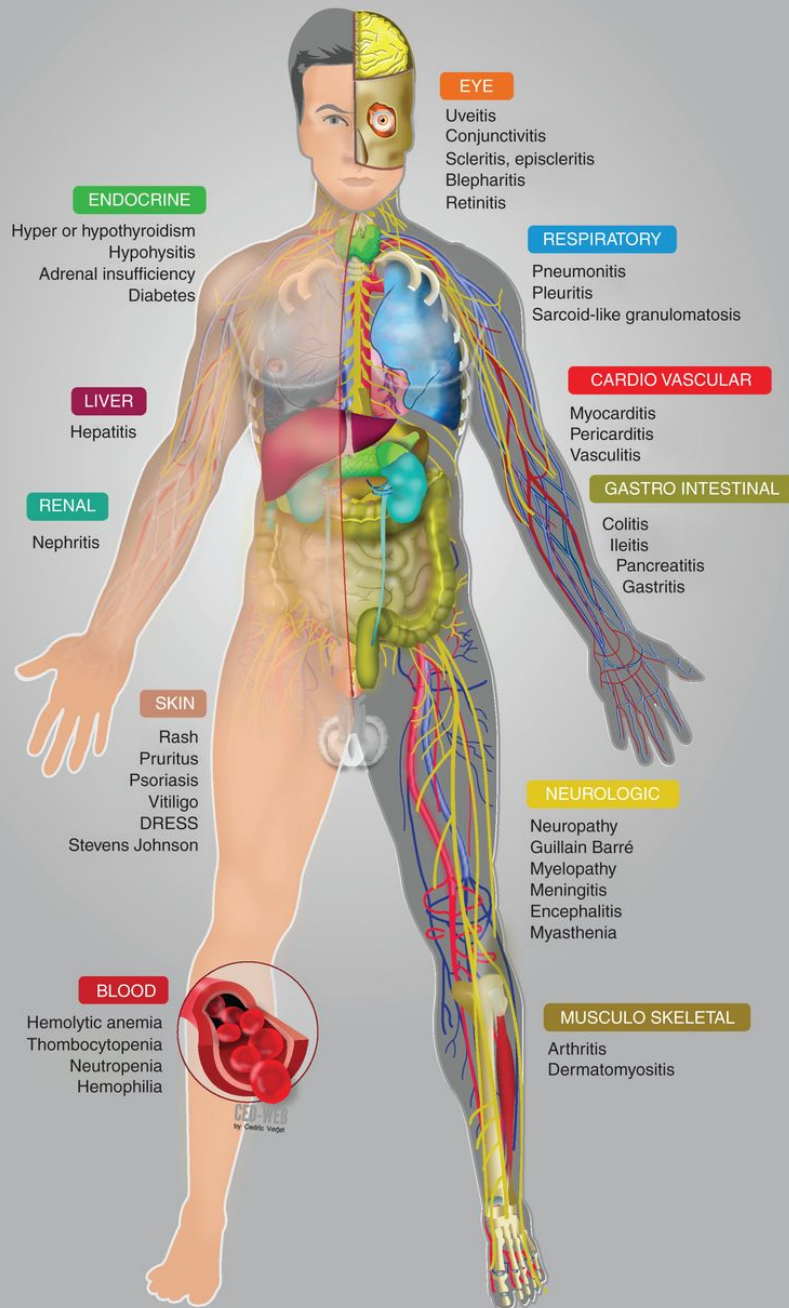
Palliativmedizinische Betreuung möglicherweise wirksamer & kosteneffektiver als neue Medikamente

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A.,
Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H.,
Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N.,
Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H.,
J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.



Immunvermittelte Nebenwirkungen:

- > vielgestaltig
- > unberechenbar
- > potentiell letal

Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors

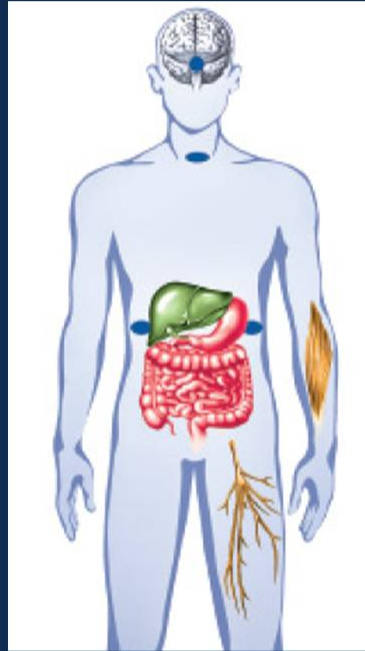
Hypophysitis

Thyroiditis

Adrenal
insufficiency

Colitis

Dermatitis



Pneumonitis

Hepatitis

Pancreatitis

Motor & sensory
neuropathies

Arthritis

- Less common: hematologic; cardiovascular; ocular, renal

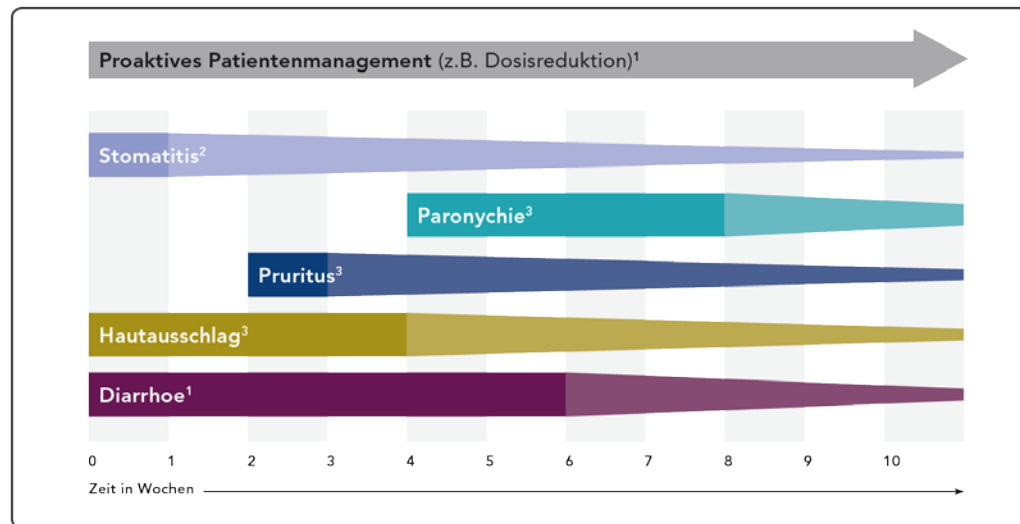
PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '16**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

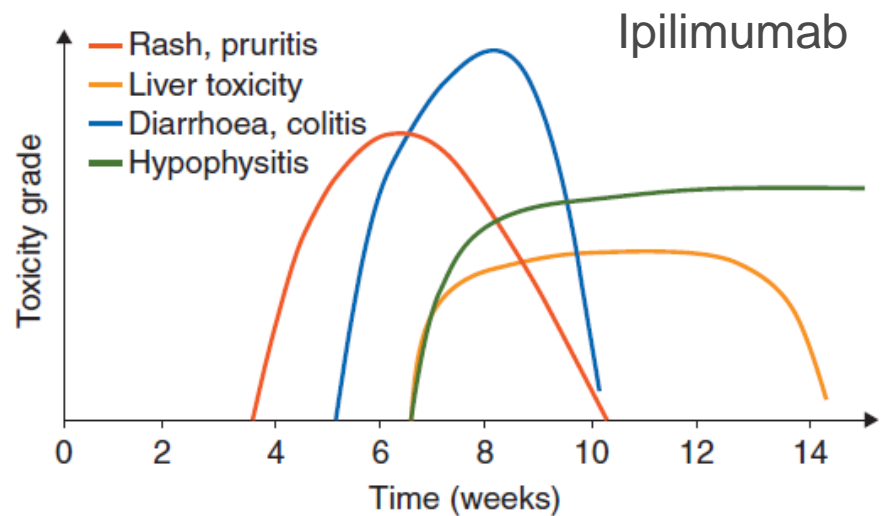
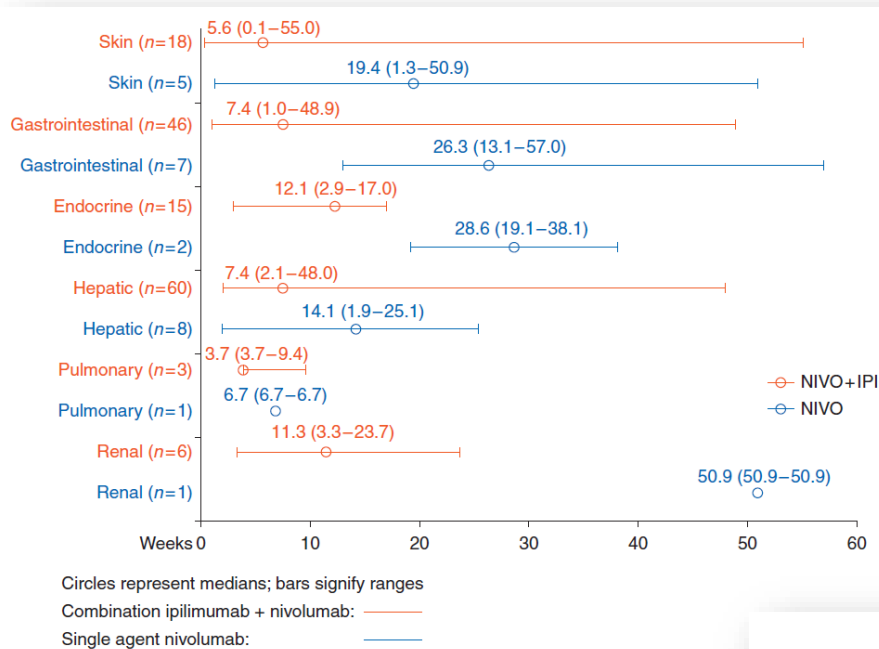
Toxizität unter der TKI- Therapie



Diarrhoe



Zeit zum Auftreten der Nebenwirkungen

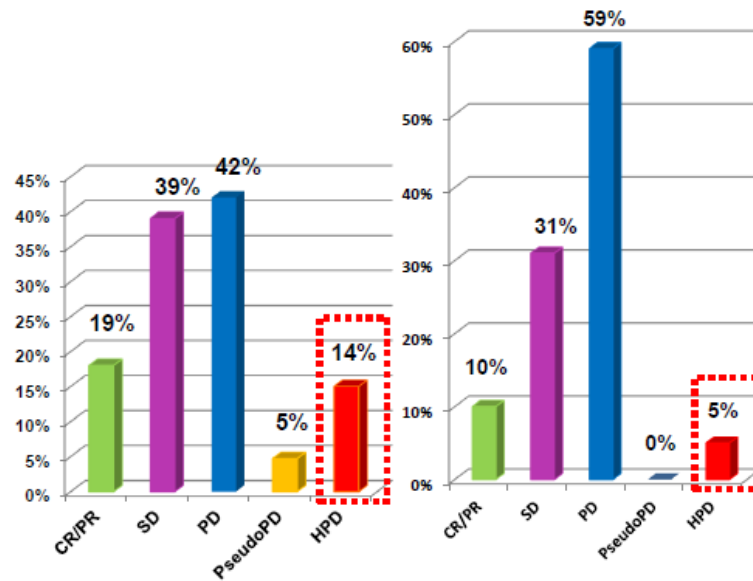


Nebenwirkung oder Wirkung ? Hyperprogressive disease (HPD)

Is HPD only observed with IO ?

Ferrara et al., WLC presentation Oct 2017

VS
Immunotherapy **Chemotherapy**

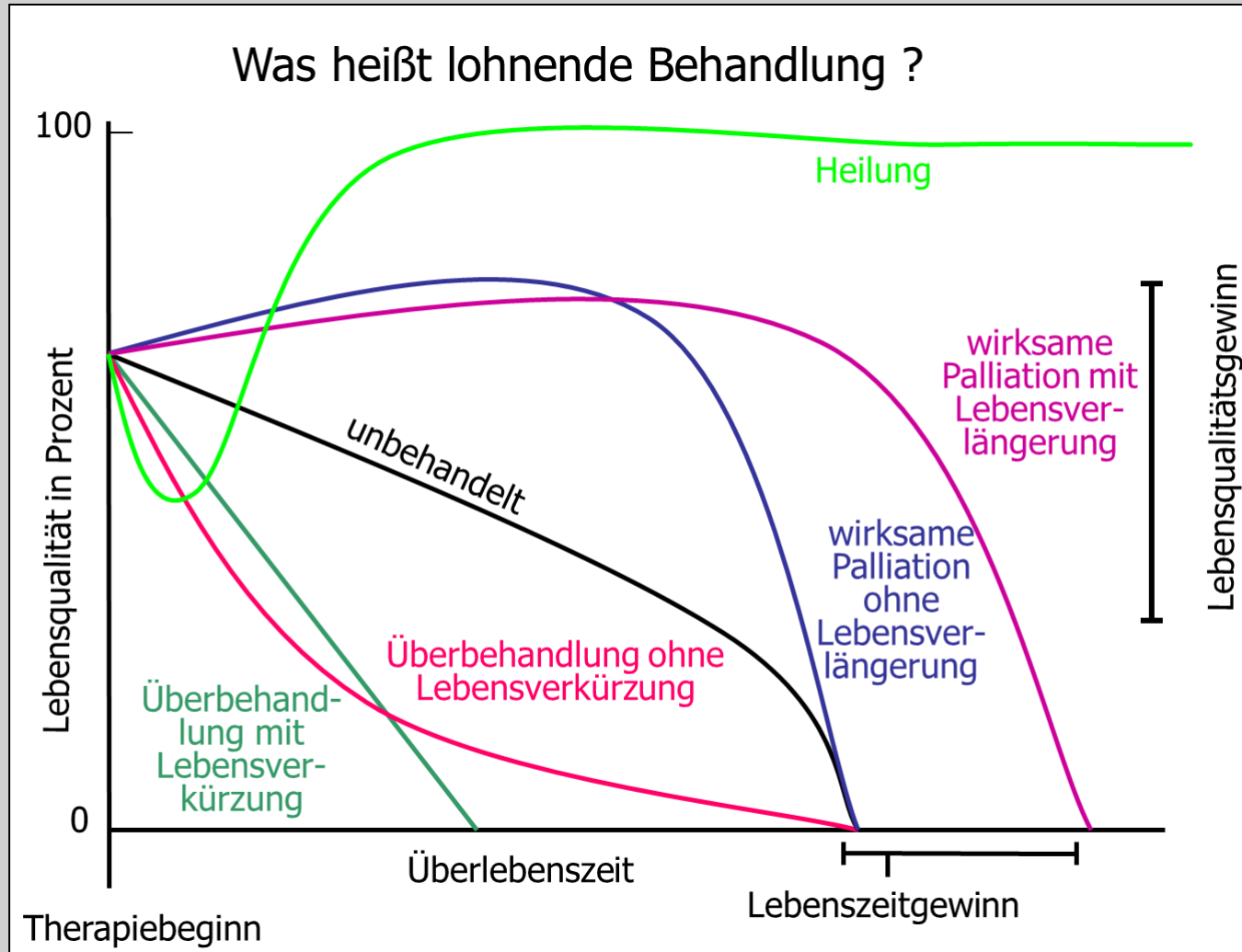


HPD = (TGR IO - TGR PRE IO) > 50% + PD RECIST AT 1st CT SCAN

Patients characteristics	N=406 (%)
Age	
≥ 70 years	102 (25%)
Smoking history	
Non-smokers	35 (9%)
Former/Current	371 (91%)
Histology	
Non-squamous	294 (72%)
PD-L1 status	
PDL-1 negative	39 (10%)
PDL-1 positive	78 (19%)
Unknown	289 (71%)
Stage (advanced disease)	
IVA or IVB	336 (83%)
N° met sites IO baseline	
> 2	184 (45%)
Performance status	
0-1	380 (99%)
IO Line	
≥ 2 (range 2-9)	402 (99%)
IO drug type	
PD-1 inhibitor	377 (93%)
PD-L1 inhibitor	29 (7%)
Mono or combo	
Monotherapy	380 (94%)
Molecular Status	
EGFR mutation	16 (4%)
ALK rearrangement	4 (1%)
KRAS mutation	87 (21%)

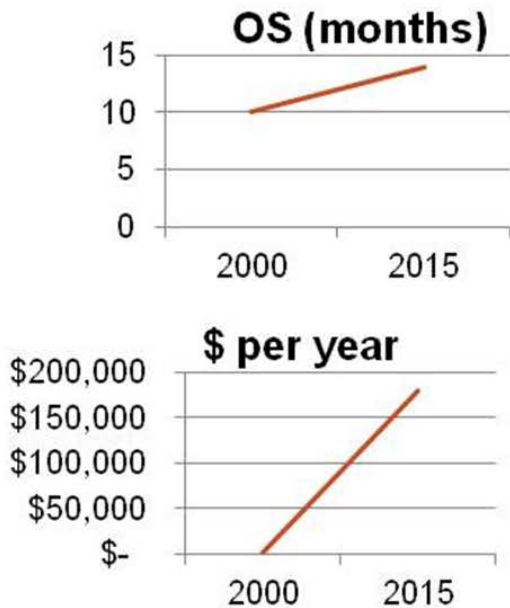
Patients characteristics	N=59 (%)
Age	
≥ 70 years	14 (24%)
Smoking history	
Non-smokers	6 (10%)
Former/Current	53 (90%)
Histology	
Non-squamous	47 (80%)
N° met sites chemo baseline	
≥ 3	16 (27%)
Performance status	
≥ 2	8 (13%)
Chemo Line	
≥ 3rd line (3-8)	17 (29%)
Chemo drug type	
Taxane	43 (73%)
Pemetrexed	7 (12%)
Vinorelbine	4 (7%)
Gemcitabine	5 (8%)
Molecular Status	
EGFR mutation	4 (7%)
ALK rearr	3 (5%)
KRAS mutation	17 (29%)

Salus aegroti ti suprema lex !



Kosten-Nutzen-Verhältnis beim NSCLC ?

Value = Outcomes/Cost



Year 2000: Carboplatin, Paclitaxel

Year 2015: Carboplatin, Pemetrexed, Bevacizumab

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

Epidemiologische Daten I

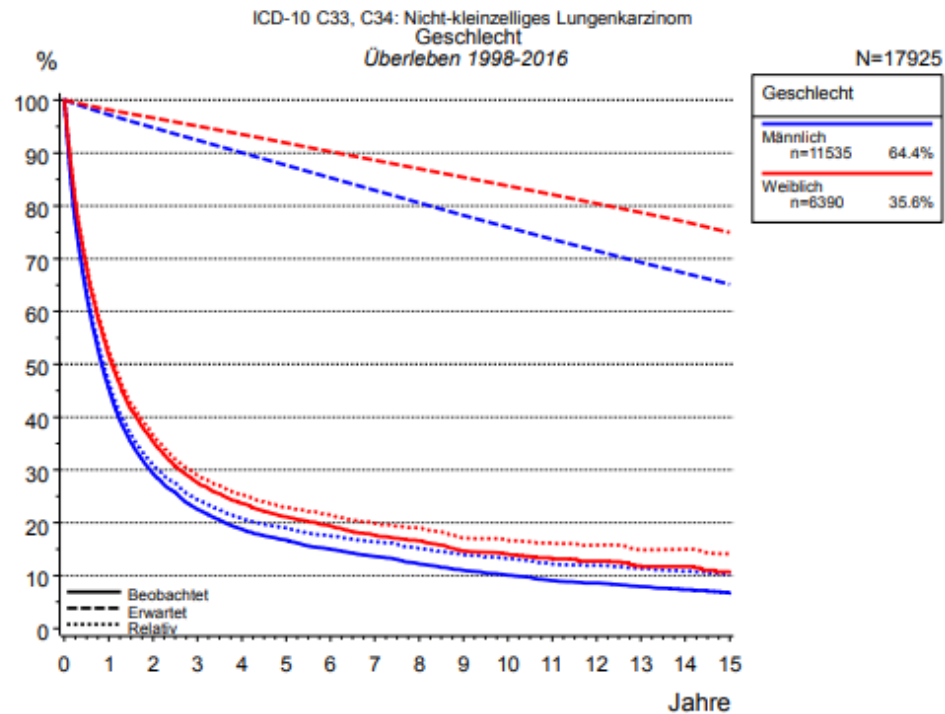


Abb. 2a. Beobachtetes, erwartetes und relatives Überleben für Patienten mit Nicht-kleinzell. BC nach Geschlecht. In der Auswertung befinden sich 17 925 Patienten aus den Diagnosejahren 1998 bis 2016.

Epidemiologische Daten 2

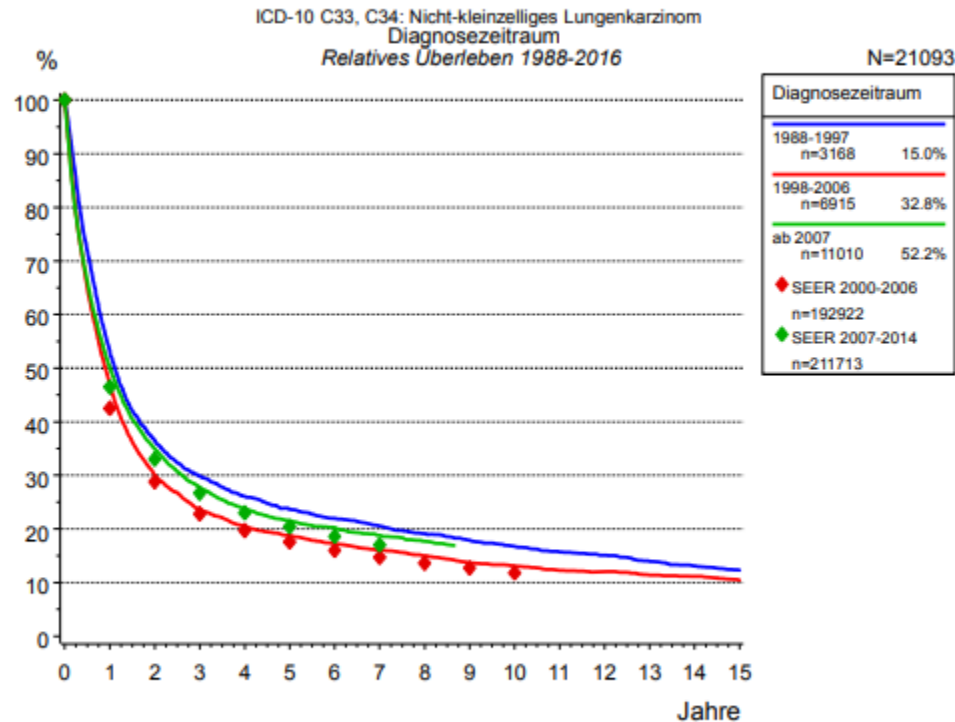


Abb. 1a. Relatives Überleben für Patienten mit Nicht-kleinzell. BC nach Diagnosezeitraum. In der Auswertung befinden sich 21 093 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2016.

Weitere offene Fragen I

- Neue Unübersichtlichkeit trotz neuer Algorithmen
> wer behandelt auf welchem Stand – findet eine annähernd ausreichende Post-Zulassungs-Forschung statt ?
- Zunehmende relative Inkompetenz des klinischen Anwenders
> wer ist noch auf dem aktuellen Stand des Wissens ?
- Notwendigkeit der weiteren Spezialisierung, Zertifizierung
> muß es einen Facharzt für Thoraxonkologie geben ?
- Wenige, unverhältnismäßig einflußreiche „opinion leaders“ und viele euphorisierte Halbexperten als „Multiplikatoren“
> wer kontrolliert die Fortbildung in der Thoraxonkologie ?

Weitere offene Fragen II

- Wird die Therapie des NSCLC (Onkologie/Medizin insgesamt) zu stark „pharmakologisiert“ ?
- Geht das auf Kosten anderer Therapiemaßnahmen ? (Strahlentherapie, operativ, interventionell (TACE/LITT))
- Haben Prävention (Ernährung, Genußmittel !) und Früherkennung noch einen ausreichenden Status ?
- Verdrängen die ubiquitierten Therapie-Algorithmen (1st, 2d, 3d, last „line“, Einleitung, Umstellung) nicht die Frage, ob wir die „Kunst des Aufhörens“ überhaupt noch beherrschen ?
- Warum gibt es keine vergleichbaren Algorithmen zur Therapie-De-Eskalation und Therapiebeendigung ?

Zusammenfassung



NSCLC – Erreichtes und Unerreichtes

- Die „targeted therapy“ des NSCLC stellt bisher nur eine Verbesserung der palliativen Therapie dar
- Kein neues Medikament leistet bisher einen relevanten Beitrag zur kurativen Therapie (auf Dauer > 100% Resistenzen) – kein Grund zur „hype“ !
- Bisher kein relevanter Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben der NSCLC-Gesamtpopulation – kein Grund zur „hype“ !
- Relative Unberechenbarkeit von Wirkungen und Nebenwirkungen sowie hohe Kosten im palliativen Kontext problematisch

Individuelles ärztliches Verhalten

- Im Zeitalter des unübersichtlichen „Fortschritts“ (auch jenseits) der Onkologie stellt sich die Frage:
Wen behandle ich, wie lange, wie intensiv, mit welchem Ziel, welche Nachteile nehme ich in Kauf, wie früh setze ich neue Therapien ein (von compassionate use bis zur S3-Leitlinie) ?

Dazu zwei Kriterien, die man in diesem Kontext immer prüfen sollte:

- **#1: Bildet das Therapiemodell die genetische und klinische Komplexität der Erkrankung und der von ihr betroffenen Patientengruppe ab ?**
- **#2: Basieren die Zulassungsdaten auf klar konzipierten, ausreichend großen, ausreichend nachbeobachteten Studien mit „fair design“ ?**
- Keine Leitlinie, kein Algorithmus enthebt den Arzt von der persönlichen Verantwortung im Rahmen der individuellen Therapiefreiheit für das Schicksal des Patienten: **SALUS AEGROTI TI SUPREMA LEX**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

