

Krebsforschung im Überflug

Dr. med. Susanne Weg-Remers
Leiterin des Krebsinformationsdienstes des DKFZ

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

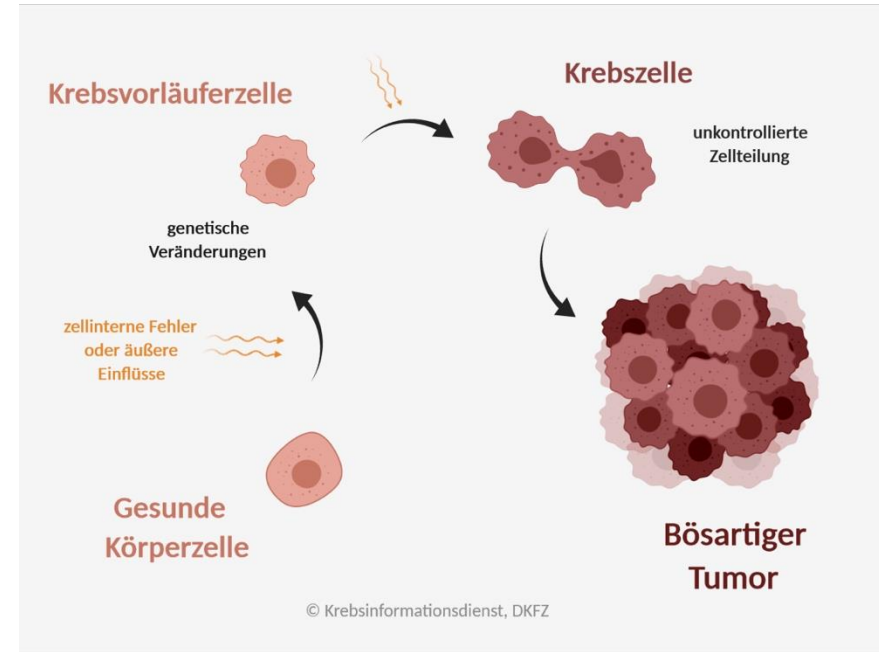


Forschen für ein Leben ohne Krebs

Was ist Krebs?

Jede Erkrankung, die

- durch **unkontrollierte Proliferation (Vermehrung) von Zellen** gekennzeichnet und
- **bösartig** ist.
 - **allgemein:** verläuft unbehandelt in der Regel tödlich
 - **bei soliden Tumoren:** invasives Wachstum in umliegende Gewebe, Streuung in weit entfernte Organe

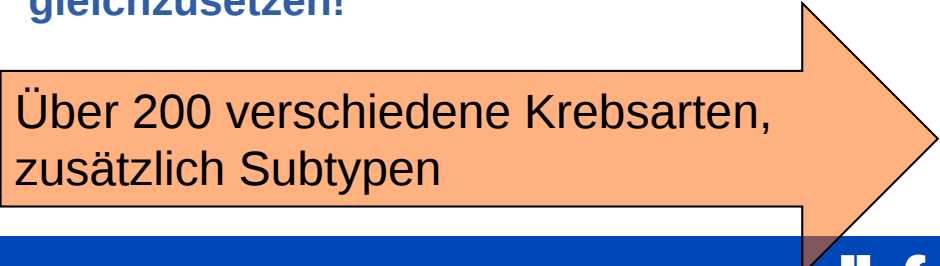


Krebs – nicht eine, sondern viele Erkrankungen

Jeder Krebs stammt von einem bestimmten Ursprungsgewebe ab

- **Karzinome** gehen von Epithelien aus und damit von Organen oder Geweben, die innere oder äußere Körperoberflächen oder Drüsen bilden
- **Sarkome** gehen von Stützgeweben aus, einschließlich Bindegewebe oder Knochen
- **Leukämien oder Lymphome** entwickeln sich aus Zellen, die im Knochenmark und im lymphatischen Gewebe gebildet werden
- **Neuroektodermale Tumore**, die sich von Nerven- oder Gliazellen ableiten, einschließlich neuroendokriner Tumore
- **Dysonogenetische Tumore**

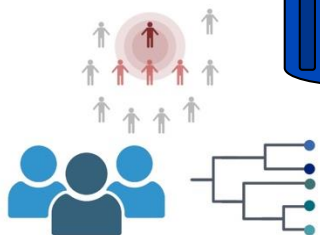
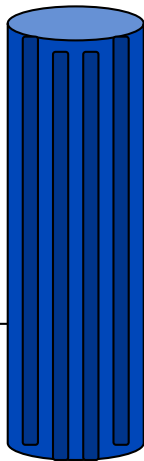
"Tumor" ist nicht unbedingt mit "Krebs" gleichzusetzen!



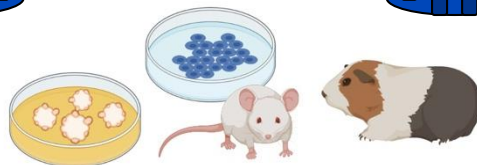
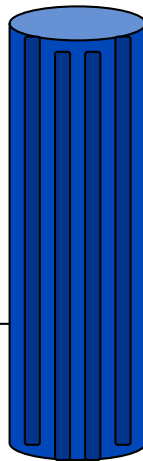
Über 200 verschiedene Krebsarten,
zusätzlich Subtypen

Die Säulen der Krebsforschung

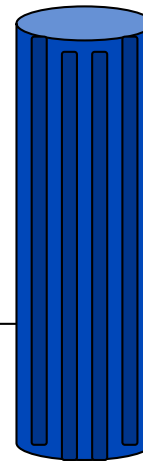
Grundlagenforschung Epidemiologie



Präklinische Forschung



Klinische Studien



Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung



Was ist Krebs überhaupt?

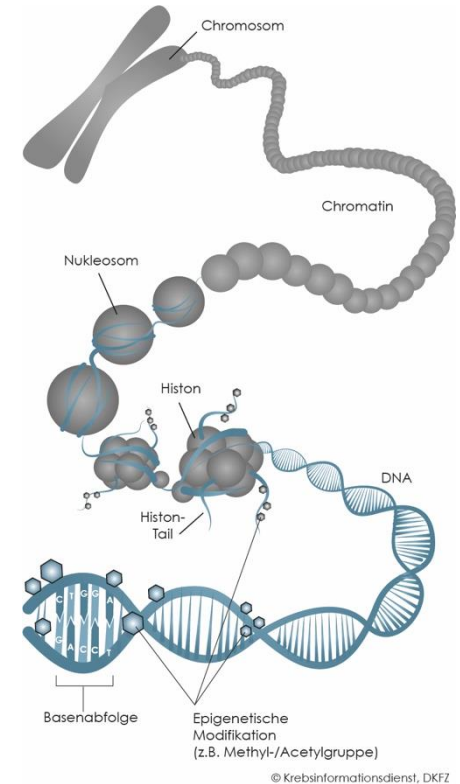
- Fehler an oder in der DNA (Erbinformation) in den Zellen
 - Erkrankung der „Gene“ oder „an den Genen“
 - meist nicht nur eine, sondern mehrere Veränderungen (Mutationen)

Tumorsuppressoren werden „ausgeschaltet“

Beispiele: p53, BRCA1/2, pRB

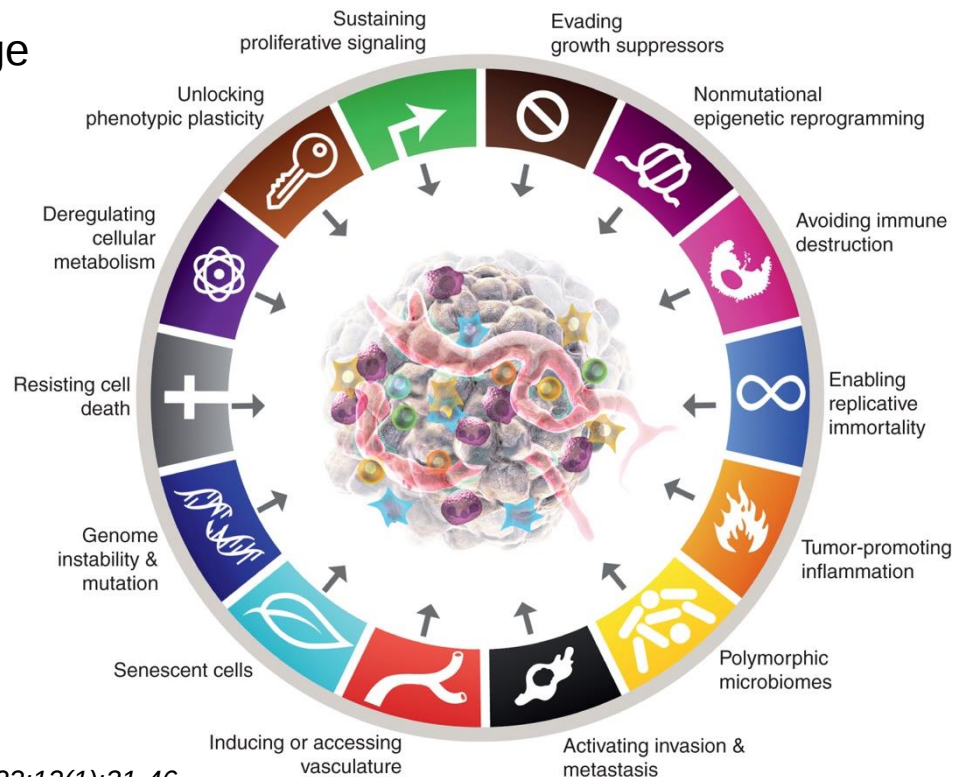
Proto-Onkogene werden „angeschaltet“

Beispiele: Ras, Myc, EGFR



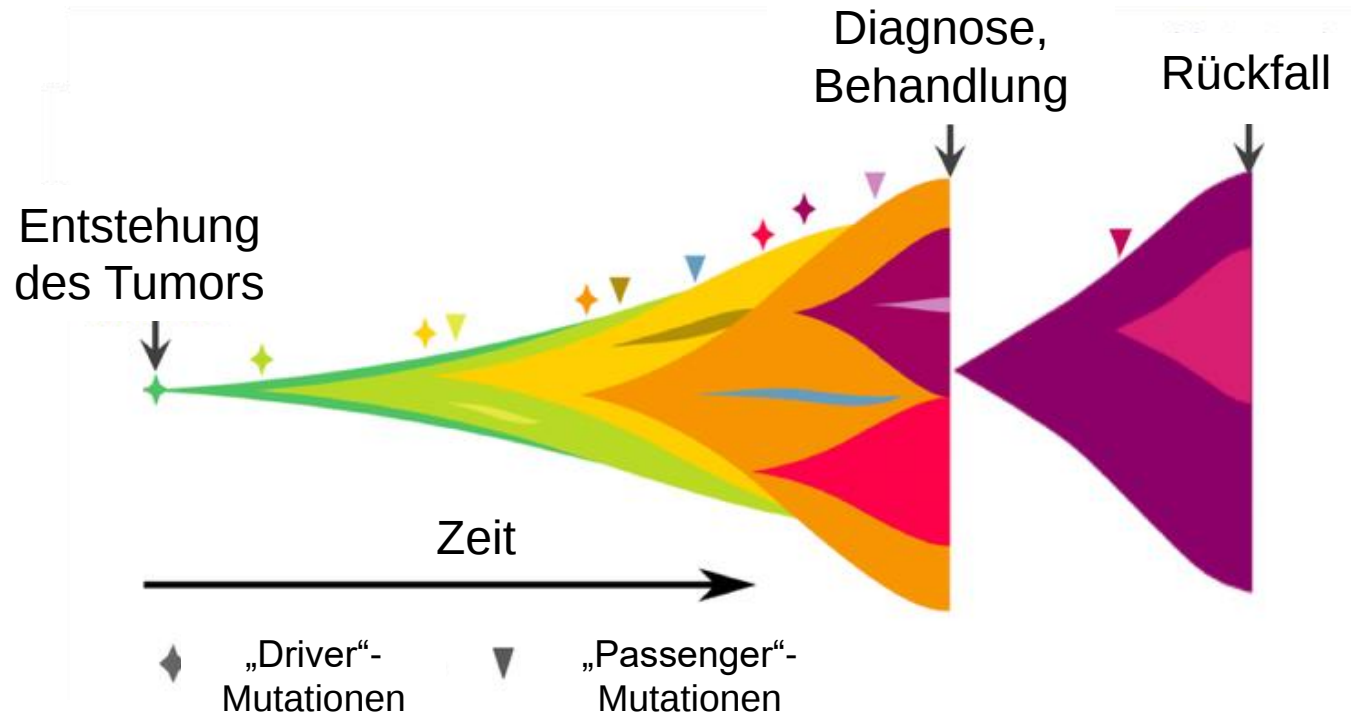
Störung grundlegender biologischer Vorgänge

- dauerhafte Wachstumssignale / aktivierte Signalwege
- Inaktivierung der Wachstumshemmung
- Resistenz gegenüber Zelltod (Apoptose) und Zellalterung (Seneszenz)
- genomische Instabilität
- Blutgefäßneubildung (Angiogenese)
- Beweglichkeit (Motilität)
- Unterdrückung von Immunreaktionen (Immun-Escape)
-



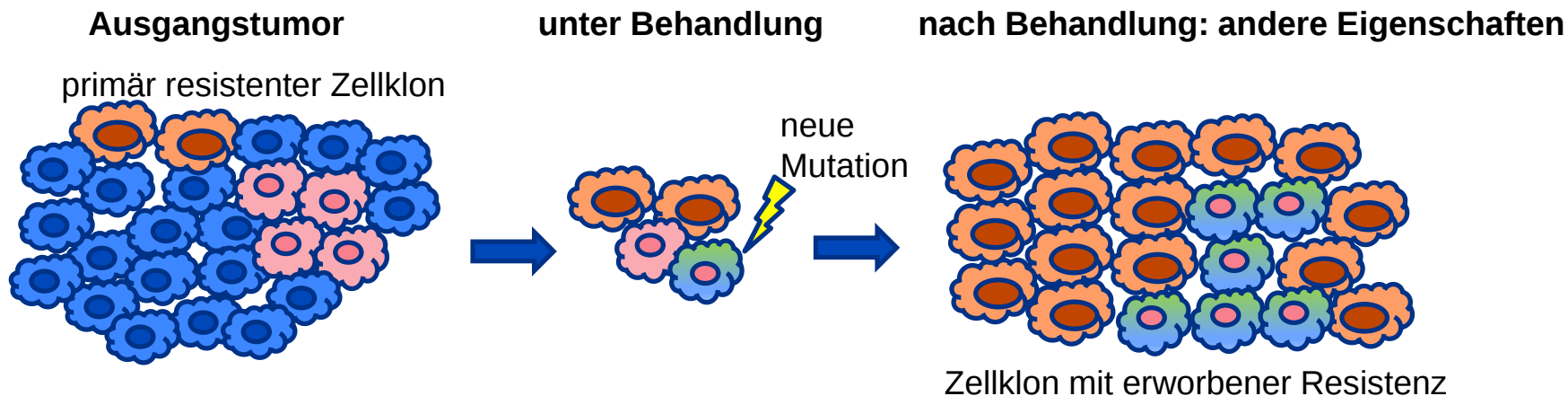
Quelle: Hanahan, Cancer Discov. 2022;12(1):31-46.

Evolution einer Krebserkrankung

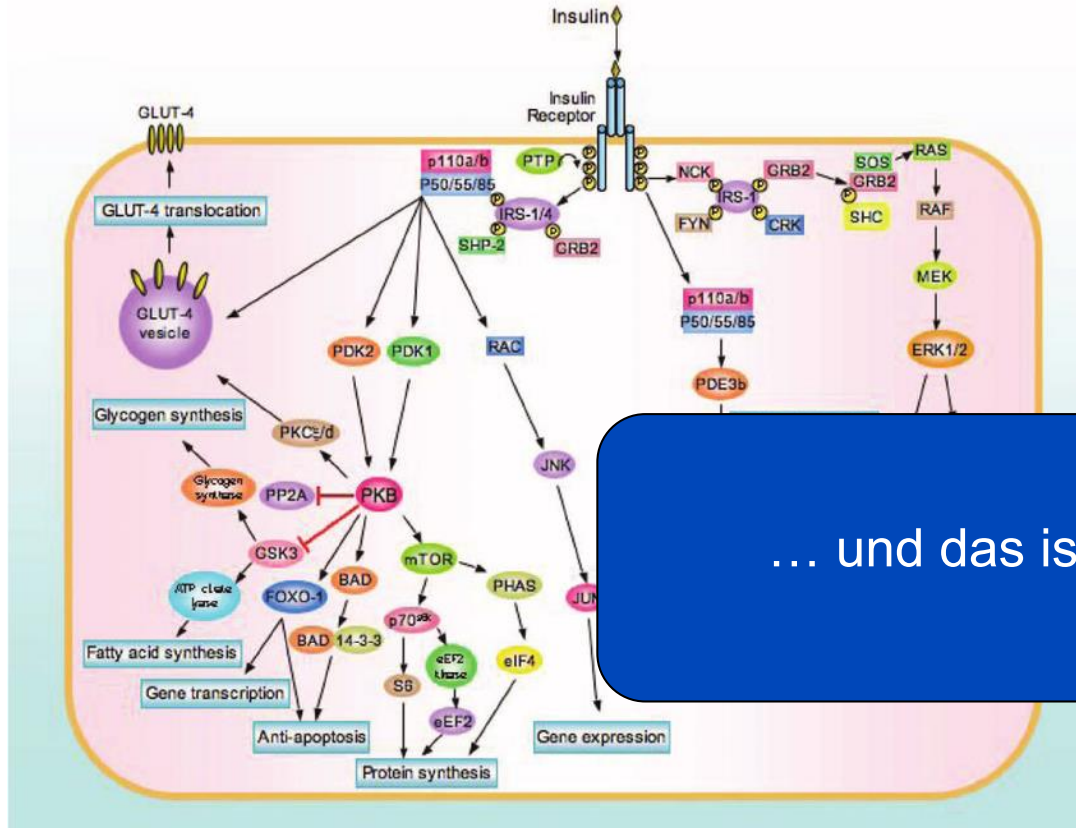


<https://www.zhenghulab.org/project/computationalmodeling/>

Warum ist Heterogenität relevant?



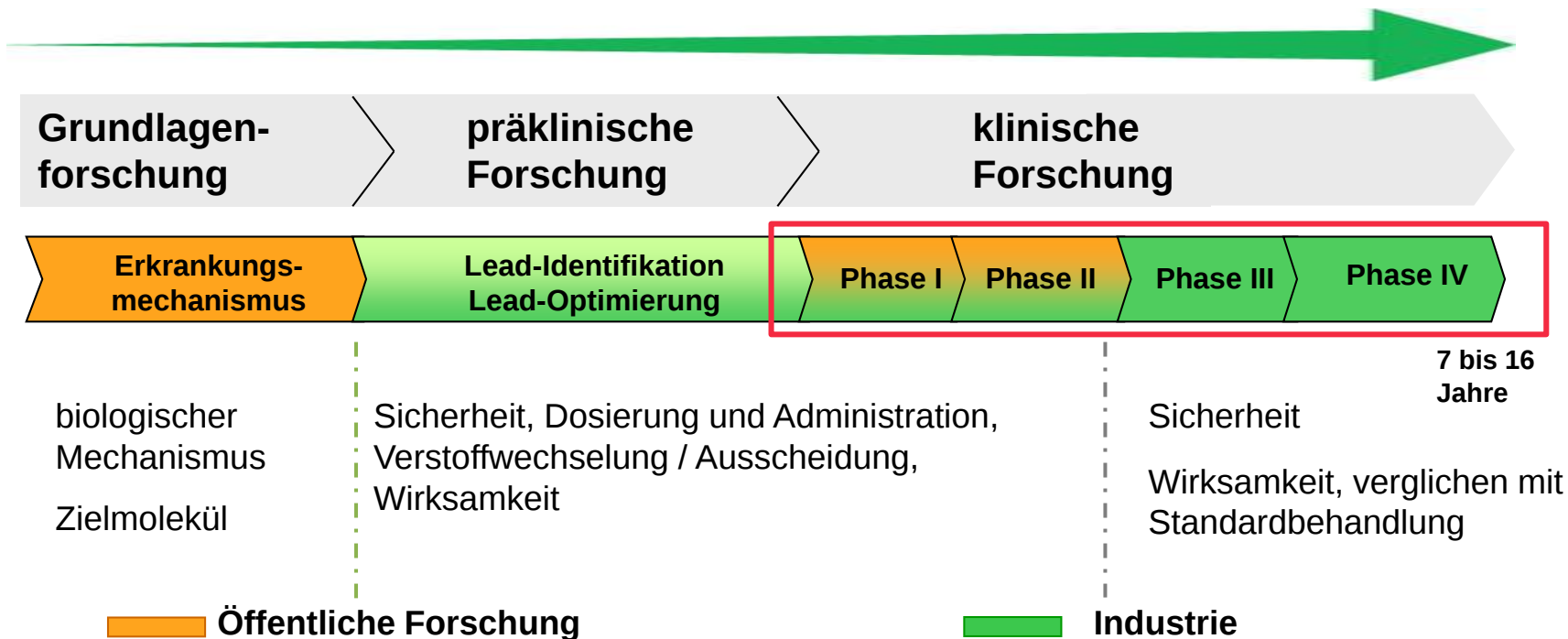
Zellen sind extrem komplexe Netzwerke!



... und das ist nur EIN Signalweg!

Frasca et al., APB 2008

Von der Grundlagenforschung zum Medikament



Klinische Studien



Phasen der klinischen Forschung

Phase	Ziele	Charakteristika
I	• Sicherheit und Tolerabilität • Anwendungsweg, Dosierung • Verteilung im Körper • Aufnahme, Verstoffwechslung, Ausscheidung	• "first in man" • ca. 10 - 30 Patienten • meist mit fortgeschrittener Krebserkrankung

Phasen der klinischen Forschung

Phase	Ziele	Charakteristika
I	• Sicherheit und Tolerabilität • Anwendungsweg, Dosierung • Verteilung im Körper • Aufnahme, Verstoffwechselung, Ausscheidung	• "first in man" • ca. 10 - 30 Patienten • meist mit fortgeschrittener Krebserkrankung
II	• Dosisfindung • Wirksamkeit und Tolerabilität	• ca. 30-150 Patienten

Phasen der klinischen Forschung

Phase	Ziele	Charakteristika
I	• Sicherheit und Tolerabilität • Anwendungsweg, Dosierung • Verteilung im Körper • Aufnahme, Verstoffwechselung, Ausscheidung	• "first in man" • ca. 10 - 30 Patienten • meist mit fortgeschrittener Krebserkrankung
II	• Dosisfindung • Wirksamkeit und Tolerabilität	• ca. 30-150 Patienten
III	• Evidenz für Wirksamkeit durch Vergleich mit Standard-Therapie	• mehrere 100 bis 1.000 Patienten • Einschluss- und Ausschlusskriterien • randomisiert, Basis für Marktzulassung

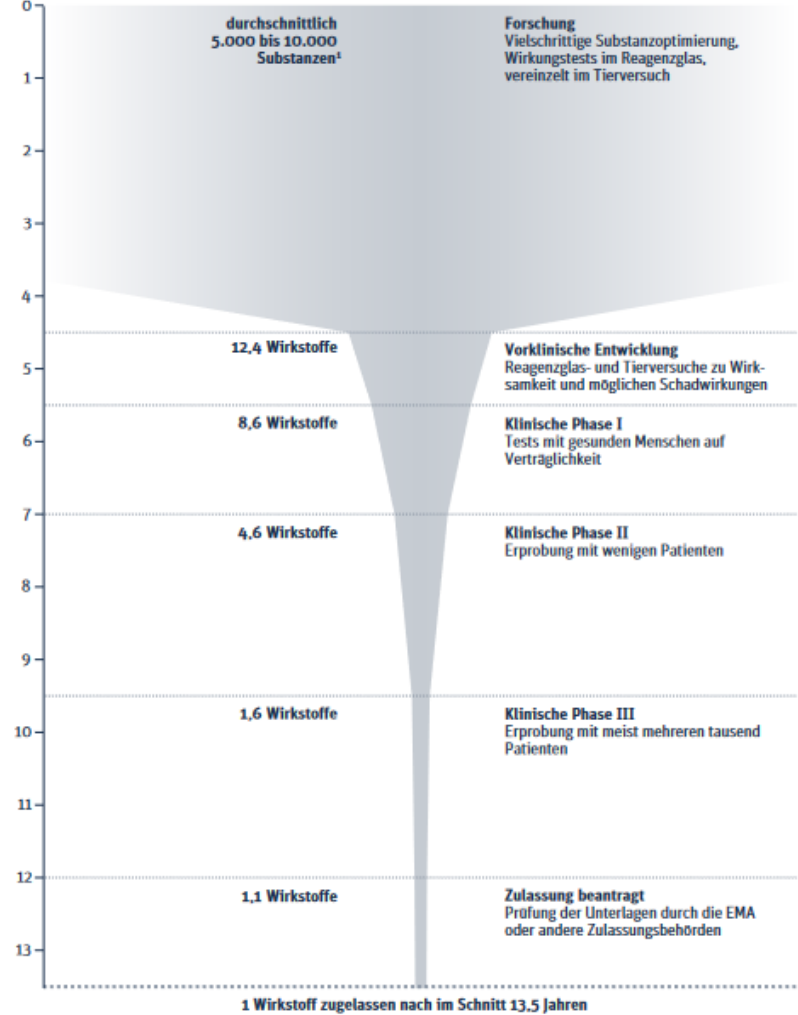
Phasen der klinischen Forschung

Phase	Ziele	Charakteristika
I	• Sicherheit und Tolerabilität • Anwendungsweg, Dosierung • Verteilung im Körper • Aufnahme, Verstoffwechselung, Ausscheidung	• "first in man" • ca. 10 - 30 Patienten • meist mit fortgeschrittener Krebserkrankung
II	• Dosisfindung • Wirksamkeit und Tolerabilität	• ca. 30-150 Patienten
III	• Evidenz für Wirksamkeit durch Vergleich mit Standard-Therapie	• mehrere 100 bis 1.000 Patienten • Einschluss- und Ausschlusskriterien • randomisiert, Basis für Marktzulassung
IV	Suche nach seltenen Nebenwirkungen	• mehrere 1.000 Patienten • Medikament hat bereits Marktzulassung

Therapieoptimierungsstudien

Der Weg hin zum zugelassenen Medikament ist lang.

<https://www.vfa.de/download/amf-substanzen-download.pdf>

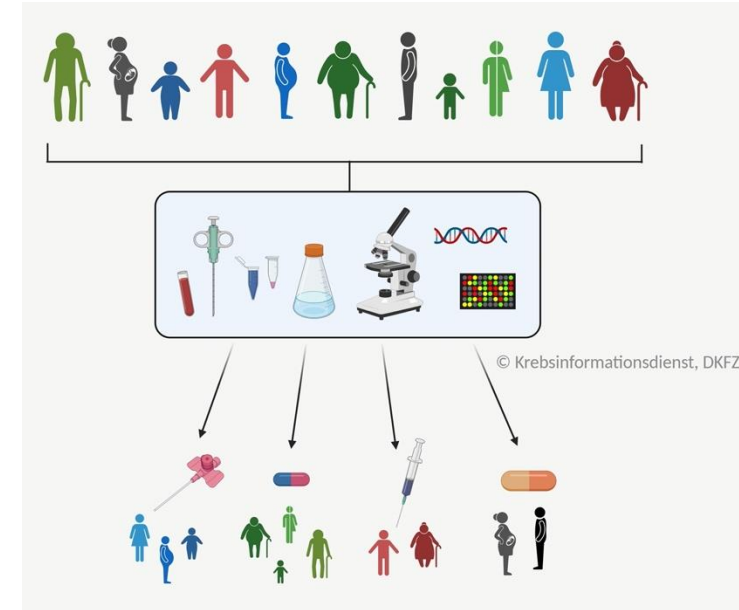


nach Paul, S.M., et al.: *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 203–214 (2010).

“Personalisierte Krebstherapie“ “Präzisionsonkologie“

- Verständnis der Biologie der verschiedenen Krebsarten
- Identifizierung neuer therapeutischer Ansätze
- Identifizierung neuer diagnostischer Ansätze / Biomarker
 - Ansprechen auf Medikamente
 - Auftreten von Nebenwirkungen
 - Auftreten von Resistenzen

Ziel ist es, individuell nach den biologischen Merkmalen des Tumors optimal und nebenwirkungsarm zu behandeln!



- Enrichment-Studien / Umbrella-Studien, mit „companion diagnostic“
 - Ziel: Behandlung von einer / mehreren Untergruppe/n von Patienten mit einer Krebsart, die aufgrund ihrer durch eine validierte Testmethode diagnostizierten Eigenschaften am ehesten von dem Studienmedikament profitieren
- Basket-Studien
 - Ziel: Behandlung von einer Gruppe von Patienten mit verschiedenen Krebsarten, bei denen mit einer validierten Testmethode eine bestimmte Eigenschaft diagnostiziert wurden, so dass man annimmt, dass sie von dem Studienmedikament profitieren können.
- Adaptives Studiendesign
 - Ziel: frühzeitige Erkennung und Weiterentwicklung vielversprechender Ansätze

Und nach der Zulassung?



- verschiedenen Institutionen / Fachgesellschaften, in Deutschland z.B. AWMF
- Methodik
 - systematischer Ansatz, um die beste verfügbare Evidenz zu ermitteln (Evidenzlevel I-V)
 - strukturierter Konsensus-Prozess
 - repräsentative Leitliniengruppe incl. Patientenvertreter
- 3 Level der methodischen Qualität:
 - S3 (Evidenzlevel I)
 - S2
 - S1 (Evidenzlevel V)
- 3 Empfehlungsgrade
- 4 Konsensstärken



1: Evidenz aufgrund von übereinstimmenden Ergebnissen mehrerer hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien

2: Evidenz aufgrund von übereinstimmenden Ergebnissen einer oder mehrerer prospektiver Beobachtungsstudien (z.B. Kohortenstudien)

3: Evidenz aufgrund von übereinstimmenden Ergebnissen einer oder mehrerer retrospektiver Studien (z.B. Fall-Kontroll-Studien) oder von Querschnitts-Studien

4: Evidenz aufgrund von Fallbeobachtungen

5: Evidenz aufgrund von Expertenaussagen ohne objektiven Beleg durch Angabe wissenschaftlicher Quellen der Level 1 bis 4



Quelle: Oxford Centre for Evidence Based Medicine, 2009

Evidenz in medizinischen Leitlinien

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/ sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Regulatorische Verfahren nach der Zulassung: Frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG 2011

Zusatznutzen

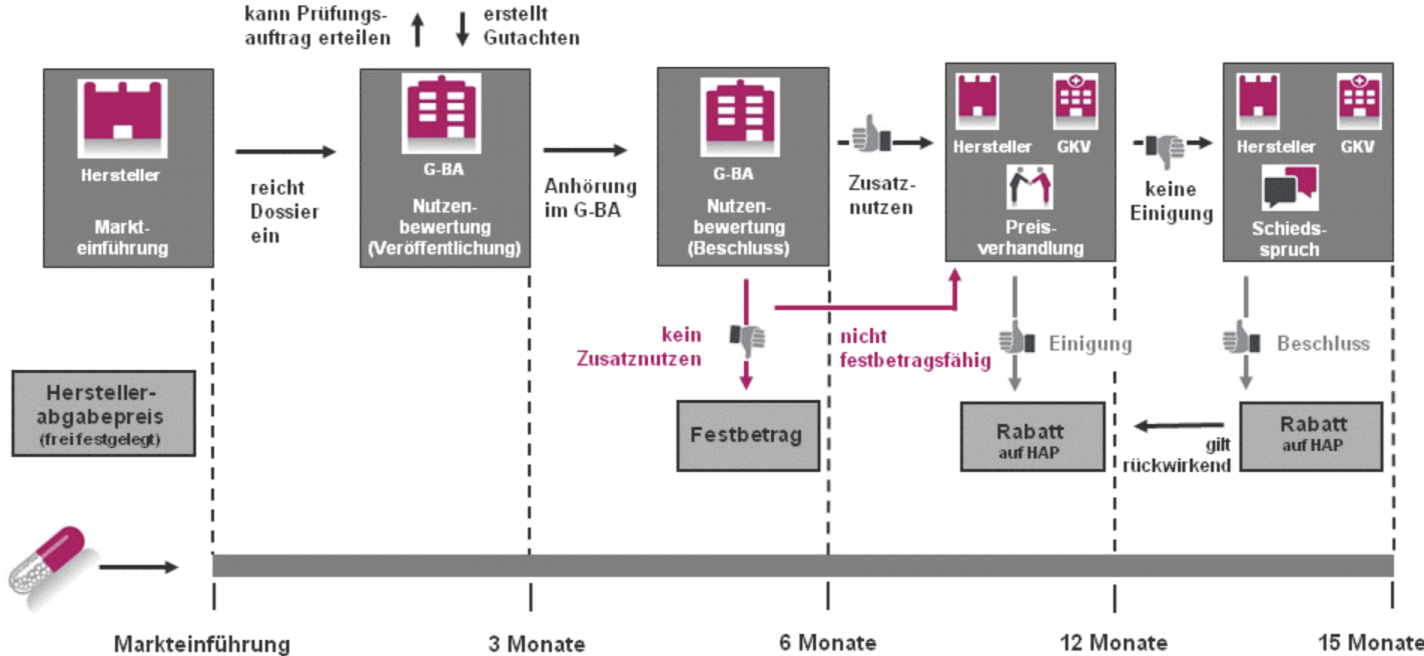


IQWiG

Prüfung und
Bewertung

Ergebnissicherheit:

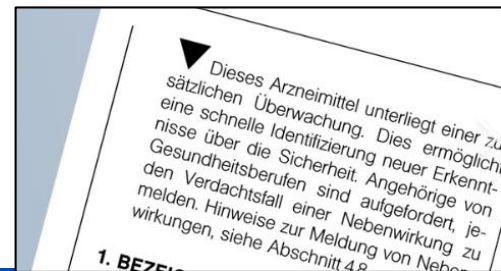
- Beleg
- Hinweis
- Anhaltspunkt



Quelle:
<https://www.kbv.de>

Regulatorische Vorgänge nach der Zulassung: Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit)

- Ziel: Erkennen von unbekannten Risiken (neu zugelassener) Arzneimittel und ggf. Maßnahmen zur Risikominimierung
- Risiken: z.B. seltene Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Begleiterkrankungen
- Meldung durch Hersteller, Ärzte, Apotheker, (Patienten)
- Zentrale Erfassung in Europa bei der EMA in der „EudraVigilance“-Datenbank (<https://www.adrreports.eu/de/index.html>, primäre Zielgruppe: Fachleute)
- “Schwarzes Dreieck“ im Beipackzettel: Kennzeichnung von Arzneimitteln, die unter besonderer Überwachung stehen.



Therapien, die (noch) nicht im Leistungskatalog der GKV sind: Individueller Heilversuch

- vor Therapiebeginn Kostenübernahme bei der GKV beantragen
- Beauftragung des MD mit einer Begutachtung
 - Lebensbedrohliche Erkrankung
 - verfügbare, anerkannte Therapieverfahren ausgeschöpft
 - individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung
 - plausiblen Behandlungsansatz, der Heilung oder positive Entwicklung der Erkrankung verspricht
 - umfassende Aufklärung und Einverständnis des Patienten
 - Behandlung unter unmittelbarer Verantwortung eines Arztes
- Bescheid der GKV vor Behandlungsbeginn

„Nikolaus-Urteil“ 2005
§ 2 Absatz 1a SGB V

Begriffe:

- Off-Label-Use
- Compassionate Use
- Klinische Prüfung

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Fragen zu Krebs?
Wir sind für Sie da.



0800 – 420 30 40 (kostenlos)
täglich von 8 bis 20 Uhr



krebsinformationsdienst@dkfz.de



www.krebsinformationsdienst.de

