

20 JAHRE NBA – 20 JAHRE THERAPIE?

Martin Reck

Onkologischer Schwerpunkt

LungenClinic Grosshansdorf

Airway Research Center North (ARC�)



1999 – EIN BUNTES JAHR SCHÖNES & KATASTROPHEN



Sonnenfinsternis 11.August 1999



Ärzte ohne Grenzen bekommen
Friedensnobelpreis



Kosovokrieg 1999



Lawinenunglück Galtür 1999



Pfingsthochwasser in Bayern 1999



Queen Mum wird 99



In 20 Tagen um die Welt
Bertrand Piccard und Brian Jones



1999

WICHTIGES UND WENIGER WICHTIGES



Star Wars – Episode 1



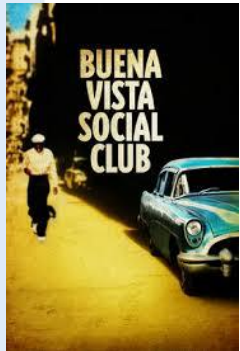
Matrix



Eiffel 65 - Blue



Lou Bega –
Mambo No 5



Whitney Houston –
My Love is your love



Fanta 4 - MFG

1999 – IN DER THORAXONKOLOGIE?

- Eher triste
- „bringt doch eh nichts....“
- Alles war cooler außer Lunge
- Der Vorteil: Man war ganz alleine in der Thoraxonkologie

ZEIT DER GRUSELIGEN SLIDES & BASALEN STUDIEN

(PERSONAL COMMUNICATION M RECK 2002)

„Powerpoint-
Learnings“

Aktuelle Therapie beim NSCLC

The Big Lung Trial

725 Pat., 3 Zyklen Cisplatinhaltige Chemotherapie

	Chemother.	Kontrolle
Pat.	364	361
Med. Alter	65	65
Hämatotox III/IV	12%	
Nausea III/IV	4%	
Überleben	HR 0.77 (95%CI 0.66-0.91) p: = 0.0015	

Kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Lebensqualität und Therapiekosten.

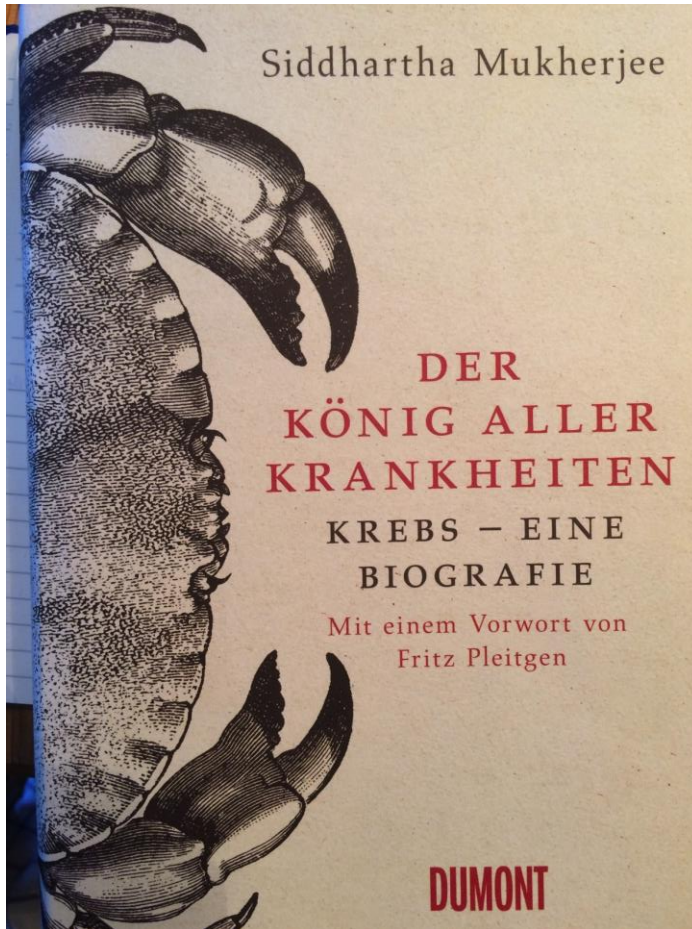
R.J. Stephens, ASCO 2002, # 1161

EIN PIONIER IM NORDEN – ULRICH GATZEMEIER



Dr. Ulrich Gatzemeier

- Ein großartiger Lehrer
- Ein Pionier in der Thoraxonkologie (als noch keiner daran glaubte)
- Ein internationaler Experte
- Ein begeisterter Forscher, dem die Patienten am Herzen lagen
- Gründer der onkologischen Forschung



Ein Geschenk von David Heigener
Das Motto für den Vortrag!

1. KAPITEL – DIE BURG BRÖCKELT CHEMOTHERAPIE

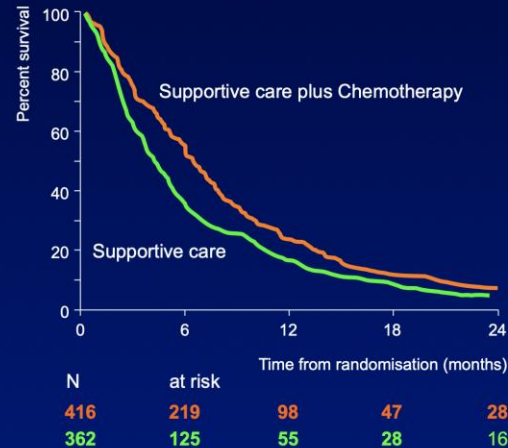


DER KICK-OFF: CHEMOTHERAPIE WIRKT (ETWAS)

First-Line Chemotherapy vs. Best Supportive Care

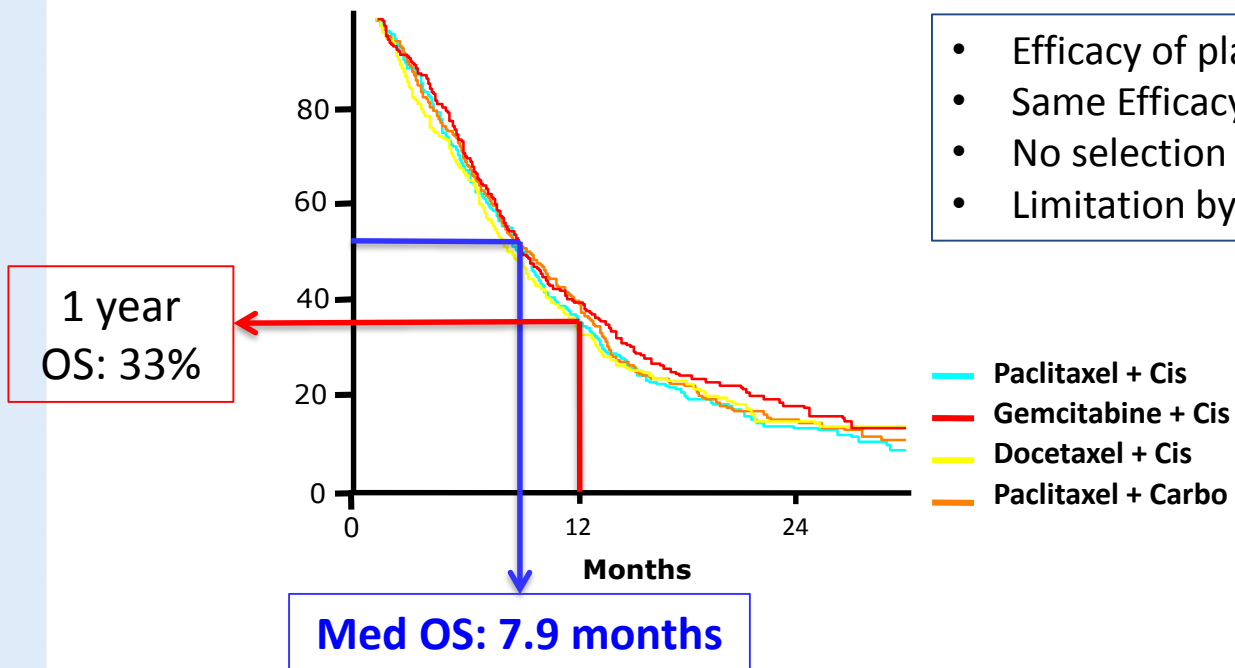
Meta-Analysis of 52 randomised trials

- 9387 patients
- 778 patients in randomised trials with platinum based chemotherapy
- **10% Increase in 1 year survival**
- Increase in median survival by 1,5 months (6 vs. 8 months)
- **Significant reduction of tumor associated symptoms**



BMJ 1995; 311:899-909

DIE REVOLUTION DER DRITT GENERATIONS ZYTOSTATIKA

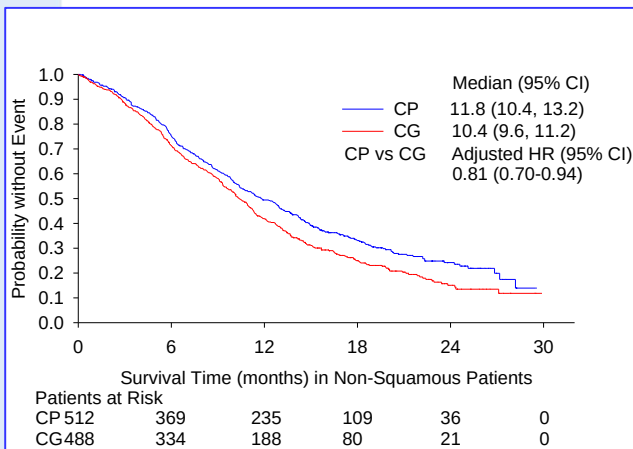


- Efficacy of platinum based CT
- Same Efficacy across different schedules
- No selection factor
- Limitation by toxicity

FORTSCHRITT BEIM NICHT PLATTENEPITHELIALEN NSCLC

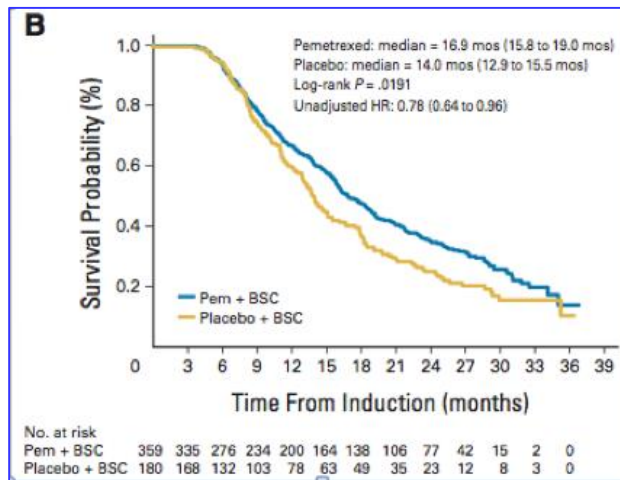
Scagliotti GV et al, J Clin Oncol 2008; Paz Ares L et al, J Clin Oncol 2013; Sandler A et al NEJM 2007

Pemetrexed NonSq



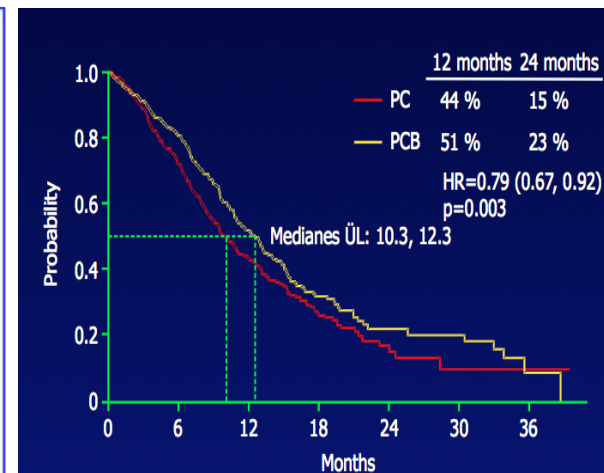
Med OS: 11.8 vs 10.4 m (HR 0.81)

Pemetrexed Maintenance



Med OS: 16.9 vs 14.0 m (HR 0.78)

Bevacizumab NonSq



Med OS: 12.3 vs 10.3 m (HR 0.79)

ZWEITLINIENTHERAPIE?

1997 ASCO Guidelines for NSCLC

“...there is no current evidence that either confirms or refuses that second-line chemotherapy improves survival in ... patients with advanced NSCLC.”*

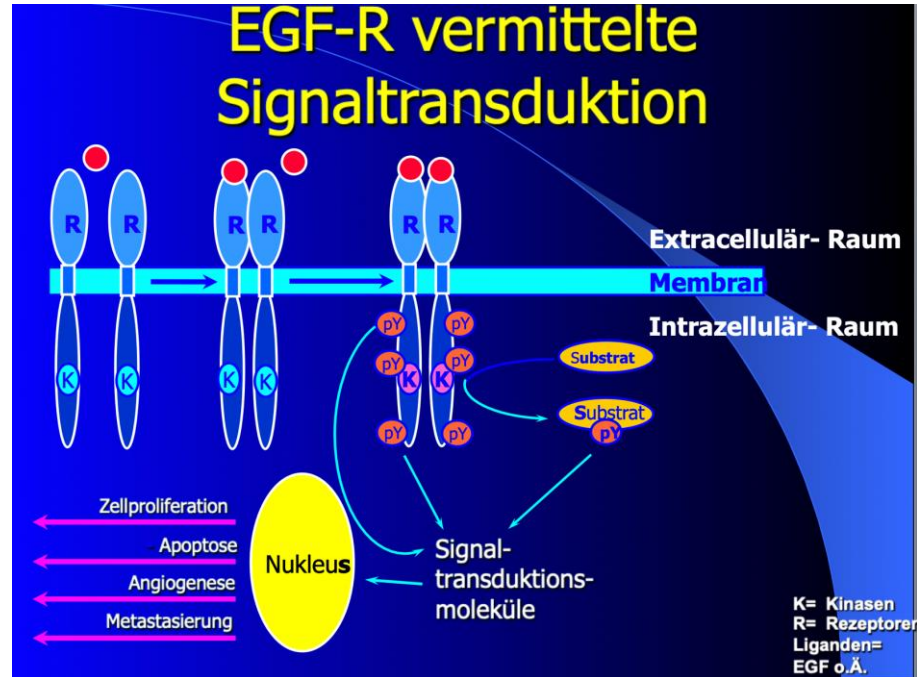
* Treatment Guidelines For Unresectable NSCLC. JCO 15: 2996-3019, 1997.

DAS HAT SICH GEÄNDERT....

	Docetaxel	Pemetrexed	Erlotinib	Afatinib (SCC)	Docetaxel + Ramucirumab (NSCLC)	Docetaxel + Nintedanib (NSCLC)
RR, %	5.0–12.0	7.1–11.8	7.9–9.0	6	23	4.4 Central Review
Median PFS, m	2.0–3.1	2.6–2.9	2.2–3.6	2.4	4.5	3.4
Median OS, m	5.7–8.0	6.7–8.9	6.7–7.9	7.9	10.5	10.1
1-year OS,%	28.7–37.0	29.7–38.5	31.0–35.7	nr	nr	nr

Shepherd, et al. JCO 2000; Fossella, et al. JCO 2000; Ramlau, et al. JCO 2006; Paz-Ares, et al. BJC 2008
Kim, et al. Lancet 2008; Krzakowski, et al. JCO 2010; Hanna, et al. JCO 2004, Cullen, et al. Ann Oncol 2008
Shepherd, et al. NEJM 2005; Vamvakas, et al. ASCO 2010; Ciuleanu, et al. IASLC Chicago 2010; Reck M , et al, Lancet Oncology
2014; Garon E et al. Lancet 2014; Soria JC. Lancet Oncology 2015

EIN QUANTENSPRUNG BAHNT SICH AN



ES BEGANN MIT EINER PLEITE...



INTACT 1 STUDIE

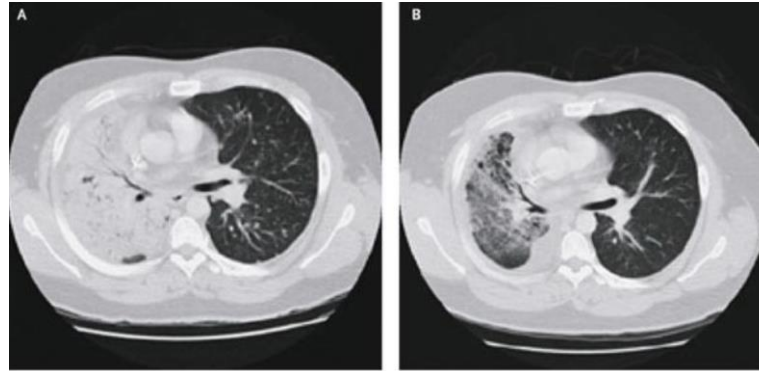


INTACT 2 STUDIE

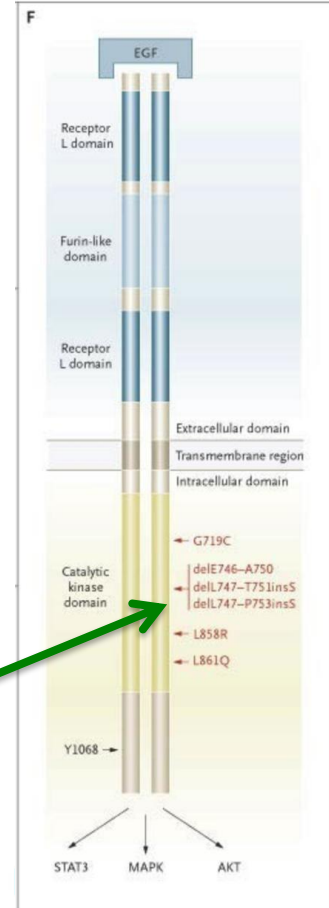
4 STUDIEN
EINE FRAGE:
CT + TKI VS CT?
> 4000 Patienten
Ergebnis: Negativ!

Aber!

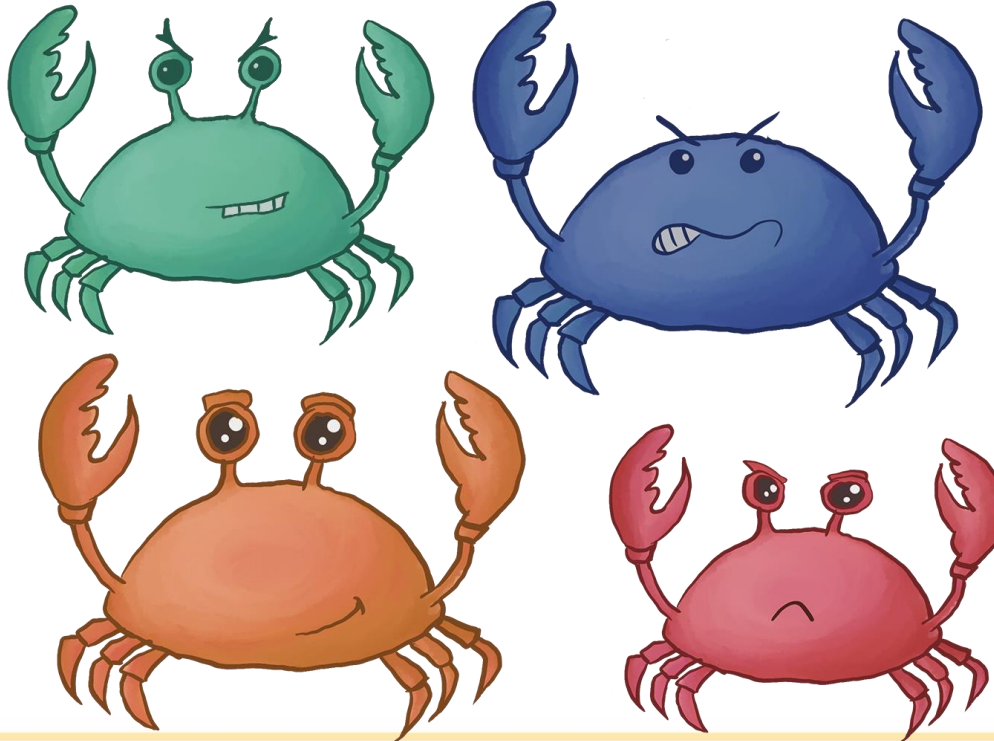
DER SMARTE TOM LYNCH!



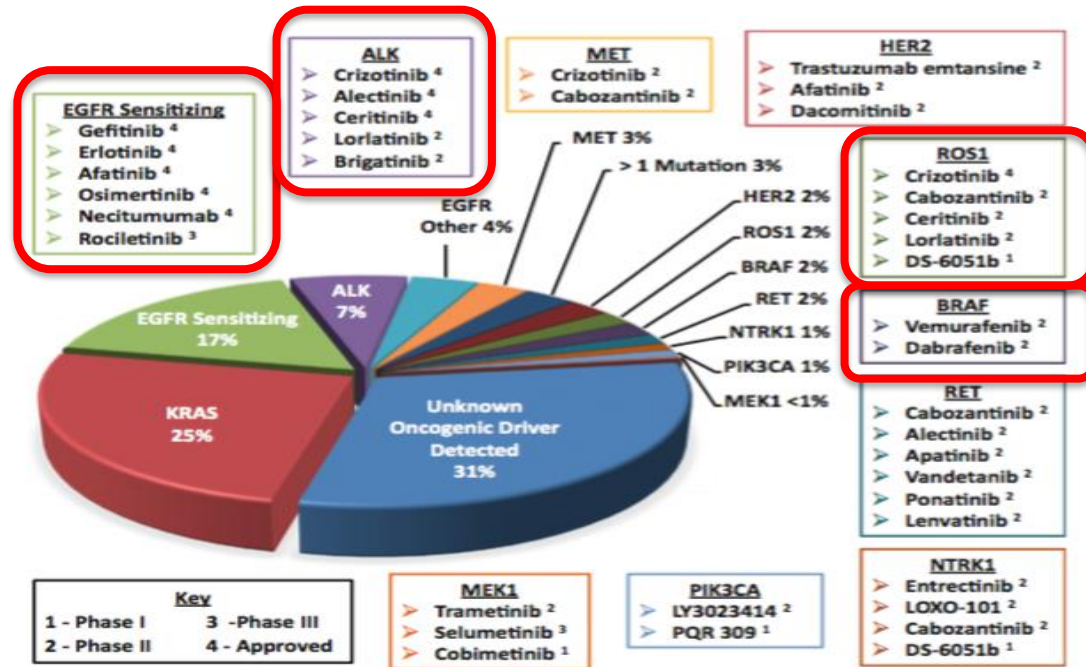
Die Idee einer Mutation
am EGFR Rezeptor



2. KAPITEL – DER KREBS BEKOMMT EIN GESICHT ZIELGERICHTETE THERAPIE



MOLEKULARE TARGETS BEIM NSCLC – EINE EVOLUTION



KLINISCHE BEDEUTUNG BEISPIEL EGFR MUTATION

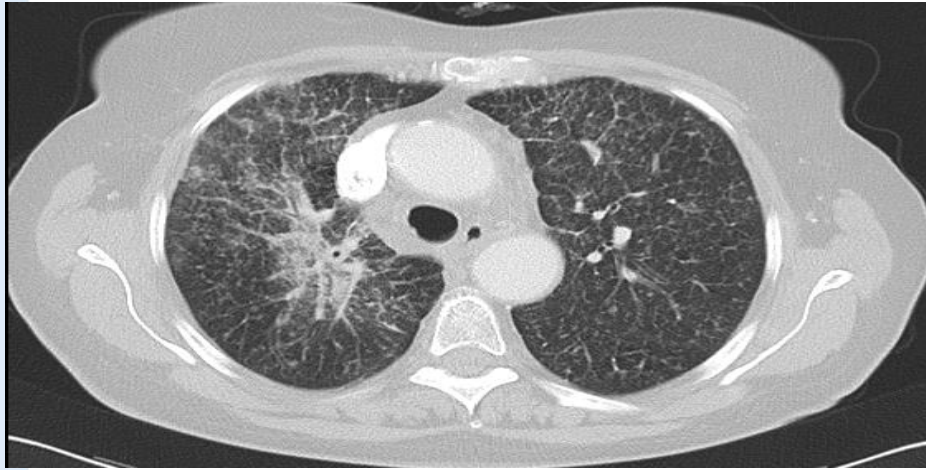


Bei Vorliegen einer Exon 19 Mutation wird die Signaltransduktion permanent stimuliert auch ohne Nachweis von aktivierenden Liganden.

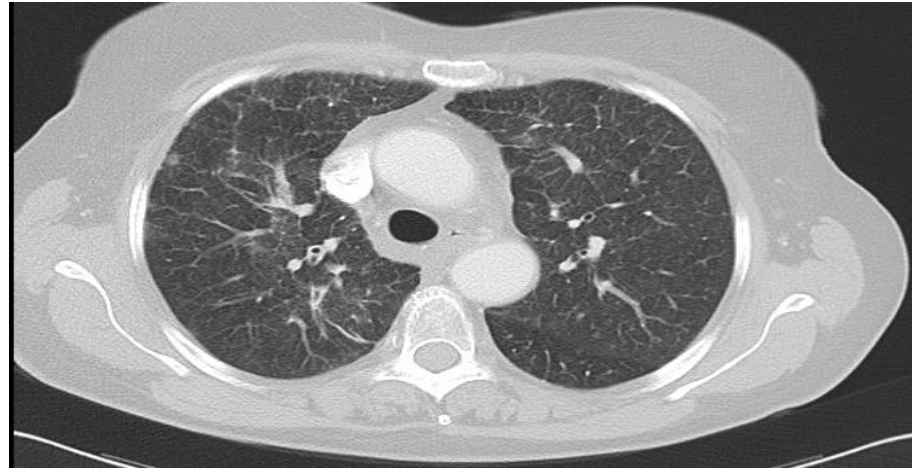
Tumoren mit aktivierenden EGFR Mutationen haben ein hohes Ansprechen gegenüber EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren.

EINDRUCKSVOLLE WIRKSAMKEIT

70 jährige Patientin, Stadium IV, Adenokarzinom, Exon 19 Mutation



08/2015

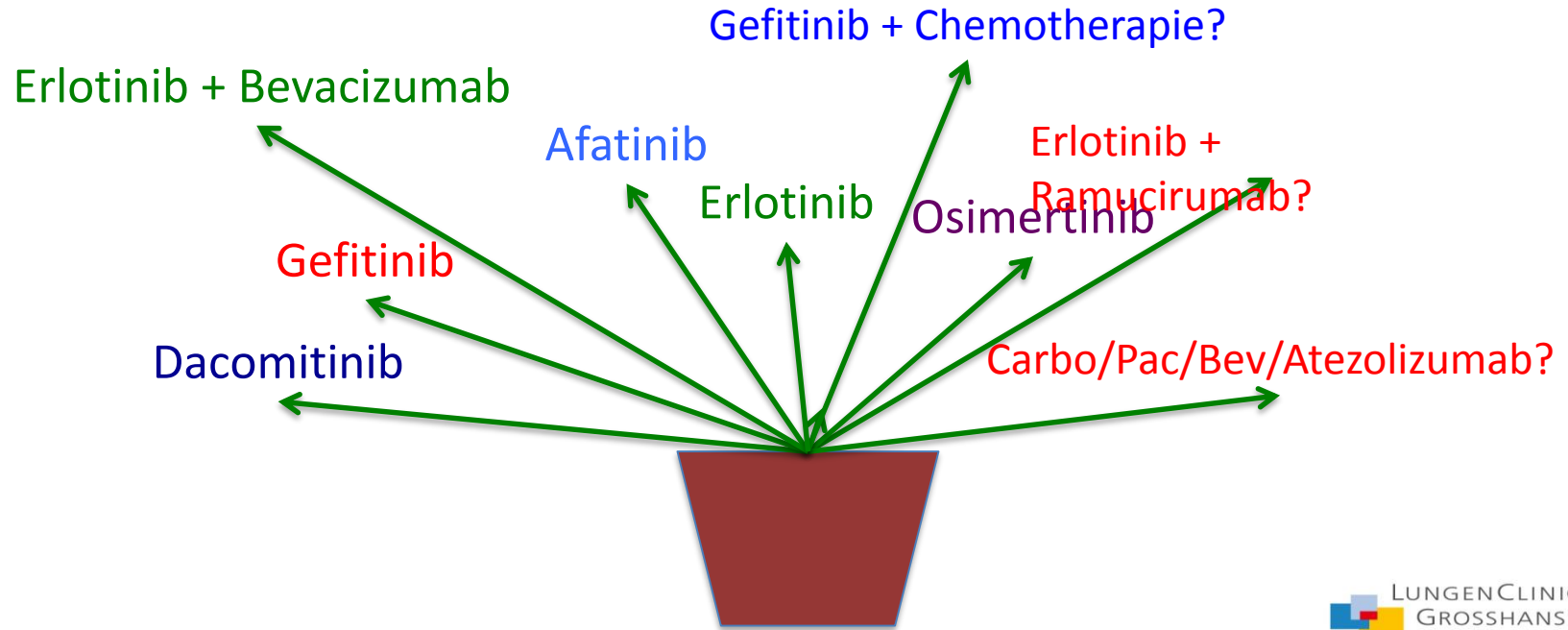


12/2015

WIRKSAMKEIT VON EGFR-TKI

- Signifikant bessere objektive Wirksamkeit von EGFR-TKI im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit *aktivierender EGFR-Mutation*
 - Ansprechen: 58-85% vs 15-47%
 - PFS: HR 0.16 – 0.58
- Bessere symptomatische Wirksamkeit von EGFR-TKI im Vergleich zu Chemotherapie
- Bessere Verträglichkeit von EGFR-TKI im Vergleich zu Chemotherapie aber charakteristische Nebenwirkungen (Rash, Diarrhoe)
- Verfügbare Medikamente: Erlotinib (+/- Bevacizumab), Gefitinib, Afatinib

QUAL DER WAHL? WAS UND WANN?

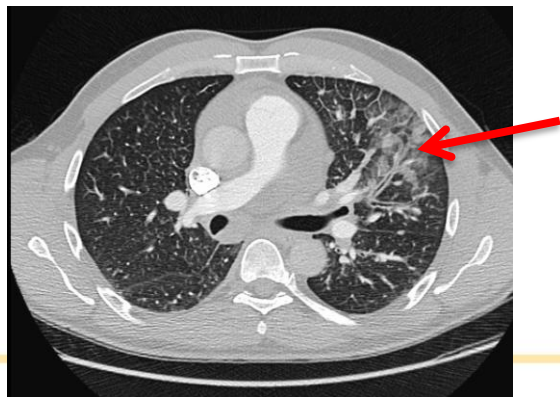
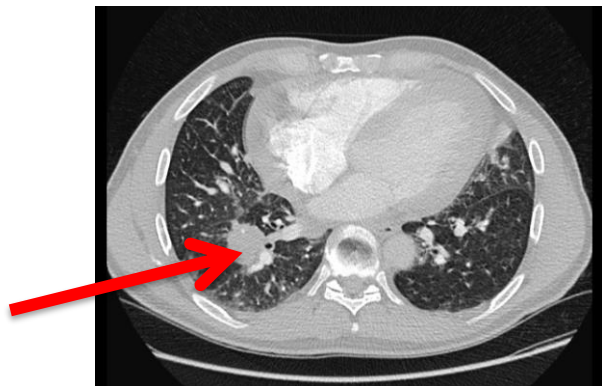


HERR X (GEB 1964, MATHELEHRER)

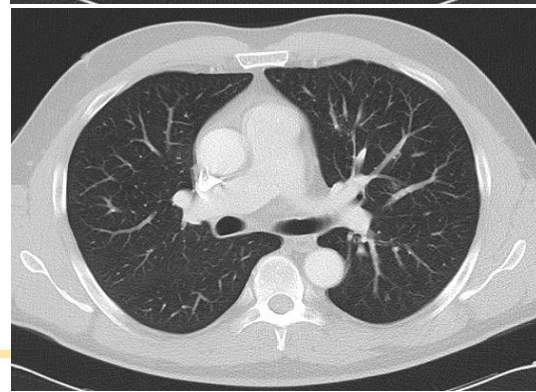
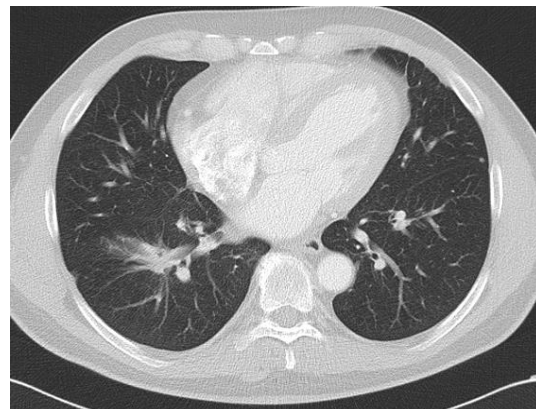
- 2013 Metastasiertes NSCLC, Cisplatin/Pemetrexed
- 10/2014 – der Tumor wächst wieder (wie zu erwarten...)
- Diagnose einer ALK-Translokation (die kennen wir erst seit 2009)
- Wir haben völlig neue Behandlungsmöglichkeiten (zielgerichtete Therapie)
- Seit 2014 Therapie mit verschiedenen neuen Medikamenten (> 4.5 Jahre)
- 2019 Stabile Remission, Bestrahlung von 45 ZNS Metastasen, arbeitet als weiter als Mathelehrer und kommt gerne mit dem Fahrrad.

CT - BILDER

10/2014



03/2019



EINE NEUE (KLEINE) PATIENTENGRUPPE

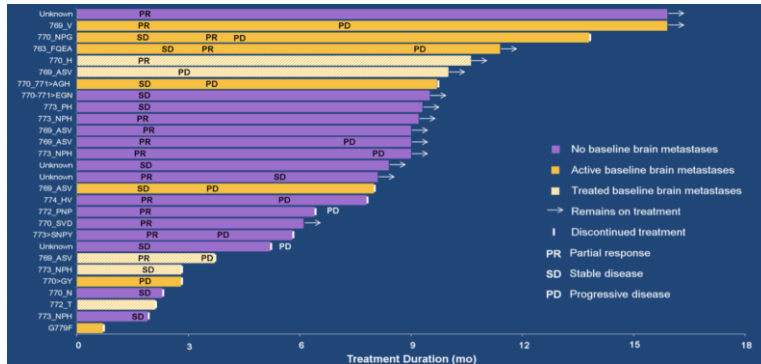


WIE WIRD ES SEIN? WO GEHT ES HIN?

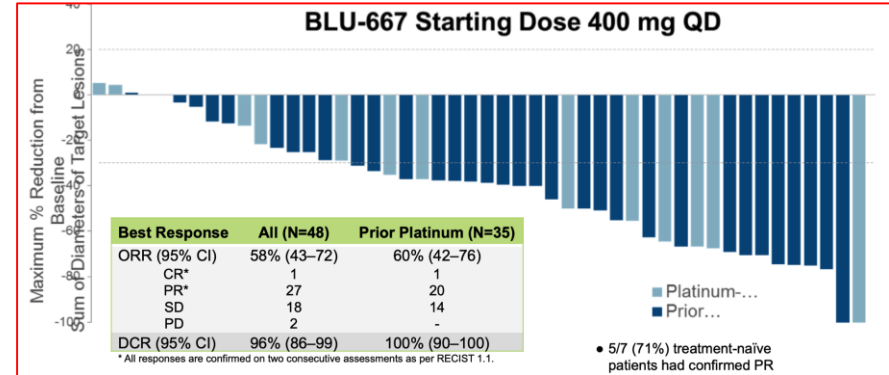
- Sinnvolle Sequenzierung
- Behandlung der Resistenz
- Rolle der Liquid Biopsy
- Neue Gebiete!

DIE TORTE WIRD KLEINER!

TAK – 788 bei EGFR Exon 20



BLU – 667 bei RET Translokation



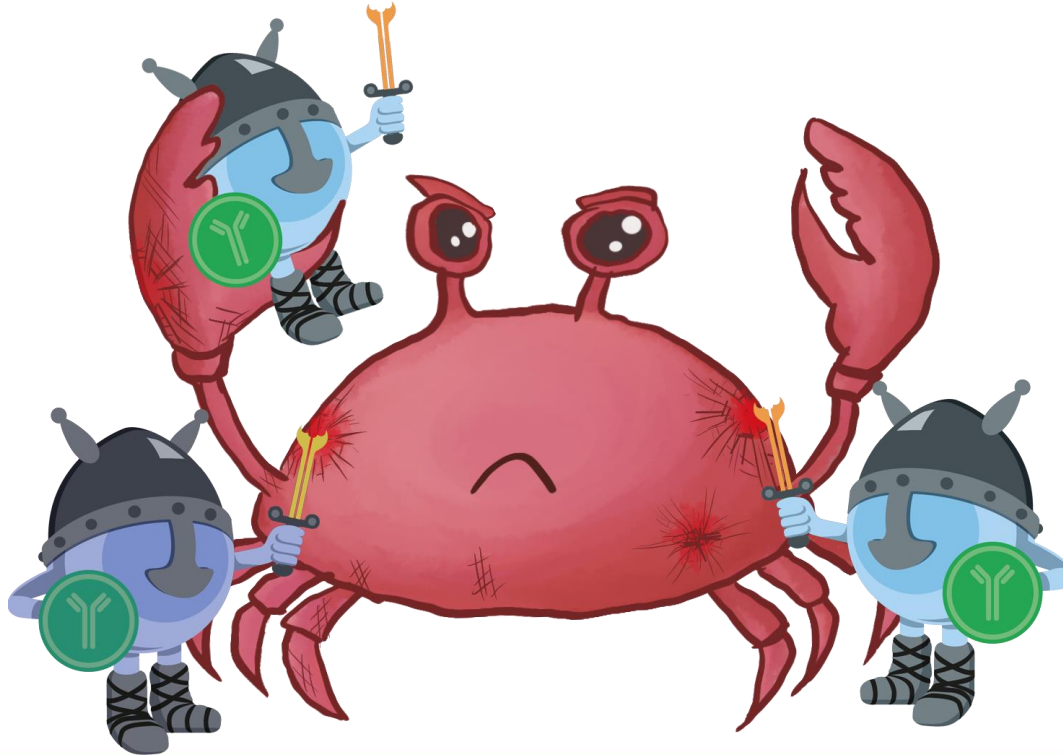
Met Exon 14 Skipping Mutations (Häufigkeit 3%)

- Tepotinib
- Capmatinib (Jürgen Wolff, ASCO 2019)

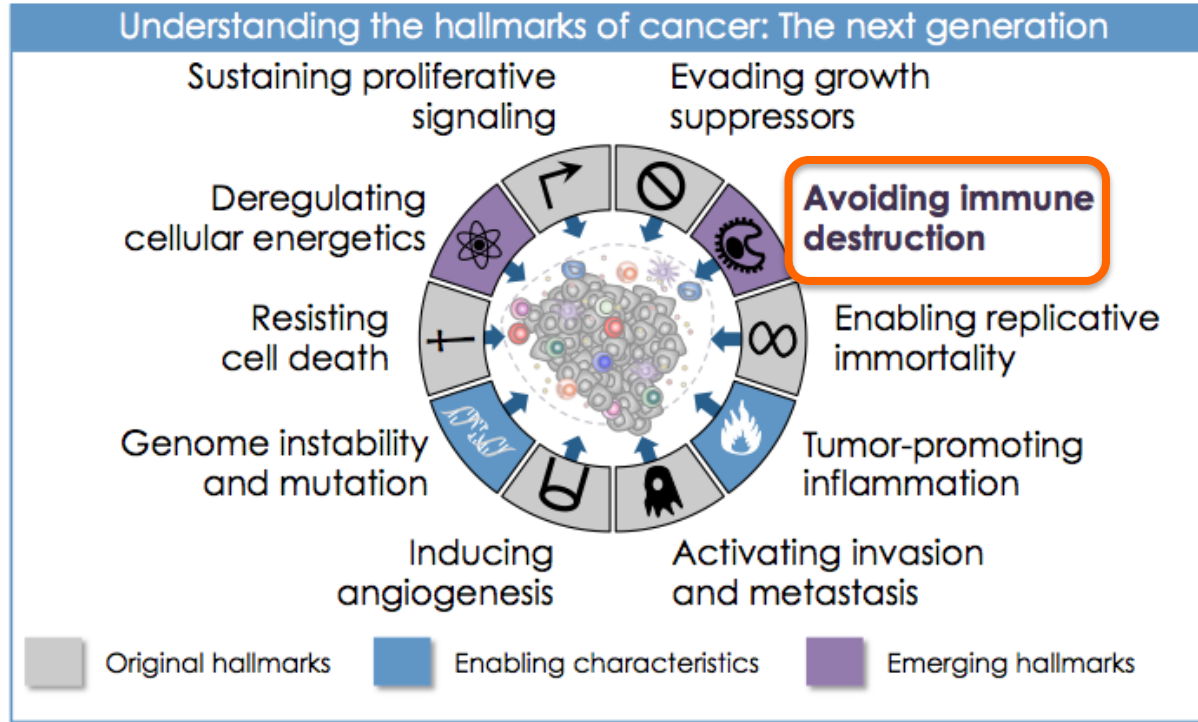
WAS MACHEN WIR MIT DEN ANDEREN PATIENTEN ?

Ein neues Konzept!

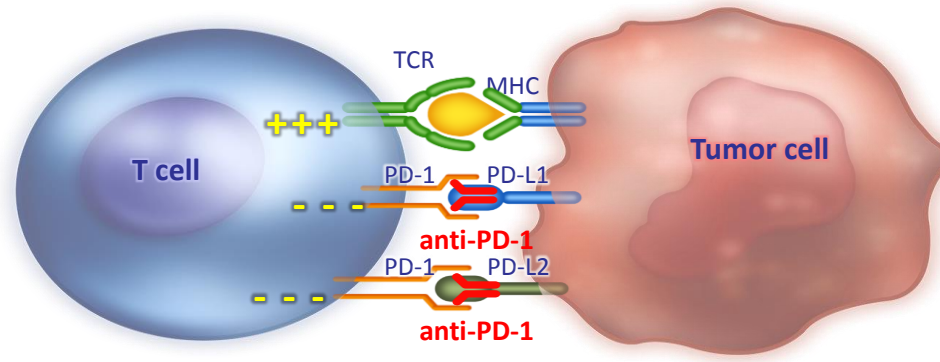
3. KAPITEL – DER KREBS ÖFFNET DIE SCHEREN IMMUNTHERAPIE



“ABWEHR DER IMMUNREAKTION” PRINZIP DES TUMORWACHSTUMS



Wirkmechanismus (Das Öffnen der Scheren!)



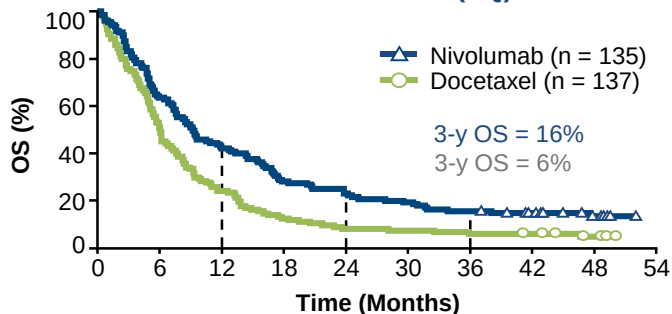
PD-1 Blockade

IMMUNTHERAPIE BEIM LUNGENKARZINOM – EINE FASZINIERENDE REISE!

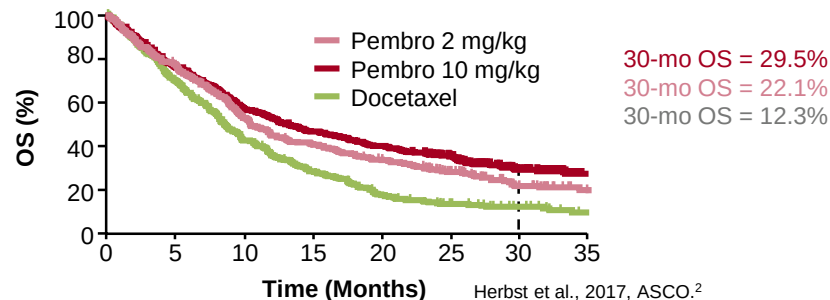
- Die Vergangenheit: Immuntherapie beim vorbehandelten Lungenkarzinom (2015!)

IMMUNONKOLOGIE ZWEITLINIEN STUDIEN

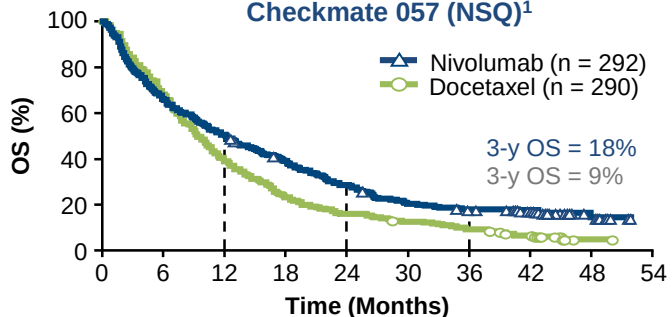
Checkmate 017 (SQ)¹



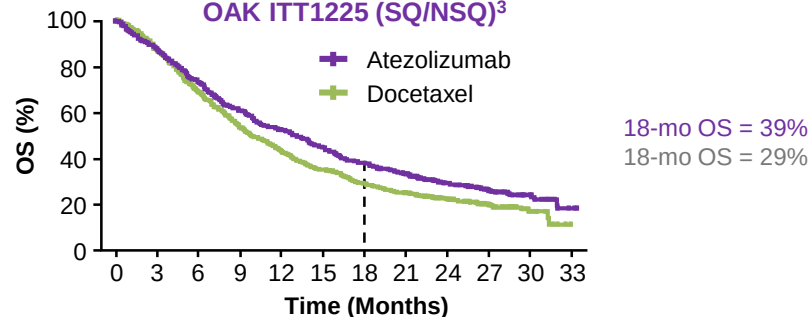
KEYNOTE-010 (SQ/NSQ; $\geq 1\%$ PD-L1)²



Checkmate 057 (NSQ)¹



OAK ITT1225 (SQ/NSQ)³

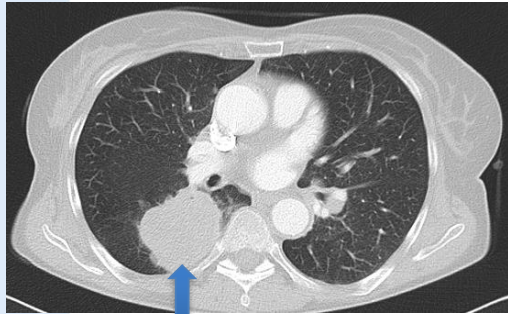


Fehrenbacher et al., 2018, J Thorac Oncol.³

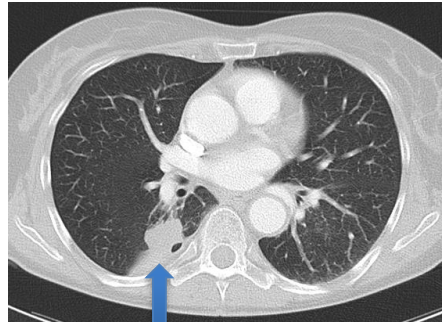
RELEVANZ FÜR PATIENTEN REMISSION ÜBER JAHRE!

65 jährige Patientin, metastasiertes NSCLC, mäßige Stabilisierung unter Cis/Pem und Docetaxel/Nintedanib, letztendlich Progress 12/16

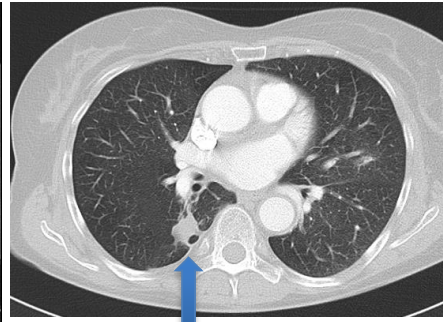
Eine Rückbildung und Stabilisierung, die wir mit Chemotherapie niemals gesehen haben!



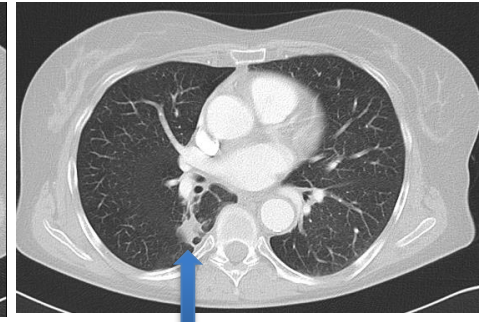
04.01.17



18.05.17



April 2018



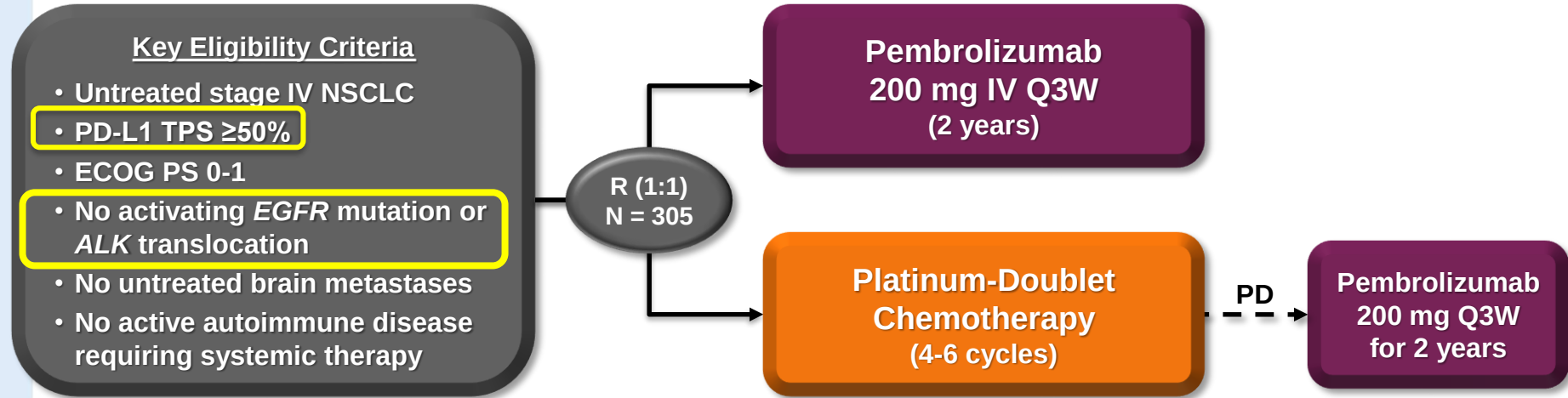
März 2019

IMMUNTHERAPIE BEIM LUNGENKARZINOM – EINE FASZINIERENDE REISE!

- Die Vergangenheit: Immuntherapie beim vorbehandelten Lungenkarzinom (2015!)
- Die Gegenwart: Immuntherapie als Erstlinientherapie des Lungenkarzinoms
 - Monotherapie bei selektionierten Patienten (PD-L1 Expression als Biomarker)
 - Kombinationstherapie bei nicht selektionierten Patienten

RANDOMISIERTE PRÜFUNG

KEYNOTE - 24 STUDIE



Key End Points

Primary: PFS (RECIST v1.1 per blinded, independent central review)

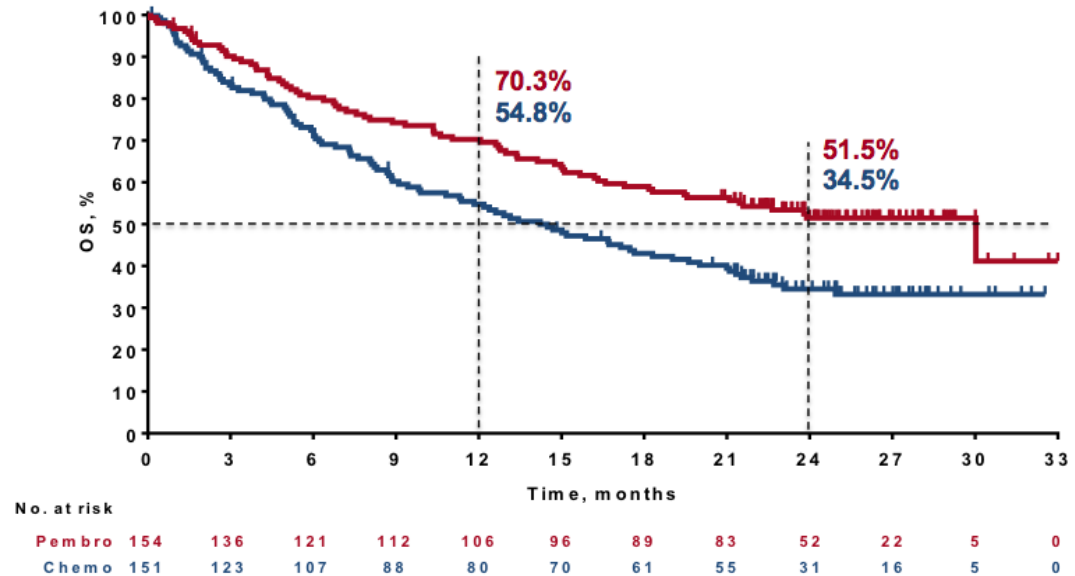
Secondary: OS, ORR, safety

Exploratory: DOR, Quality of life

KEYNOTE 24 (PD-L1 $\geq$ 50%) ERGEBNISSE

Signifikante Verbesserung:

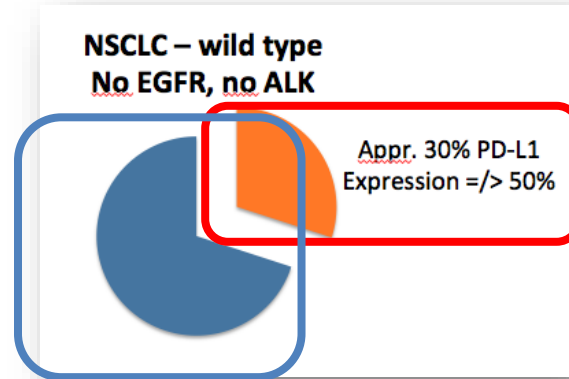
- Ansprechen (45 vs 28%)
- PFS (10.3 vs 6.0 M, HR 0.5)
- Überlebenszeit
- Lebensqualität
- Verträglichkeit



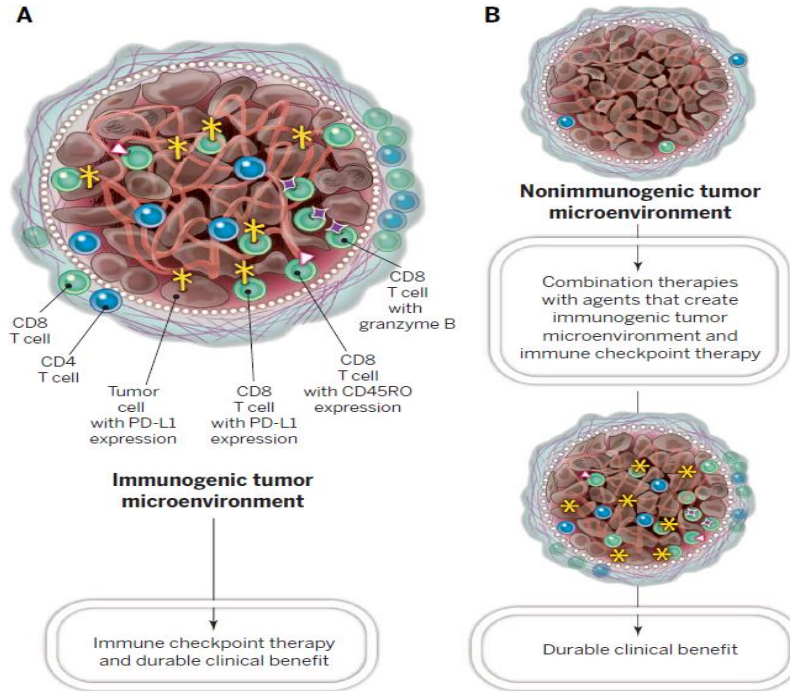
Mediane Überlebenszeit: 30 Monate vs 14.2 Monate
(HR 0.63, $p=0.002$)

MONOTHERAPIE ALS ERSTLINIENTHERAPIE IDENTIFIKATION EINER NEUEN PATIENTENGRUPPE!

Was machen wir mit den anderen
Patienten?
Immuntherapie bei unselektionierten
Patienten?



„HEATING“ DURCH KOMBINATION



Voraussetzung für
Wirksamkeit der
Immuntherapie:

- Immunogener Tumor
- Immunogenes Environment

Option für nicht immunogene
Tumoren (Heating):

- Kombinationen
- IO-IO
- IO-CT
- IO-TT
- IO-RT

NON SQUAMOUS & SQUAMOUS CELL NSCLC

THE RACE OF 2018...

Trial	Patients	PFS	OS
KN 407 (Pembro/Carb/Pac or nab-Pac vs Carb/Pac or nab-Pac)	559	6.4 vs 4.8 m HR 0.56, P<0.001	15.9 vs 11.3 HR 0.64, p=0.0008
IMpower 131 (Atezo/Carb/nab-Pac vs Carb/nab-Pac)	684	6.3 vs 5.6 m HR 0.71, p=0.001	14.0 vs 13.9 HR 0.96, p=0.69
KN 189 (Pembro/Cis or Carb/Pem vs Cis or Carb/Pem)	616	5.6 vs 4.9 m HR 0.52, p<0.00001	Nr vs 11.3 m HR 0.49, p<0.00001
IMpower 132 (Atezo/Cis or Carb/Pem vs Cis or Carb/Pem)	578	7.6 vs 5.2 m HR 0.6, p<0.0001	18.1 vs 13.6 m HR 0.81, p=0.0797
IMpower 130 (Atezo/Carbo/nab-Pac vs Carbo/nab/Pac)	723	7.0 vs 5.5 m HR 0.64, P<0.0001	18.6 vs 13.9 m HR 0.79, P=0.033
IMpower 150 Atezo/Bev/Carb/Pac vs Bev/Carb/Pac	800	8.3 vs 6.8 m HR 0.59, p<0.0001	19.2 vs 14.7 m HR 0.78, p=0.016

IMMUNTHERAPIE BEIM LUNGENKARZINOM – WIE WIRD ES SEIN? WO GEHT ES HIN?

- Immuntherapie beim nicht metastasierten Lungenkarzinom
 - Stadium III
 - Neoadjuvante Therapie
- Andere thorakale Tumorentitäten (SCLC, Pleuramesotheliom)
- Verständnis der Resistenz

Ein kleiner Appetizer: NADIM Trial (ASCO 2019)

None of them with drew from the study preoperatively due to PD or toxicity.

Forty-one surgeries had been performed (90% lobectomy - 10% pneumonectomy) and all tumours were deemed resectable (100% were R0).

No intraoperative complications were documented and there was no post-operative mortality.

Down-staging was seen in 93% (95%CI 81-100%) of cases.

Clínical response by RECIST criteria after Neoadjuvant treatment (ITT) N=46.	
Complete Response (CR)	3 (6,5%) (95%IC 0-16%)
Partial Response (PR)	33 (72%) (95%IC 56-85%)
Stable Disease (SD)	8 (17,5%)

Pathological response after Neoadjuvant treatment N=41		
	N (%)	95% IC
Major pathological response (MPR)	35 (86,4%)	71-95%
Complete pathological resp. (CPR)	25 (71,4%)	54-87%
Partial response	6 (15%)	-

MPR was defined as <10% and include CPR.

cTNM	Clinical Response	pTNM
T1bN2	CR	T0N0
T4N0	CR	T1aN0
T3N1	CR	T2bN2
T1bN2	PR	T0N0
T4N0	PR	T0N0
T4N1	PR	T0N0
T1bN2	PR	T1aN0
T1bN2	PR	T0N0
T1cN2	PR	T0N0
T3N2	PR	T0N0
T4N0	PR	T1aN0
T4N0	PR	T0N0
T3N2	PR	T2bN0
T2bN2	PR	T1aN0
T4N0	PR	T0N0
T2aN2	PR	T1aN0
T4N0	PR	T0N0
T1cN2	PR	T0N0
T1bN2	PR	T0N0
T1cN2	PR	T0N0
T3N1	PR	T1aN0
T3N2	PR	T0N0

cTNM	Clinical Response	pTNM
T2aN2	PR	T1aN0
T2bN1	PR	T0N0
T3N2	PR	T0N0
T3N2	PR	T0N0
T2aN2	PR	T1aN0
T4N0	PR	T1aN0
T3N2	PR	T0N0
T3N2	PR	T0N0
T1aN2	PR	T1aN0
T1bN2	PR	TisN0
T1aN2	PR	T0N0
T3N2	SD	T2aN1
T1bN2	SD	T0N0
T2aN2	SD	T2aN2
T3N2	SD	T4N2
T1cN2	SD	T0N0
T1bN2	SD	T2aN2
T1bN2	SD	T1aN0
T4N0	SD	T0N0
T2bN2	PR	T0N0
-	-	-

AUCH NACH 20 JAHREN IST KEIN ENDE ABZUSEHEN...



DANKE AN JANA SONNEK UND TILL OLCHERS FÜR
DIE TOLLE GRAPHISCHE UNTERSTÜTZUNG!