



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Stellenwert der Strahlentherapie bei der Entwicklung onkologischer
Medikamente – Eine Analyse aller US-Zulassungen der Jahre 2010
bis 2017**

Autor: Leonie Viktoria Rabe
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. D. Bürgy

Die Strahlentherapie ist ein etablierter Bestandteil der heutigen Tumorbehandlung sowohl in palliativen als auch in kurativen Behandlungssituationen. Fortlaufend erweitern neuartige Medikamente das Spektrum der modernen onkologischen Therapie. Für mehrere Indikationen konnte bereits nachgewiesen werden, dass die Kombination von systemischen Therapeutika mit einer Bestrahlung die lokale Kontrolle, das progressionsfreie Überleben und in einigen Fällen das Gesamtüberleben von Patienten mit Tumorerkrankungen verbessern kann. Diese Kombination kann neben erwünschten Wirkungen, wie der Steigerung der synergistischen immunogenen Anti-Tumor-Reaktion, jedoch auch zu schwerwiegenden unerwünschten Wechselwirkungen im Sinne einer erhöhten Toxizität führen. Im Allgemeinen kann die kombinierte Anwendung einer medikamentösen Therapie mit einer Bestrahlung risikoarm sein, insofern sich ihre Sicherheit durch langjährige Erfahrung in der klinischen Praxis gezeigt hat oder in Studien nachgewiesen wurde. Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) schreibt im Zulassungsprozess von neuartigen Medikamenten eine Testung der Verträglichkeit mit einer Bestrahlung nicht vor.

Es mangelt an systematischen Daten zur Testung von Strahlentherapie in Studien mit Medikamenten, die kürzlich von der FDA zur Behandlung von Krebserkrankungen zugelassen wurden. Diesen Mangel aufgreifend wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Datenbankanalyse von ClinicalTrials.gov durchgeführt. Zunächst wurden alle Medikamente identifiziert, die zwischen 2010 und 2017 eine FDA-Erstzulassung für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren bei Erwachsenen erhalten haben. Studien zu diesen Medikamenten wurden aus dem ClinicalTrials.gov-Register extrahiert und hinsichtlich einer kombinierten Bestrahlung, ihres Sponsorings, ihres Studienzeitpunktes und ihrer Patientenrekrutierung in Bezug zur Medikamentenzulassung untersucht. Von den 42 eingeschlossenen Medikamenten wurde keines initial in Kombination mit einer Bestrahlung zugelassen und nur ein Medikament – Durvalumab – erhielt eine Zulassungserweiterung nach der Erstzulassung, die eine sequenzielle Bestrahlung erlaubt. Es wurden insgesamt 4254 Studien zu den eingeschlossenen Medikamenten analysiert. Hiervon hatten 2919 Studien (68,6 %) Sponsoren aus der Industrie. Eine Strahlentherapie wurde in 350 Studien (8,2 %) sequenziell oder gleichzeitig mit der Medikamentengabe getestet. Medikamenten-Strahlentherapie-Studien wurden seltener von der Industrie gesponsert ($p < 0,001$) und fanden häufiger erst nach der Zulassung des Medikaments statt ($p < 0,001$) als reine Medikamentenstudien. Nur 75 Medikamenten-Strahlentherapie-Studien wurden vor der FDA-Erstzulassung des Medikaments begonnen. Soweit anhand der auf ClinicalTrials.gov aufgeführten Studien nachvollziehbar, war zum Zulassungszeitpunkt bei mehr als der Hälfte der Arzneimittel ($n = 22$; 52,4 %) noch kein Patient mit einer Medikamenten-Strahlentherapie-Kombination in einer registrierten Studie behandelt worden. Für 92,9 % ($n = 39$) der Medikamente waren zum Zeitpunkt der Zulassung keine Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit einer Kombination mit Bestrahlung öffentlich verfügbar.

Kombinationen von Strahlentherapie und neuartigen medikamentösen Tumortherapien werden bei steigenden Inzidenzen von Tumorerkrankungen auch in Zukunft von klinischer Relevanz sein. Ihre frühzeitige Testung im kontrollierten Studiensetting kann die Transparenz hinsichtlich Wirksamkeit und Toxizität steigern und somit nicht nur Kliniker in der Nutzen-Risiko-Abwägung einer Kombinationstherapie unterstützen, sondern auch Patienten vor unbekanntem Wechselwirkungen schützen. Letztlich könnten neben einer finanziellen Förderung und regulatorischen Vorgaben insbesondere auch konkretere Leitfäden zur Durchführung dazu beitragen, dass die Quantität und der Umfang von Medikamenten-Strahlentherapie-Studien in frühen Phasen der Medikamentenentwicklung

steigen. Neben einem geeigneten Patientenkollektiv sollten zukünftig außerdem die optimale Zeitabfolge von Medikamentengabe und Bestrahlung und im Rahmen dessen die optimale Dosierung und Fraktionierung der Bestrahlung weiter evaluiert werden, um eine maximale synergistische Wirkung und gleichzeitig minimale Toxizität zu erzielen.