Das Leber- und Gallengangskarzinom: Systemische Therapien und Überlebenszeiten

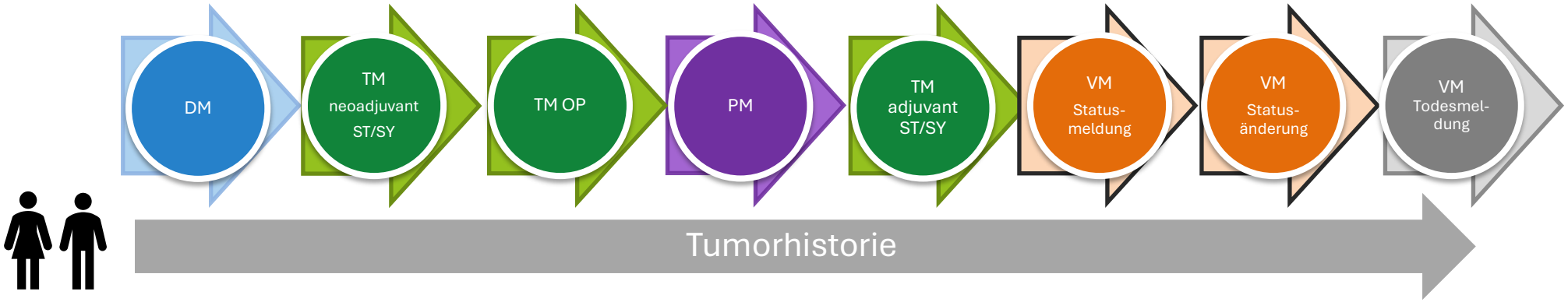
- Analysen anhand der Daten des Klinischen Krebsregisters Niedersachsen -

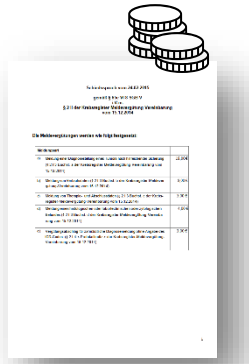
Mike Klora

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Klinische Krebsregistrierung in Niedersachsen

- **Meldepflicht** für onkologisch tätige Ärzt*innen, im Krankenhaus Chefärzt*innen
- Tumorhistorie (strukturiert durch oBDS – einheitlicher onkologischer Basisdatensatz)
- Meldeamtsdaten (Umzüge, Tod)
- Todesbescheinigungen





DM = Diagnosemeldung
PM = Pathologiemeldung
TM = Therapiemeldung
VM = Verlaufsmeldung

DKR

ADT

BUNDESEINHEITLICHER ONKOLOGISCHER BASISDATENSATZ

§65c PLATTFORM

AG Daten

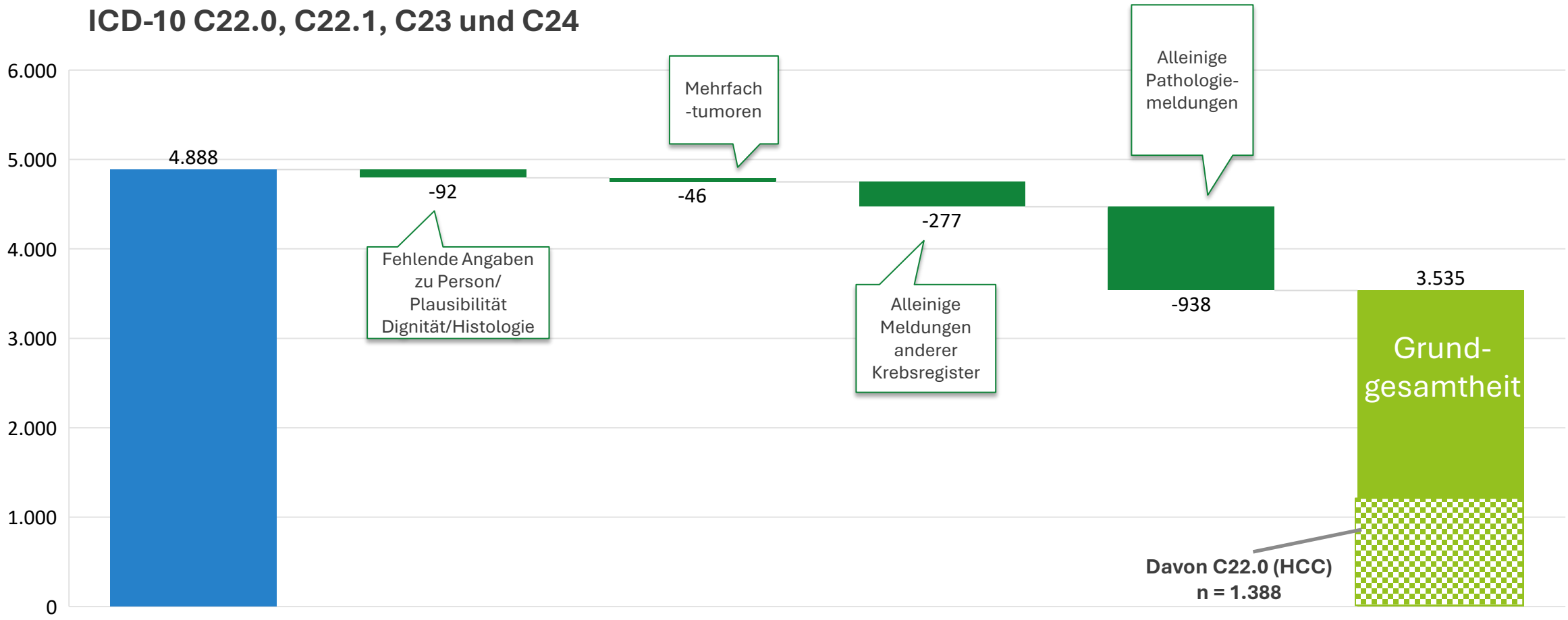
Analysen

Datengrundlage

- Eingeschlossene ICD-Codes: **C22.0, C22.1, C23 und C24**
- Beobachtungszeitraum **01.01.2019** bis **31.03.2023** (Erstdiagnosedatum) **plus mind. 1 Jahr Nachbeobachtung**

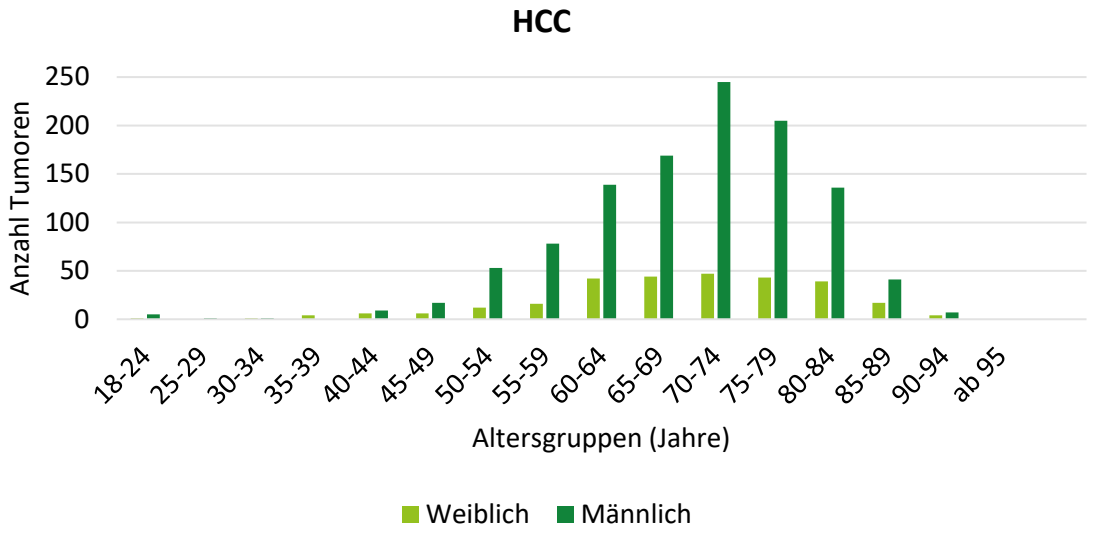
Anzahl betrachteter Tumoren

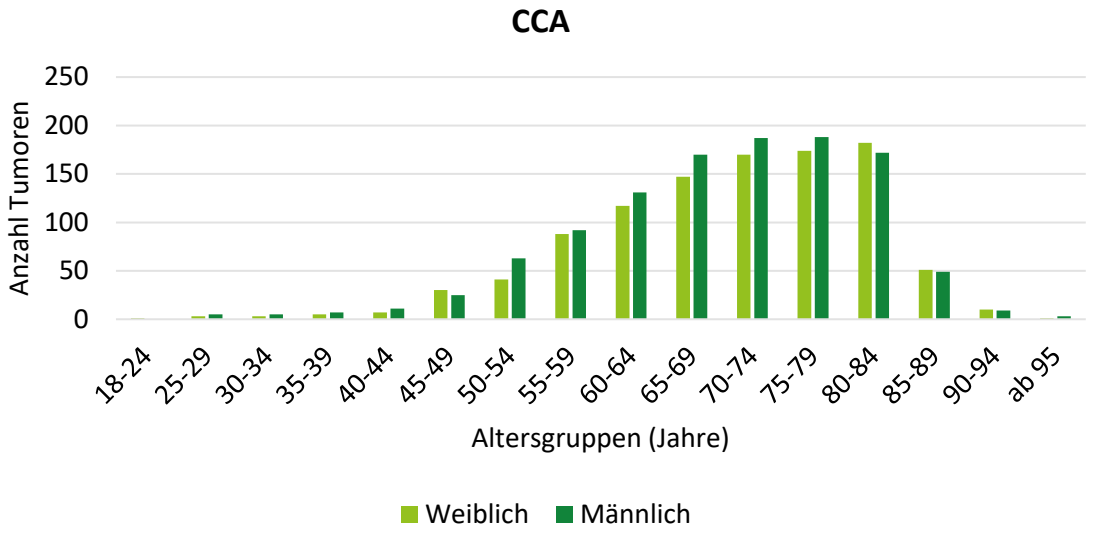
Diagnose zwischen Januar 2019 und März 2023



Alter bei Diagnose

Diagnose zwischen Januar 2019 und März 2023; n = 3.535





	Anzahl	Alter (Mean)	Alter (Median)	Median Deutschland[1]
Weiblich	282	69	71	74
Männlich	1.106	70	71	71
Gesamt	**1.388**	**70**	**71**	-

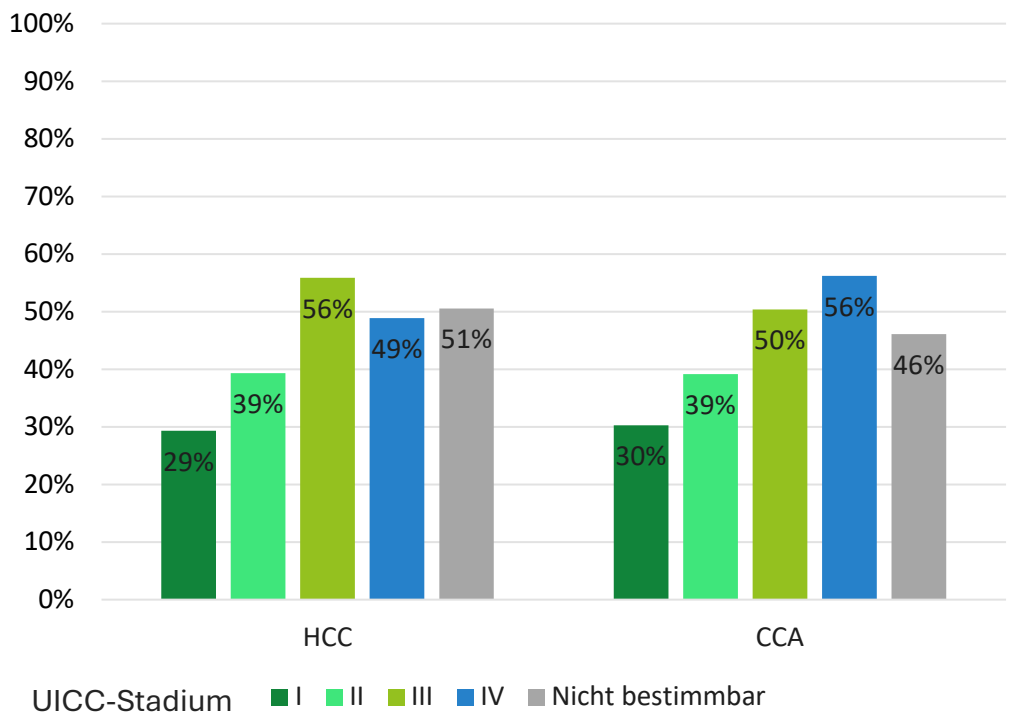
	Anzahl	Alter (Mean)	Alter (Median)	Median Deutschland[1]
Weiblich	1.030	70	72	70
Männlich	1.117	69	71	69
Gesamt	**2.147**	**70**	**71**	-

[1]RKI (2023): „Krebs in Deutschland für 2019/2020“; C22 und C23/24

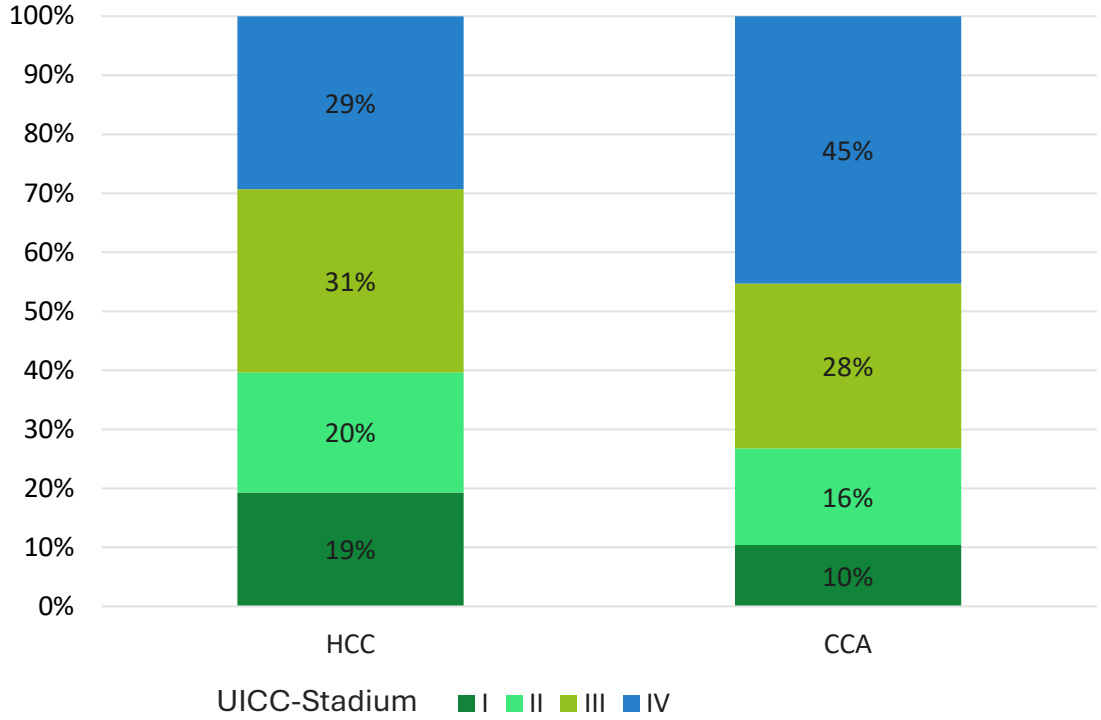
Systemische Therapie
UICC-Stadien

Diagnose zwischen Januar 2019 und März 2023, Behandlung bis März 2024

Anteil der Tumoren mit einer systemischen Therapie nach Stadien (n = 3.535 Tumoren)



Systemische Therapie nach bestimmbaren Stadien (n = 798 Tumoren)



Primäre systemische Therapie

Diagnose zwischen Januar 2019 und März 2023, Behandlung bis März 2024

Substanzen/Substanzkombinationen ≥ 1% (Therapiebeginn am selben Tag)

HCC (n = 535 Tumoren)

Substanzen	Anteil
Atezolizumab, Bevacizumab	37,8%
Doxorubicin	20,2%
Lenvatinib	13,8%
Sorafenib	7,7%
Atezolizumab	3,6%
Nivolumab	3,6%
Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin (TAC)	1,7%
Cisplatin, Gemcitabin	1,3%
Bevacizumab	1,1%
Durvalumab, Tremelimumab	1,1%
Pembrolizumab	1,1%

CCA (n = 916 Tumoren)

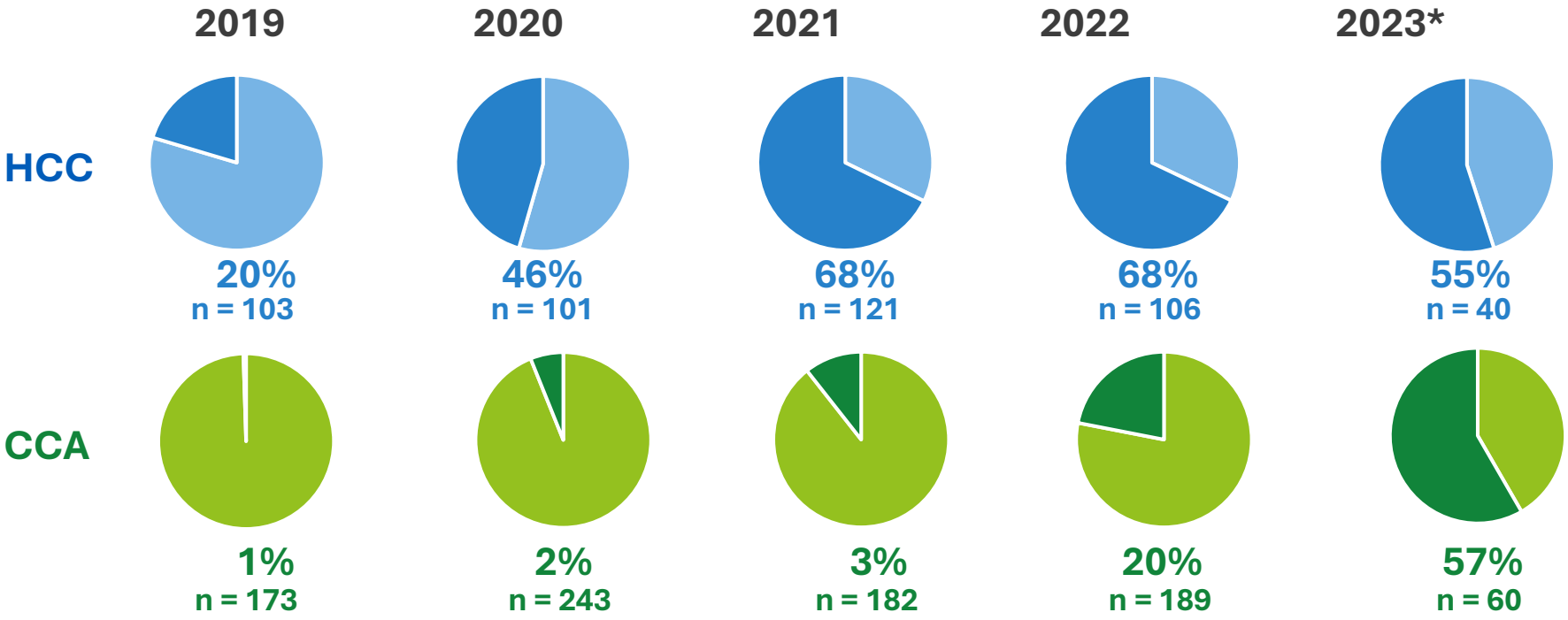
Substanzen	Anteil
Cisplatin, Gemcitabin	40,8%
Capecitabin	23,0%
Gemcitabin	8,7%
Cisplatin, Durvalumab, Gemcitabin	4,6%
Carboplatin, Gemcitabin	3,2%
Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin (Folfirinox)	2,8%
Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin	2,8%
Gemcitabin, Oxaliplatin	2,4%
Capecitabin, Gemcitabin	1,4%
Durvalumab, Tremelimumab	1,0%

Systemische Therapie Checkpoint-Inhibitoren

Diagnose zwischen Januar 2019 und März 2023, Therapiebeginn bis ein Jahr nach Diagnose

n = 1.318 Tumoren mit systemischer Therapie und Angabe von Substanznamen

Anteil mit Verordnung von PD-1-, PDL-1- oder CTLA-4-Inhibitor nach Diagnosejahr



Anteil Substanz an allen Checkpoint-Inhibitoren

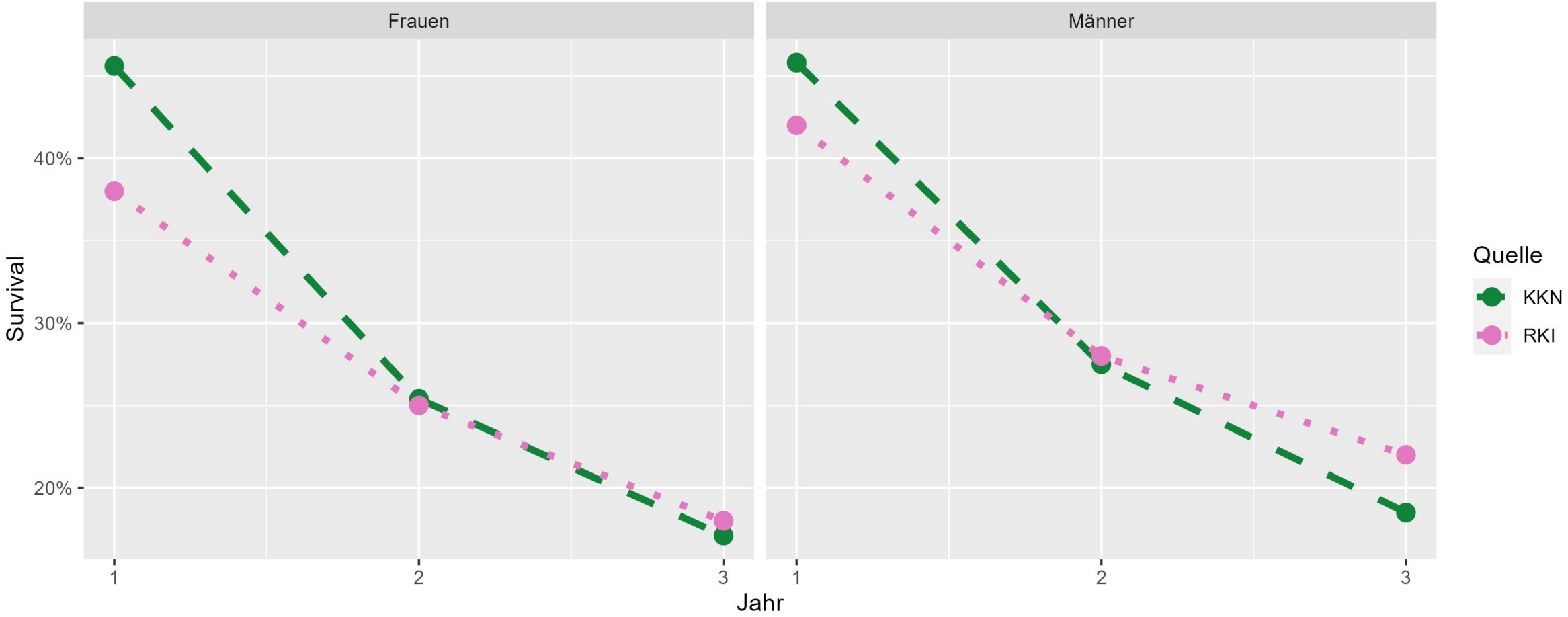
Atezolizumab	79,1%
Nivolumab	8,5%
Durvalumab	4,7%
Pembrolizumab	3,9%
Tremelimumab	3,9%

Durvalumab	78,7%
Tremelimumab	9,6%
Atezolizumab	4,3%
Nivolumab	3,2%
Pembrolizumab	3,2%
Ipilimumab	1,1%

* **Rückgang HCC 2023:** Von einer großen Meldestellen 2023 deutlich weniger Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren gemeldet

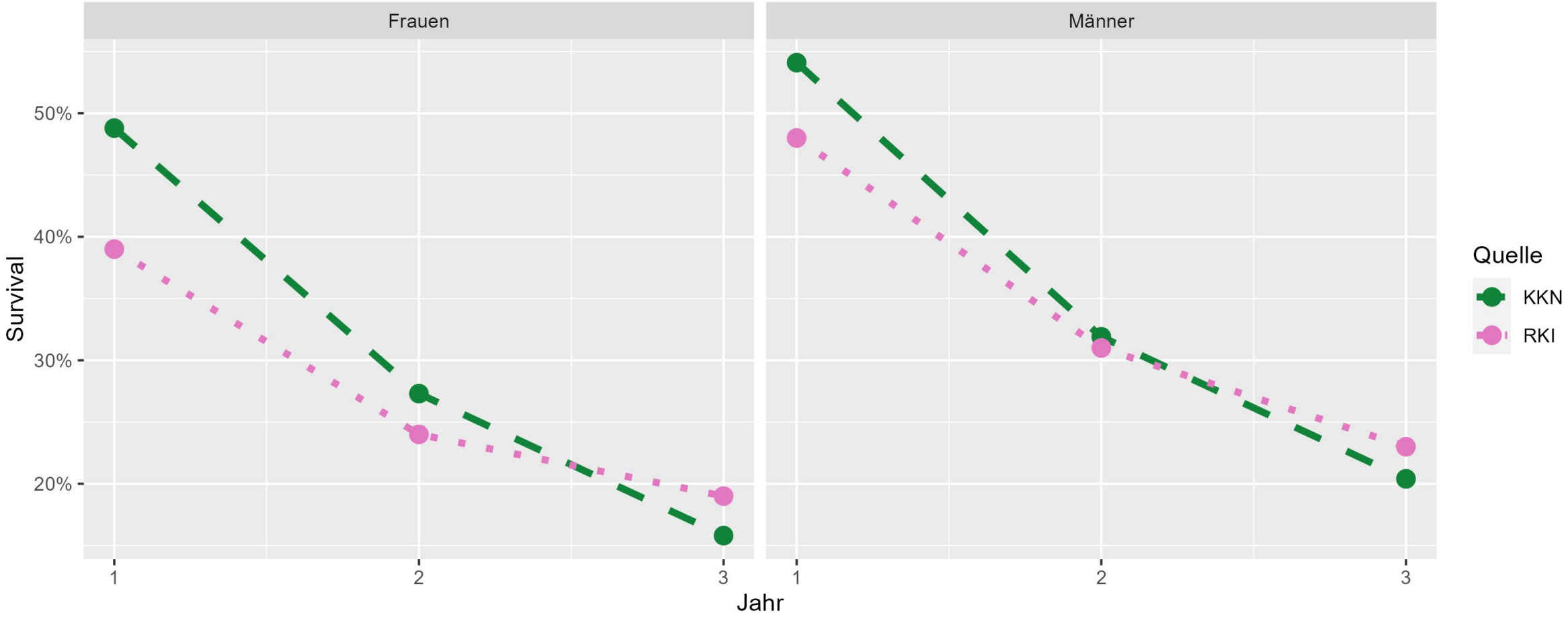
Absolutes Überleben - HCC

Vergleich Deutschland (RKI) vs Niedersachsen (KKN)



Absolutes Überleben - CCA

Vergleich Deutschland (RKI) vs Niedersachsen (KKN)



CCA: CT + Placebo vs CT + Durvalumab

TOPAZ-1-Studie[1]

- Protokoll: Placebo oder Durvalumab (1500mg, Tag 1) plus Gemcitabine und Cisplatin (1000mg/m^2 resp. 5mg/m^2; Tag 1 & 8) im 21-Tage-Zyklus, bis zu acht Zyklen. Monotherapie Placebo oder Durvalumab alle vier Wochen bis Stopp.
- Design: Phase III, Doppelblindstudie
- Population: Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Adenokarzinom der intra- und extrahepatischen Gallengänge oder Gallenblase, ECOG 0-1.
- Median follow-up: Placebo 15,9 Monate, Durvalumab 16,8 Monate
- Absolutes Überleben 12 Monate: 48,0% vs 54,1%
- Absolutes Überleben 18 Monate: 25,6% vs 35,1%
- Median Überleben: 11,5 Monate vs 12,8 Monate (Gem. u. Cisplatin vs. + Durvalumab)
- Hazard ratio Versterben ~1,35 (nach 6 Monaten)

KKN-Daten:
10,9 Monate vs ???

Unterschied KKN: Gesamte Versorgungsrealität - Keine Begrenzung auf UICC-Stadium oder Allgemeinzustand

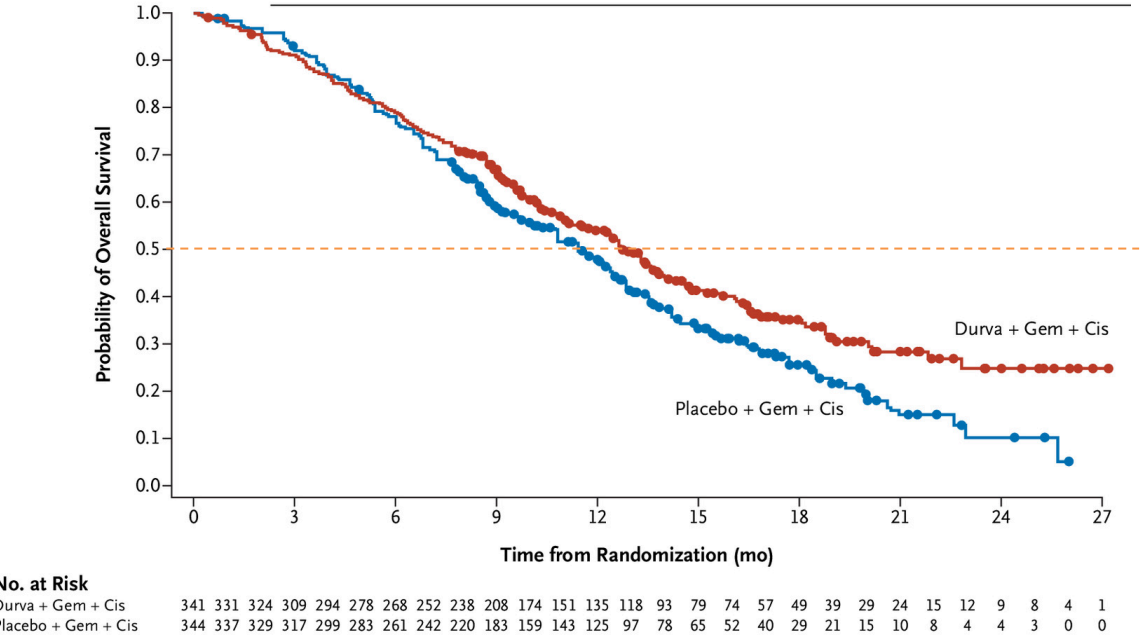
[1] Oh et al: „Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer“. *NEJM Evidence* 1, Nr. 8 (26. Juli 2022). https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015.

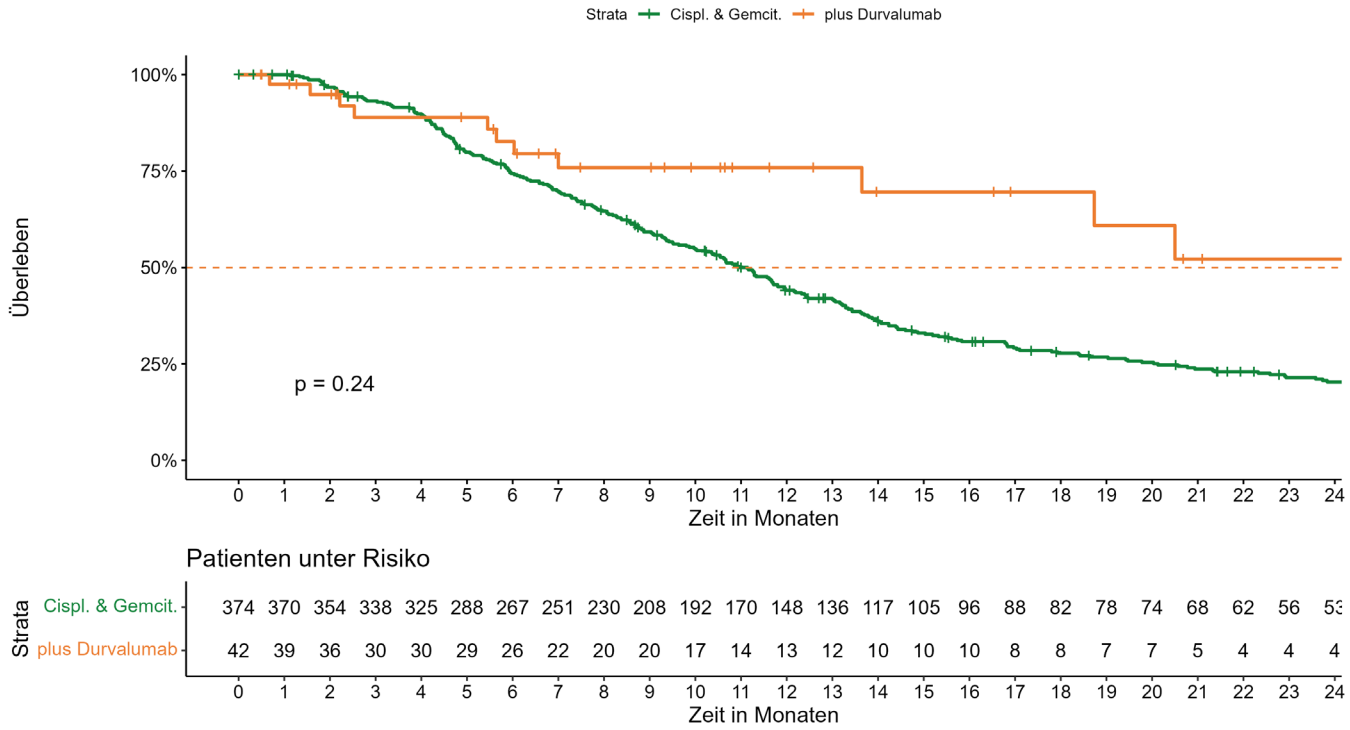
CCA: CT + Placebo vs CT + Durvalumab

Item	Cisplatin & Gemcitabin	Cisplatin & Gemcitabin + Durvalumab
Anzahl Personen	374	42
Alter (Median [IQR])	**67 [60.08, 73.90]**	**64 [57.90, 73.17]**
Geschlecht (%)		
Männlich	196 (52.4)	21 (50.0)
Weiblich	178 (47.6)	21 (50.0)
UICC-Stadium (%)		
I	11 (2.9)	0 (0.0)
II	12 (3.2)	5 (11.9)
III	25 (6.7)	3 (7.1)
IV	127 (34.0)	10 (23.8)
Nicht bestimmt	199 (53.2)	24 (57.1)
Histogruppe (%)		
Adenokarzinome	307 (94.2)	34 (97.1)
Andere Neoplasien	19 (5.8)	1 (2.9)

Überlebenszeitkurven

Cisplatin & Gemcitabin vs Cisplatin, Gemcitabin + Durvalumab





CCA – Studie: Cox-Regression Versterben

Charakteristik	HR[1]	95% KI[1]	p-value
Treatment			
+ Durvalumab	—	—	
Cisplatin & Gemcitabin	2.06	1.01, 4.21	0.046
Alter	1.01	1.00, 1.02	0.151
Geschlecht			
Männlich	—	—	
Weiblich	1.17	0.92, 1.49	0.207
UICC-Stadium			
I	—	—	
II	1.65	0.61, 4.48	0.328
III	1.73	0.68, 4.41	0.252
IV	2.75	1.22, 6.17	0.015
Nicht bestimmt	2.40	1.07, 5.39	0.033
Histologiegruppe			
Adenokarzinome	—	—	
Andere Neoplasien	1.22	0.73, 2.03	0.454

[1] HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassung

- Daten klinischer Krebsregister mit großen Grundgesamtheiten zu Fragen der Versorgungsrealität
- Verbesserung der Datenqualität über die Jahre (ECOG)
- Deutlicher Anstieg der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren in den letzten 3 Jahren
- Überlebenszeitanalysen mit den KKN-Daten zeigen in die gleiche Richtung wie Studien. Hier ist jedoch die transparente Berücksichtigung der Limitationen wichtig

Referent

Klora, Mike

Klinisches Krebsregister Niedersachsen | KKN

Sutelstraße 2
30659 Hannover
0511 277897-50
m.klora@kk-n.de

www.kk-n.de

HCC: Sorafenib vs Atezolizumab plus Bevacizumab

IMbrave150-Studie[1,2]

- Protokoll: Sorafenib (400mg) 2/Tag (n=165) vs Atezoliumab (1.200mg) plus Bevacizumab (15mg/kg) alle 3 Wochen (n=366)
- Design: Phase III, open-label RCT
- Population: Patienten mit nicht-resezierbarem HCC (keine vorherige SY), Alter 18+, ECOG 0 oder 1, Child-Pugh C
- Median follow-up: 15,6 Monate
- Absolutes Überleben 12 Monate: 52% vs 67%
- Absolutes Überleben 18 Monate: 40% vs 56%
- Median Überleben: 13,4 Monate vs 19,2 Monate (Sorafenib vs. Ate. + Beva.)
- Hazard ratio Versterben ~1.52

  (median Überleben nach median follow-up Zeit)

KKN-Daten:
3,8 Monate vs 12,7 Monate

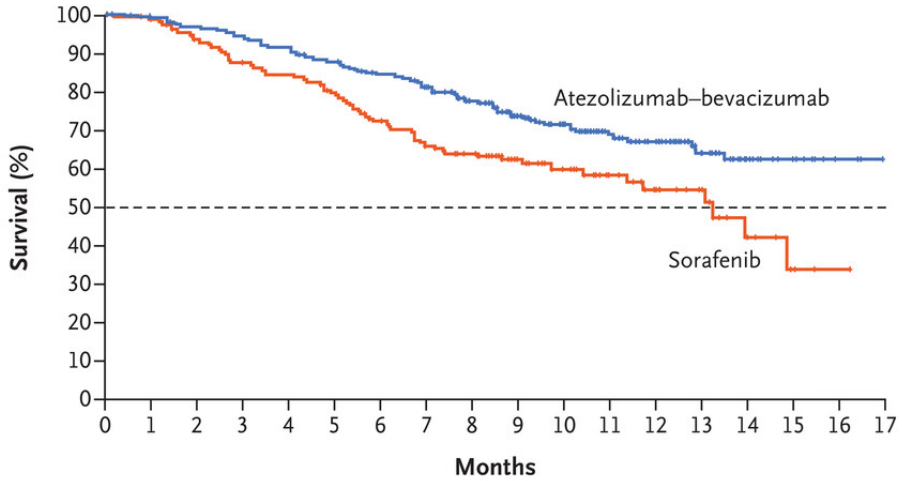
Ergebnisse nicht vergleichbar:
- Child-Pugh C nicht in den KKN-Daten
- ECOG: 65% Missings, nicht berücksichtigt
- Anteil Missings abnehmend von 72% in 2019 auf 33 % in 2023
- Pflichtangabe im neuen oBDS-Schema

[1] Finn et al: „Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma“. *New England Journal of Medicine* 382, Nr. 20 (14. Mai 2020): 1894–1905. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745.

[2] Cheng et al: „Updated Efficacy and Safety Data from IMbrave150: Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma“. *Journal of Hepatology* 76, Nr. 4 (April 2022): 862–73. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030.

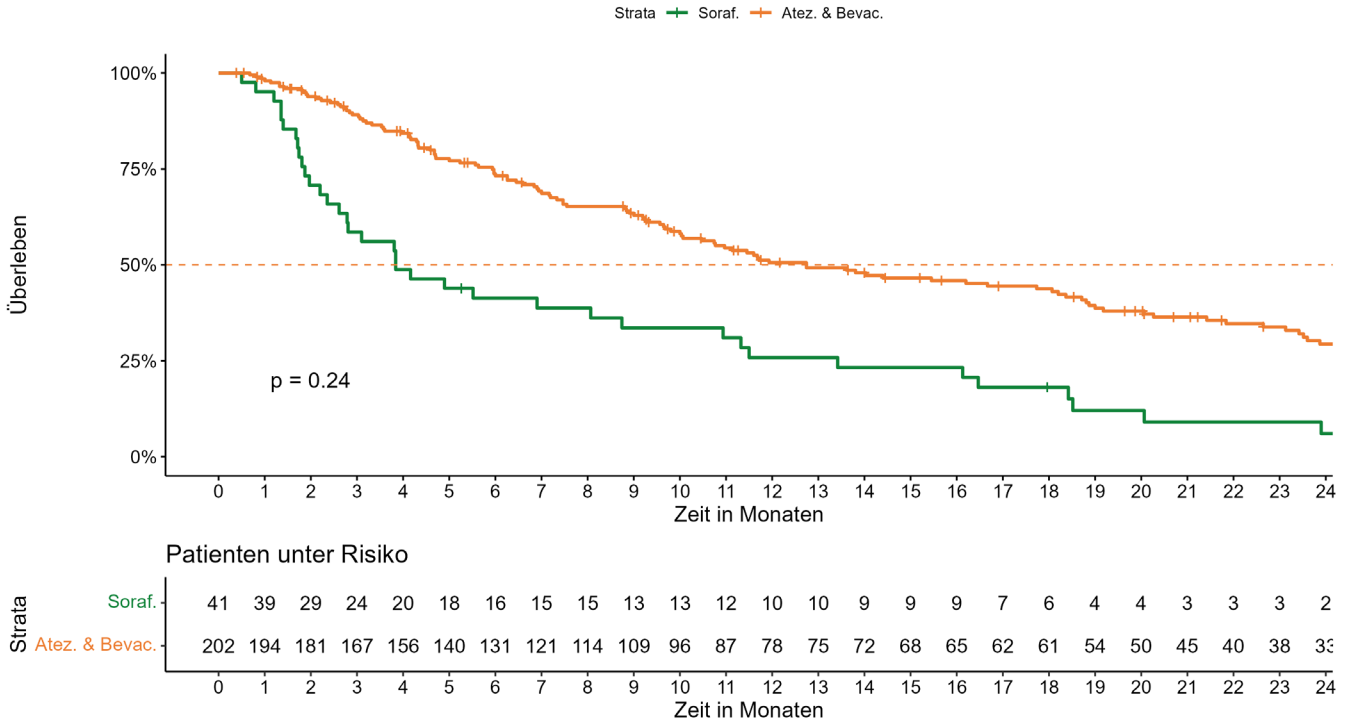
Überlebenszeitkurven

Sorafenib vs Atezolizumab & Bevacizumab



No. at Risk

Atezolizumab–bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE



HCC - Studie: Cox-Regression

Charakteristik	HR[1]	95% KI[1]	p-value
Treatment			
Atezolizumab + Bevacizumab	—	—	
Sorafenib	2.24	1.52, 3.30	<0.001
Alter	1.01	1.00, 1.03	0.090
Geschlecht			
Männlich	—	—	
Weiblich	0.78	0.51, 1.20	0.259
Stadium			
I	—	—	
II	1.70	0.57, 5.09	0.344
III	3.08	1.16, 8.19	0.024
IV	3.82	1.45, 10.0	0.007
Nicht bestimmt	3.67	1.49, 9.08	0.005

[1] *HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall*