

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 5. November 2010 in Würzburg

im Rahmen des 12. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie

„Pharmakogenomik: Bewertung für die Entwicklung und Anwendung von Arzneimitteln“

Frau Dr. Rose / Roche und Mitglied des PMS-Vorstands und Prof. Krömer/Universität Greifswald begrüßten die rund 100 Teilnehmer zu diesem PMS-Satellitensymposium.

Dr. Baumann / Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, erläuterte „Die Bedeutung der Personalisierten Medizin für das Business Model von Big Pharma“. Zunächst stellte er das schwierige Umfeld für die forschenden Pharma-Unternehmen vor, das von stark steigenden F&E-Ausgaben bei stagnierender Zahl erfolgreicher Zulassungen, hohen Risiken (von 10.000 Substanzen schafft nach 10 bis 12 Jahren Entwicklungszeit vielleicht nur eine die Zulassung), massiven Umsatzverlusten durch Patentabläufe in den nächsten 5 Jahren („patent cliff“), Sparmaßnahmen im Arzneimittelbereich in vielen Ländern, höheren Marktzugangshürden und neuen Anforderungen durch die Gesundheitsökonomie geprägt ist. Um diesen Herausforderungen zu begegnen, verfolgen die Firmen im wesentlichen folgende Strategien:

1. Fokussierung auf innovative Medikamente und Therapien oder
2. Diversifizierung durch Einstieg in oder Ausbau von weiteren Geschäftsfeldern wie nicht-verschreibungspflichtige Medikamente (OTC), Impfstoffe, Generika, Biosimilars und Medizinprodukte.

Die erste Strategie machte er am Beispiel der Fa. Roche deutlich, die ihre F&E-Ausgaben stark gesteigert hat und neben kleinen Molekülen (small molecules) insbesondere auf rekombinante Antikörper und Proteine sowie auf RNAi setzt. Dabei spielt die personalisierte Medizin eine große Rolle: Bei allen Roche-Entwicklungsprojekten gehen die Arzneimittel- und Diagnostikaentwicklung vom frühen Stadium an Hand in Hand, und die Anwender werden mit

Seite 1/3

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-
stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

einbezogen. Durch die vorgeschaltete Testung auf Biomarker für die Toxizität und/oder Wirksamkeit vor der Arzneimittelgabe reduziert sich zwar das potentielle Marktvolumen, dafür eröffnen sich bessere Chancen für die Akzeptanz bei Ärzten und Patienten sowie den Kassen durch höhere Wirksamkeit und Sicherheit.

Abschließend stellte Baumann einige Therapien vor, bei denen eine solche Begleitdiagnostik bereits zugelassen bzw. in klinischer Prüfung ist.

Prof. Schwab / Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart präsentierte die „Pharmakogenomik von Tamoxifen“. An Brustkrebs erkranken jährlich über 1 Million Menschen, meist Frauen, und rund 350.000 sterben daran. Ein seit über 30 Jahren vor allem bei postmenopausalen Frauen mit Estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs eingesetztes Medikament ist Tamoxifen. Dies ist ein in über 120 Ländern zugelassener selektiver Estrogenrezeptormodulator (SERM), der an Estrogenrezeptoren bindet und dadurch das Tumorstadium hemmt. Für Tamoxifen konnte in großen Langzeitstudien eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt werden. Es handelt sich bei Tamoxifen aber um ein Prodrug, das u.a. in der Leber mit Hilfe des Enzyms CYP2D6 in den 100mal wirksameren Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird. Problematisch ist, dass CYP2D6 bei 5–10 % der Menschen nicht exprimiert wird (poor metaboliser, PM), und bei 10-15 % in herabgesetzter Weise (intermediate metaboliser, IM), während 60-70 % der europäischen Bevölkerung extensive (normale) Metabolisierer (EM) für CYP2D6 sind.

Schwab zeigte auf, wie bei einer Kohorte von 1325 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen retrospektiv frühere Ergebnisse bestätigt werden konnten, dass Tamoxifen am besten bei EM wirkt, bei PM dagegen am schlechtesten. Dieser Befund gilt aber nur für eine Tamoxifen-Monotherapie, während bei Begleittherapien der Einfluss von CYP2D6 auf die Tamoxifen-Wirksamkeit bisher nicht gezeigt werden konnte. Diese Beobachtung kann neben anderen Gründen eine Erklärung für widersprüchliche publizierte Ergebnisse im Zusammenhang mit CYP2D6 und postmenopausaler Tamoxifen-therapie sein. Derzeit werden Untersuchungen mit weiteren Metaboliten von Tamoxifen durchgeführt. Möglicherweise spielen aber auch Transportproteine eine Rolle. Darüber hinaus können Interaktionen, z.B. mit den SSRI-Antidepressiva Paroxetin und Fluoxetin, die gegen Nebenwirkungen, sog. Hot flashes, des Tamoxifens eingesetzt werden, die Wirksamkeit von Tamoxifen beeinflussen. Daher begrüßte Schwab die kürzlich von der europäischen Zulassungsagentur EMA auf den Weg gebrachten Änderungen der Produktinformationen, die auch Hinweise zu CYP2D6 enthalten sollen. Im Hinblick auf bis zu 25% der europäischen Bevölkerung mit einer

fehlenden oder herabgesetzten CYP2D6-Funktion hält er es für ratsam, einen genetischen Test vor Einleitung einer so langjährigen Therapie mit Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen durchzuführen. Hierfür steht z.B. ein von der FDA zugelassener Chip zur Verfügung, der 33 CYP2D6-Allele erkennt. Künftig erwartet er, dass für die Festlegung einer Krebstherapie sowohl das Genom des Tumors als auch das persönliche Genom eine zunehmende Bedeutung erlangen wird.

Dr. Rubio/ GlaxoSmithKline, Hertfordshire (UK) gab in Englisch einen Überblick über „Pharmacogenetics of neurological diseases“. Grundlage für die sogenannten Genome Wide Association Scans (GWAS) ist die Tatsache, dass genetische Mutationen/Polymorphismen Krankheiten begünstigen oder verursachen können. Durch die großen Fortschritte für die Testung können inzwischen 1 Mio Abweichungen im Erbgut (SNPs) per Chip für 500 US-Dollar ermittelt werden. Anschließend stellte er die jüngsten Entwicklungen bei Alzheimer, Multipler Sklerose (MS) und Parkinson vor: Alzheimer ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung: sie tritt meist im Alter von etwa 70 Jahren auf, schreitet fort und ist nicht heilbar. Bisher stehen nur symptomatische Therapien zur Verfügung. Von den 14 identifizierten Risikogenen ist das APOE auf Chromosom 19 dominant.

MS tritt mit einer Häufigkeit von 1:1000 bei Nordeuropäern bevorzugt im Alter von etwa 30 Jahren auf, und zwar doppelt so oft bei Frauen wie bei Männern. Es handelt sich um eine progressive Krankheit, die mit Immunmodulatoren symptomatisch behandelt, aber nicht geheilt werden kann. Hier wurden 16 Risikogene identifiziert, wobei HLA-DRS1 dominant ist.

Morbus Parkinson ist mit einer Rate von 3:1000 die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung; sie tritt bevorzugt im Alter von 60 Jahren auf, schreitet fort und kann nicht geheilt werden. Die symptomatische Behandlung zielt auf den Ausgleich des L-DOPA-Mangels. Hier wurden 17 Risikogene identifiziert, darunter LRRK2 und SNCA für idiopathischen Parkinson sowie HLA-DRA und MAPT (Tau).

Interessant ist, dass viele dieser insgesamt 47 Gene auch bei anderen Autoimmunkrankheiten eine Rolle spielen. Letztendlich werden bisher 7 (4 bei Alzheimer, 3 bei Parkinson) als Targets für die Arzneimittelentwicklung genutzt. Das kann allerdings auch daran liegen, dass 33 Risikogene erst seit 2007 entdeckt wurden.

Bereits jetzt ist aber offensichtlich, dass die Pharmakogenomik sowohl zum besseren Verständnis von Krankheiten beitragen als auch die Definition von Targets für die Arzneimittelentwicklung liefern kann.