

Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 30. März 2017 in Berlin

„Pharmakogenomik: Pionierfeld der Präzisionsmedizin“

Seite 1/7

Prof. Dr. Torsten Strohmeyer, Sprecher des Vorstands der PMS und GKS, begrüßt die über 100 Teilnehmer, stellt die vom vfa getragene Stiftung vor und führt kurz in das Thema dieses gemeinsam von Prof. Dr. Stefan Endres (Ludwig-Maximilians-Universität München) und Dr. Dr. Kristian Löbner (Paul-Martini-Stiftung und MSD SHARP & DOHME), organisierten Workshops ein.

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

Pharmakogenetik vs. Pharmakogenomik

Prof. Dr. Stefan Endres, Direktor der Abteilung für Klinische Pharmakologie der LMU München und wissenschaftlicher Berater der PMS, verweist in seiner Einführung: „Pharmakogenetik und Pharmakogenomik (Definition und Abgrenzung)“ auf die Definitionen für Pharmakogenetik in der entsprechenden Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission vom Dezember 2016 und für Pharmakogenomik in der ICH-Leitlinie E15 vom November 2007; danach umfasst Pharmakogenomik als Überbegriff die Untersuchung von ererbten und erworbenen Unterschieden im Hinblick auf eine Arzneimittelantwort, also Keimzell- und somatische Mutationen. Anhand der ersten beiden Einträge in der vom vfa geführten Liste zugelassener Arzneimittel für die personalisierte Medizin (www.vfa.de/personalisiert) erläutert Endres die Vorteile solcher Medikamente, bei denen bei Patienten mit HIV-Infektion durch einen Vortest schwere Nebenwirkungen vermieden (Abacavir) bzw. bei Patienten mit Lungenkrebs diejenigen ermittelt werden können, bei denen aufgrund der Mutationen der Krebszellen mit einer Wirksamkeit zu rechnen ist (Afatinib).

Prof. Dr. Matthias Schwab, Leiter des Dr. Margarete Fischer Bosch-Instituts für klinische Pharmakologie, Stuttgart, und Lehrstuhlinhaber für Klinische Pharmakologie der Universität Tübingen stellt „Grundlagen und klinische Bedeutung der Pharmakogenomik – Visionen für die Zukunft“ vor. Einleitend weist er auf das hohe Potenzial der Pharmakogenomik hin, das sich z.B. aus der US-Initiative von Präsident Obama für eine stärkere Nutzung genetischer Daten (Precision Medicine) und

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
[www.paul-martini-
stiftung.de](http://www.paul-martini-stiftung.de)

dem starken Anstieg von Meldungen schwerer Nebenwirkungen und Todesfälle im FDA-Spontanerkennungssystem im Zeitraum 2006 – 2015 ablesen lässt. Auch dass für 66 % der gescheiterten Phase II-Studien mangelnde Wirksamkeit der Grund ist, spricht dafür, genetische Daten vermehrt zu nutzen, aber auch Alter, Geschlecht sowie Daten zum Mikrobiom und aus der Epigenetik. Dabei müsse immer der Patient im Mittelpunkt stehen, also Omics- und Phenomics-Daten kombiniert werden. Dies macht Schwab am Beispiel des Tamixofens deutlich, dessen Wirkspiegel abhängig vom Abbau-Enzym CYP2D6 ist. 5 – 10 % der Brustkrebspatientinnen in Deutschland fehlt dieses Enzym, wobei niedrige Wirkspiegel des aktiven Metaboliten Endoxifen ein höheres Rückfall-Risiko bedingen. In einem vom Bundesforschungsministerium geförderten, von 2016 bis 2019 laufenden Projekt (TAMENDOX) wird erforscht, ob dies durch eine zusätzliche Endoxifen-Gabe bei CYP2D6-defizienten Patientinnen beseitigt werden kann.

Die FDA hat eine Tabelle mit rund 150 zugelassenen Wirkstoffen veröffentlicht, bei denen genetische Daten eine Rolle spielen, und in den USA und den Niederlanden wurden Leitlinien unter Berücksichtigung solcher Daten für 82 Wirkstoffe erstellt. Bei dem großen EU-Projekt Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) wirken aus Deutschland u.a. sein Institut und die Forschungsabteilung des BfArM mit; Ziel ist, mittels klinischer Pharmakogenomik die Wirksamkeit und Sicherheit der Patienten in der EU zu verbessern. Dazu wurde Anfang 2017 die auf 3 Jahre angelegte Studie PREPARE gestartet: 8.100 Patienten sollen auf über 40 klinisch relevante PGx-Marker getestet werden, wobei diese Ergebnisse bei der Hälfte der Studienteilnehmer für die Auswahl und Dosierung von 40 gängigen Wirkstoffen verwendet und am Ende Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen analysiert werden sollen. Weitere Bausteine zur Erreichung dieses Ziels sind die Zusammenführung verschiedener Technologien und die Implementierung vorhandenen Wissens.

Seite 2/7

Pharmakogenomik in der Entwicklung und Zulassung von Medikamenten

Dr. Marlene Thomas, Medical Affairs Biomarker Lead, Roche Pharma AG, Grenzach, präsentiert „Pharmakogenomische Begleituntersuchungen in der Entwicklung neuer Medikamente“ und erwähnt einleitend den Entwurf der EMA Guideline on good pharmacogenomic practice vom Mai 2016, die FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling mit 238 Einträgen, davon rund 80 für Onkologika, sowie neue technologische Entwicklungen wie Omics, liquid biopsy und IT-Lösungen. Damit können viele Daten gewonnen werden; die Herausforderung besteht darin, diese klinisch anwendbar zu machen. Bei der klinischen Entwicklung können Biomarker prädiktiv, prognostisch, im Hinblick auf die Sicherheit und die Pharmakodynamik verwendet werden, aber auch auf Resistenzbildung und Imaging. Aktuelle Entwicklungen betreffen u.a. prädiktive Biomarker im Bereich der Krebsimmuntherapie, die eine PD-L1 IHC Diagnostik komplementieren können, das generelle Tumor-Profilung von Krebspatienten für zielgerichte-

te Therapien (z.B. um Resistenzen frühzeitig abzubilden), HER3 im Kontext einer umfassenden HER-Inhibition und den Complement-Faktor I (kurz CFI) bei Patienten mit geographischer Atrophie, einer fortgeschrittenen trockenen AMD, die zur Erblindung führt. Neue wichtige Studienkonzepte sind Basket-Studien (Prüfung eines Wirkstoffs bei verschiedenen Tumoren mit der gleichen genetischen Veränderung) und Umbrella-Studien (Prüfung mehrerer Wirkstoffe bei einer Tumorindikation mit verschiedenen genetischen Veränderungen, z.B. Lungenkarzinom). Diese Konzepte werden hauptsächlich für Phase II-Studien genutzt um erste Signale bzgl. Effektivität zu erhalten. Es stellt sich die Frage, wie sich zukünftige Companion Diagnostic Ansätze vor dem Hintergrund von umfassenden Genprofilen gestalten werden und welche regulatorischen Aspekte dies mit sich bringt. Künftig werde ein umfassendes Patienten-Profilung unumgänglich werden, wobei Real World Daten komplementär zu klinischen Studien die Evidenzlage verbessern.

Seite 3/7

Prof. Dr. Julia Stingl, Vizepräsidentin des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn, zeigt zur Illustrierung der „Bedeutung der Pharmakogenomik bei der Zulassung neuer Arzneimittel“ als Eingangsbeispiel die Genetik des Neandertalers, der seine Thromboseneigung aufgrund der Faktor V Leiden-Mutation bereits mit Cumarinen bekämpft haben soll. Die Zulassungsbehörden berücksichtigen bei der Nutzen-Risiko-Bewertung auch pharmakogenomische Daten, und zwar nicht nur bei der Erstzulassung, sondern auch im späteren Lebenszyklus. Dies gelte auch für Biomarker. Während in den USA ein Begleittest zusammen mit dem Arzneimittel zugelassen wird, fällt der Test in der EU unter die Gesetzgebung für In-vitro-Diagnostika; dies macht Stingl am Beispiel von Olaparib deutlich, das in den USA mit einem ganz bestimmten Bluttest zugelassen wurde, während in der EU allgemein ein validierter Test verlangt wird. Anschließend erläutert sie die Polyphänie eines Biomarkers (verschiedene Phänotypen eines Polymorphismus, gleichzeitig prognostische und Therapie-prädiktive Rolle eines Biomarkers) und den regulatorischen Rahmen für neue Studiendesigns wie Basket/Umbrella-Studien, insbesondere PRIME mit frühem Dialog sowie Lebenszyklus-Management mit Early Scientific Advice, evtl. Zulassung mit Auflagen, Risikomanagementpläne und Real World Data. Bei Neuzulassungen verweist sie auf die Dosis-Stratifizierung, abhängig vom CYP2D6-Status, bei Eliglustat und die BRCA-Indikations-Stratifizierung bei Olaparib, bei bekannten Wirkstoffen auf die Leitlinien des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiums. Das BfArM wirkt sowohl an dem bereits von Schwab genannten EU-Projekt U-PGx mit, als auch an dem auf 5 Jahre angelegten IMI-Projekt „Big Data for Better Outcomes in hematological malignancies (HARMONY): Development of an outcomes-based platform to empower policy makers and decisions to optimise care for patients with haematologic malignancies“.

Herausforderungen durch genetische Daten für die Zulassungsbehörden und die regulatorischen Anforderungen bestehen im individuelleren

Nutzen-Risiko-Verhältnis, dem individuellen Risikoprofil und den Begleitdiagnostika auf valide Biomarker.

Pharmakogenomik: Diagnostik somatischer Mutationen

Prof. Dr. Reinhard Büttner, Direktor des Instituts für Pathologie, Universitätsklinikum Köln, setzt in seinem Impulsvortrag „Somatische Mutationen in Tumorgewebe als prädiktive Marker für das Ansprechen auf Wirkstoffe“ folgende Akzente: Bis zur Entdeckung von Treibermutationen wie EGFR, ALK und ROS1 gab es bei der unselektierten Behandlung von Lungenkrebspatienten kaum Fortschritte. Mit stratifizierten Therapien konnte eine starke Zunahme des Gesamtüberlebens erreicht werden, wobei mit Patienten mit solchen Treibermutationen keine prospektiven Studien vertretbar sind. Neuere Kinasehemmer eröffnen Zweitlinientherapien bei resistent gewordenen Tumoren, auf die fast alle Patienten ansprechen. Inzwischen sind auch erste Immunonkologika bei Lungenkrebspatienten mit hoher PD L1-Expression zugelassen.

Im Rahmen des Netzwerks Genomische Medizin wird flächendeckend ein zentrales Screening mit dezentraler Behandlung angestrebt (Integrated Care Contract); daran sind erste Krankenkassen beteiligt.

Seite 4/7

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Direktorin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln, zeichnet in ihrem Impulsvortrag „Prädiktive Marker beim Mamma-Karzinom und Ovarial-Karzinom“ folgendes Bild: BRCA1 und 2 sind Reparaturenzyme für DNA-Doppelstrangbrüche. Mit PARP-Inhibitoren können diese gehemmt, und die Zellen dadurch in die Apoptose getrieben werden (synthetische Letalität). Mit dem bereits von der FDA und der EU für Keimbahn- und somatische Mutationen bei Eierstockkrebs zugelassenen Olaparib konnte das PFS auf über 11 Monate fast verdreifacht werden, und inzwischen liegen auch positive Daten für längeres Überleben vor. Die Tumorbilogie hält sich nicht an Organgrenzen. Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hat das TruRisk®-Genepanel etabliert, das alle bekannten Risikogene umfasst, aber auch solche, die lediglich im Verdacht stehen, Brust- und/oder Eierstockkrebs zu verursachen. Und mit Olaparib sowie weiteren PARP-Hemmern laufen viele Studien bei verschiedenen Krebsarten. Zusammengefasst eignen sich erbliche Tumorsubtypen als Ausgangspunkt für neue Krebsmittel, und mit der synthetischen Letalität ist jetzt ein neues Therapieprinzip zugelassen worden.

Ethische Fragestellungen

Prof. Dr. Jochen Taupitz, Geschäftsführender Direktor des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik, Mannheim, beleuchtet in seinem Impulsvortrag „Rechtlich-ethische Fragestellungen bei pharmakogenomisch basierten Therapien“ folgende Aspekte: Das Verfassungsrecht garantiert u.a. das Recht auf Wissen bzw. Nicht-Wissen sowie Leben und körperliche Unversehrtheit und Menschenwürde. Beim Umgang mit genetischen Zufallsbefunden sind aus dem Blickwinkel des Rechts auf Wissen und des Rechts auf Nichtwissen die Autonomie sowie das Fürsorge- und Nichtschadensprinzip zu beachten.

Forschungsaktivitäten sind vom Gendiagnostikgesetz ausgenommen; dies gilt aber nicht, wenn Informationen aus der Forschung dem Patienten rückgespielt werden. Über die Mitteilung von Zufallsbefunden sollte schon vor der Forschung eine Vereinbarung mit dem Patienten getroffen werden. Die notwendige Aufklärung des Patienten sollte sich gemäß einem Vorschlag des Deutschen Ethikrates auf bestimmte Fallgruppen konzentrieren dürfen. Bei personalisierten Therapien verlieren Patienten mit geringeren Wirkungs-Wahrscheinlichkeiten Therapieoptionen. Hier sind Verteilungsgerechtigkeit sowie das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit berührt. Die Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission ist hierbei nicht wirklich hilfreich. Das Gendiagnostik-Gesetz gilt nicht bei somatischen genetischen Eigenschaften. Bei einer Keimbahnanalyse zu Vergleichszwecken ist es aber wohl anwendbar. Jedenfalls aus ethischen Gesichtspunkten sollte eine genetische Beratung angeboten werden. Problematisch wird es, wenn eine für die Wirksamkeit eines Arzneimittels ermittelte genetische Mutation auch prädiktiven Charakter hat. Es droht die Gefahr, dass das Recht auf Nichtwissen (auch von Verwandten) beeinträchtigt wird. Hinterfragt werden kann die Berechtigung des genetischen Exzeptionalismus, auf dem das Gendiagnostikgesetz aufbaut, gegenüber Daten aus der Epigenetik und Proteomik.

Seite 5/7

In dem von **Dr. Dr. Kristian Löbner**, stv. Sprecher der PMS und Medizinischer Direktor MSD Sharp & Dohme GmbH, moderierten **Roundtable „Klinischer Status Pharmakogenomik 2017: in der Praxis angekommen?“** mit Büttner, von Kalle, Schmutzler, Schwab und Taupitz werden insbesondere folgende Punkte festgestellt:

Die personalisierte Medizin ist auf gutem Weg und sollte jetzt durch die Vernetzung spezialisierter Zentren mit niedergelassenen Ärzten in die Fläche gebracht werden. Dabei sollte sektorales Denken zurückgestellt, und der Patient in den Mittelpunkt gestellt werden.

Die Molekulardiagnostik ist bei Lungenkrebs, aber auch für andere Krebsarten wie Brust- und Darmkrebs sehr wichtig. Die Krankenkassen unterstützen diese Ansätze, wenn sie dem Patienten nutzen und wirtschaftlich vertretbar sind. Wichtig für eine Verbreitung ist auch eine gute digitale Infrastruktur. Eine präzise Diagnostik ist Grundvoraussetzung für die Ausschöpfung des Potenzials der neuen zielgerichteten Therapien.

Wenn Studien höchster Effizienz nicht vorliegen (können), sollten solche der nächsten Evidenzstufe herangezogen werden. Erkenntnisse daraus können durch die Erhebung weiterer Daten bestätigt oder ggf. korrigiert werden. Hierbei sind klinische Krebsregister sehr wichtig. Beim Datenschutz ist die Einwilligung nach entsprechender Aufklärung wichtig; unverständlich ist, dass Datenschützer bei Sekundärdaten eine Befristung auf 3 – 4 Jahre und dann eine Löschung oder erneute Einwilligung verlangen.

Blick in die Zukunft

Abschließend wagt **Prof. Dr. Heyo Kroemer**, Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen, mit „Big Data, Pharmakogenomik – wann kommt die maßgeschneiderte Therapie für jeden?“ einen Blick in die Zukunft. Dabei macht er als Treiber für die personalisierte Medizin nicht die Verfügbarkeit neuer Technologien wie Arrays oder Sequenzierer aus, sondern die demographische Entwicklung, die den Druck in Richtung rationale Medizin verstärkt. Gerade in einer alternden Gesellschaft wie in Deutschland werden Prävention und personalisierte Medizin immer wichtiger. Hierbei spielt Big Data, also große, mit herkömmlichen Mitteln nicht analysierbare Datenmengen, eine zunehmende Rolle, wobei man konventionelle Daten aus Omics-Technologien und Imaging (z.B. 11 Terabytes/Tag allein in Heidelberg), bisher nicht genutzte Daten aus der Routine-Diagnostik und private Daten von über 45 Mio Smartphones (bestimmte Krankheits-Apps, Schrittzähler, Puls-, Blutdruck-Daten) unterscheiden kann. Durch Kombination der riesigen Datenmengen aus diesen drei Bereichen eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten für die Diagnostik, Prävention und Aufklärung von Krankheiten. Dazu können auch Phenome wide association studies (PheWAs) als Ergänzung zu den Genome wide association studies (GWAs) beitragen. Allerdings bedarf es hierzu einer systematischen Förderung der IT-Strukturen an den Kliniken, was mit dem Förderprogramm Medizin-informatik adressiert wird.

Die Frage, wann die maßgeschneiderte Therapie für jeden komme, lasse sich derzeit nicht beantworten. Die Voraussetzungen dafür, dass immer mehr Patienten personalisiert behandelt werden können, werden aber immer besser.

In seinem Schlusswort stellt **Endres** die drei wichtigsten Erkenntnisse aus diesem Workshop heraus:

- Notwendigkeit von sektorübergreifender Verbundforschung,
- den guten Beitrag des Forschungsstandorts Deutschland zum Erkenntnisgewinn und
- die großen Erfolge bei bestimmten Patientengruppen im Hinblick auf Ansprechen und Überleben.

Endres dankt abschließend den Referenten für ihre Vorträge und ihre Mitwirkung beim Roundtable, den Teilnehmenden für ihre regen Beiträge und der PMS-Geschäftsstelle für die gute Vorbereitung, Durchführung und Kommunikation (Pressemitteilung) dieses Workshops.

Seite 7/7

Berlin, 20.04.2017