

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 4. März 2020 in Leipzig

im Rahmen des 5th German Pharm-Tox Summits

„Modellierungen und Simulationen in Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteltherapien“

PD Dr. Bestehorn / VKliPha und **Dr. Siegfried Throm** / Geschäftsführendes Vorstandsmitglied der PMS begrüßen die rund 190 Teilnehmer zu diesem von der PMS unterstützten Symposium; aufgrund von Reisebeschränkungen wegen der Coronavirus-Epidemie müssen die Vorträge von Frechen/Bayer und Wangerosch/PEI leider entfallen; Throm stellt die vom vfa getragene PMS kurz vor.

Dr. Peter Nörtersheuser / Senior Director Pharmacometrics & Quantitative System Medicine / AbbVie Deutschland GmbH präsentiert **„Data Science und mathematische Modelle zur Optimierung der Arzneimittelentwicklung“**.

Klinische Pharmakometrie hat zum Ziel, die Erfolgswahrscheinlichkeit klinischer Studien zu verbessern und Behandlungsstrategien zu optimieren. Dies kann z.B. durch eine validere Abschätzung des Wirksamkeitsprofils der zu prüfenden Dosierung oder auch die Einbeziehung von Biomarkern erfolgen. Modellierungsstrategien können Bottom-up durch Integration des vorhandenen Wissens über die Biologie der Krankheit oder Top-down, beginnend mit beobachteten klinischen Daten erfolgen. Es handelt sich dabei um Daten-getriebene Analysen, wobei sich die Datengrundlage im Laufe der Arzneimittelentwicklung immer weiter verbreitert – von der Erstellung eines Target Product Profiles über die präklinische und klinische Entwicklung bis zur Zulassung und Integration von Beobachtungen nach erfolgter Zulassung („Real-World-Daten“). In firmeneigenen Datenbanken werden mit hohem Aufwand Patientendaten gesammelt und aufbereitet, aus denen zunächst ein grundlegendes Verständnis über die zugrundeliegenden Zusammenhänge entwickelt wird. Auf dieser Basis wird dann ein mathematisches Modell entworfen. Nach erfolgreicher Verifikation kann

Seite 1/3

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-300
info@paul-martini-
stiftung.de

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

dieses Modell verwendet werden, um Aussagen über Szenarien zu treffen, für die bisher nur wenig tatsächliche Beobachtungen vorliegen (z.B. die Extrapolation von Erwachsenen zu Kindern). Letztlich sollen damit ein umfangreiches Wissen über den Nutzen von Arzneimitteln aufgebaut, Behandlungsstrategien entwickelt und das Design von klinischen Studien optimiert werden.

Nörtersheuser erläutert dies an zwei praktischen Beispielen: einem TNF α -Hemmer, bei dem die unterschiedlichen Charakteristika für Responder, Non-Responder, Adhärenz und sekundären Verlust der Wirksamkeit untersucht wurden, sowie einem in Entwicklung befindlichen Medikament gegen Endometriose, wo es galt, die unterschiedlichen Erwartungen der Zulassungsbehörden oder Patientinnen in klinischen Studien abzubilden.

Zusammenfassend geht es darum, die umfangreichen Daten für Entscheidungen bei der Arzneimittelentwicklung zu nutzen, um deren Nutzen für die Patienten zu optimieren.

Seite 2/3

Prof. Dr. Thorsten Lehr / Professur für Klinische Pharmazie an der Universität des Saarlandes trägt zu „**Modellbasierte Entscheidungsfindung im Klinischen Alltag**“ vor.

Einleitend erläutert er die Evolution des Themas Pharmakometrie von ihren ersten Anfängen in den 1960er Jahren über deren Anerkennung und erste regulatorische Guidance der US-FDA in den 1990er Jahren und deren Critical Path-Initiative in den 2000er Jahren bis zu kürzlichen EMA-EFPIA-Workshops als Austausch- und Harmonisierungsplattform und der Gründung der International Society for Pharmacometrics (ISOP). Anschließend erläutert er den Ansatz von Model-Informed Drug Discovery & Development (MID3) und die Möglichkeiten, mit Pharmakometrie eine Brücke von den klinischen Prüfungen mit sorgfältig ausgesuchten Teilnehmern zur "Real World" im klinischen Alltag zu schlagen, wo die Patienten aufgrund von Parametern wie Ethnizität, Alter, Gewicht, genetischen Variabilitäten, Begleiterkrankungen wesentlich heterogener seien. Letztendlich sei das Ziel, mit Hilfe mathematischer Modelle die optimale Dosierung für einen individuellen Patienten zu ermitteln. Dies könnte über „Clinical Decision Support Systeme“ (CDSS) erfolgen, die als Medizinprodukt eingestuft werden und daher eine Qualifizierung und Zertifizierung (CE-Kennzeichnung) benötigen. Eine praktische Erprobung dieses Konzepts erfolgt im Rahmen des BMBF-geförderten Forschungsprojektes XploIT (Semantic Support for Predictive Modelling in Systems Medicines), das er zusammen mit Kollegen aus Saarbrücken, Freiburg, Essen und Tübingen durchführt. Dabei wurde ermittelt, dass man bei Stammzell-transplantierten Patienten bereits nach 28 Tagen das Ansprechen nach 100 Tagen vorhersagen kann. Nun gehe es darum, im Rahmen einer Modellvalidierung

eine klinische Plattform (XpIOiT Portal) zu entwickeln, bei der die klinische Einschätzung mit der Modellierung verglichen wird. Zusammenfassend hält Lehr Folgendes fest: Ziel der modellbasierten Präzisionsdosierung ist die Ermittlung der optimalen Dosierung für einen individuellen Patienten. Erste Anwendungen haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Es gibt ein hohes Interesse aller Beteiligten inkl. Zulassungsbehörden, Patienten und Pharmafirmen an diesem Thema. Herausforderungen bestehen in der CE-Zertifizierung und der Definition der Dosierung in der Produktinformation. Alle Stakeholder müssen mit diesem neuen Konzept vertraut gemacht werden, und dieses sollte in die elektronische Patientenakte integriert werden. Lehr hält dies für eine große Chance, gute Arzneimittel noch besser zu machen, da die Therapie immer individueller werde (one size does not fit all).

Seite 3/3

Berlin, 11. März 2020