



PharmaForum

Hessen
Rheinland-Pfalz
Saarland

Vorteile von zielgerichteten Pharmakotherapien für Patienten

Dr. Andreas Kovar, FCP






Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Was bedeutet zielgerichtete Pharmakotherapie?



Quelle Handelsblatt vom 07.03.2006, Seite 22
Quellrubrik Technik & Innovation Schwerpunkt Medizin

Handelsblatt
DIE WIRTSCHAFTS- UND FINANZZEITUNG

Für jeden Patienten die richtige Pille

Auf der Suche nach individuell abgestimmten Medikamenten sind die Forscher ein gutes Stück voran gekommen



**Wird es für sie / ihn das
spezielle Medikament geben?**



A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

2

[illegible]

Zielgerichtete therapeutische Anwendung

Krankheit „Gen-Signatur“
genetischer Einfluss auf Entstehung und Verlauf einer Krankheit

Patient „Gen-Signatur“
genetischer Einfluss auf Aufnahme, Wirkung und Abbau/Ausscheidung von Arzneimittel-Wirkstoffen

Mehr neue Medikamente durch zielgerichtete Entwicklung von Medikamenten für eine geeignete Patientengruppe
verbesserte Sicherheit & Wirksamkeit

MERCK SERONO

Was haben Patienten von zielgerichteter Therapie?



- Es gibt etwa 5.000 bis 10.000 potenzielle molekulare Angriffspunkte; die derzeitigen Medikamente basieren jedoch meist auf etwa lediglich 500 molekularen Angriffspunkten (Targets), die bekannt sind – **mehr Targets erforderlich**
- Von 10 000 Substanzen schafft es nur eine einzige bis zur Marktzulassung; nur etwa einer von 10 Wirkstoffkandidaten, die in die klinische Prüfung kommen, erreicht die Zulassung – **höhere Erfolgsquote angestrebt**
- Trotz dieser strengen Auswahlkriterien haben Medikamente Nebenwirkungen/Wechselwirkungen und sind oft nur bei einem Teil der Patienten wirksam – **individualisierte / personalisierte Therapie**

Quelle: nach Di Masi et al. 2003, F&E Konkret, VFA



Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

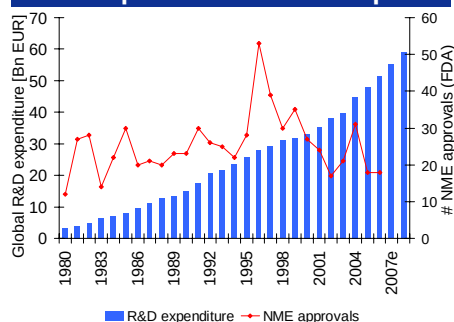
5

MARKET ENVIRONMENT – Market Trends

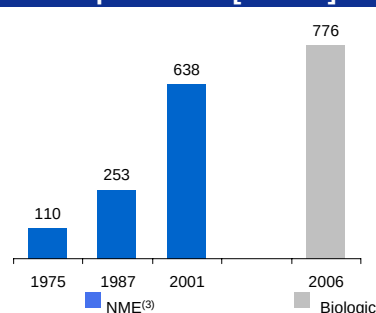
Decreasing R&D output and increasing R&D costs are a key challenge – trend breaker required



R&D expenses vs. NME output⁽¹⁾



Cost per NME⁽²⁾ [M EUR]



- Escape the industry vicious cycle in R&D productivity that is based on the “unsustainable” numbers game – instead establish differentiating metrics that help generating an unbiased portfolio
- Break the cost trend by innovative R&D approaches

(1) Parexel Bio/Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2006/2007 (2) Dimasi '95, '01, '03, '06 (3) New molecular entity: New chemical and new biological entity

A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

6

Konzept der personalisierten Behandlung



Beispiel: Wirksamkeit von zwei Medikamenten:

Untergruppe (Anteil an Gesamtheit der Patienten)	Medikament 1 wirkt bei	Medikament 2 wirkt bei
Subpopulation D1 (30 % aller Patienten)	D1	
Subpopulation D2 (60 % aller Patienten)		D2
Subpopulation D3 (10 % aller Patienten)	D3	D3
<u>Gesamtpopulation</u> (D1 + D2 + D3) – Wirkungsrate bei <u>ungezieltem</u> Einsatz der Medikamente		
	40 %	70 %

Können mittels eines Tests die Patienten identifiziert werden, die auf ein bestimmtes Medikament ansprechen (sog. Responder), so können im angegebenen Beispiel 60 % bzw. 30 % erfolgloser Behandlungen eingespart und alle Patienten optimal versorgt werden

A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

7

Medikamente mit vorgeschriebenem oder möglichem (Gen-/Genprodukt-) Test



- **Trastuzumab** (HER2-positiver Brustkrebs)
- **Panutumumab** (Darmkrebs)
- **Cetuximab** (Darmkrebs)
- **Irinotecan** (Darmkrebs)
- **Abacavir** (HIV/AIDS)
- **Warfarin** (Blutgerinnung)
- **Mercaptopurin / Azathioprin** (Onkologie)
- **Imatinib** (chronisch myeloische Leukämie)
- **Erlotinib und Gefitinib** (Lungenkrebs)
- **Paclitaxel** (Eierstockkrebs)

A. Kovar

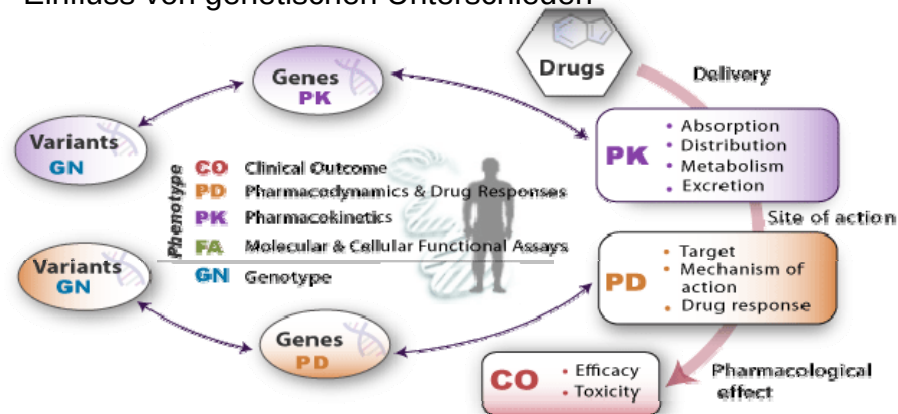
zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

8

Zielgerichtete Therapien



Einfluss von genetischen Unterschieden



A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

9

Zielgerichtete Therapie für Patienten



Genetische Variabilität

Pharmakokinetik
(Absorption, Distribution, Metabolismus, Elimination)

Enzyme der Biotransformation

Medikamententransporter

Pharmakodynamik

Rezeptoren

Transporter

Enzyme

Ionenkanäle

Moleküle der Signaltransduktion

Apoptosegene

Individuelle Wirkung

↑ Toxische Effekte

Unerwünschte Wirkungen

Relative Überdosierung

Erwünschte Wirkung

↓ Therapieversagen

J. Kirchheiner, 2006

A. Kovar

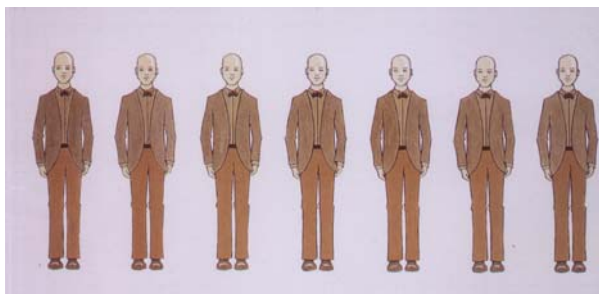
zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

10

Klinische F&E und Behandlung von Patienten - gestern (?)



Standardisierung



A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

11

Klinische F&E und Behandlung von Patienten – heute (?)



Berücksichtigung von Variabilität so früh wie möglich



- Intrinsic variability
 - drug-target interaction
 - type of transduction
 - drug access at site of action
 - delivery & input rate
 - Metabolism/transport (pheno-/genotype)
 - disease & homeostasis
 - placebo response
- Extrinsic variability
 - drug-drug interactions
 - interactions with endogenous substances
 - drug-food interaction

A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

12

Medikamente für ausgewählte Patientengruppen



Rationale für die Implementierung in der Arzneimittelentwicklung bei Merck Serono:

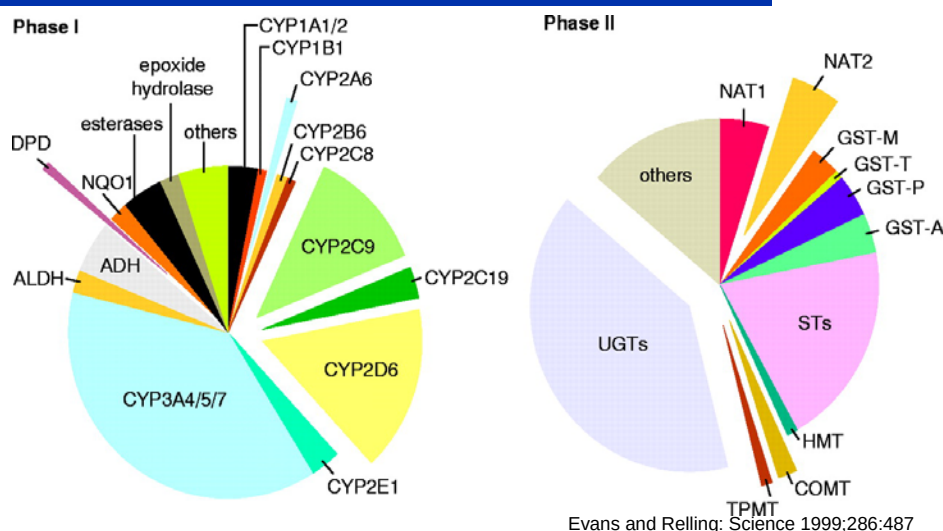
- Identifizierung von „Respondern“ (Patienten, die auf ein bestimmtes Medikament ansprechen)
- Erforschung des Nicht-Ansprechens und damit Vermeidung unnötiger Therapien bei „Non-Respondern“ (Patienten, die auf ein Medikament nicht oder schlecht ansprechen)
- Vermeidung unnötiger Nebenwirkungen
- Optimierung der Dosierung bei Patienten mit veränderter Verstoffwechselung („poor metabolizer“, „ultra rapid metabolizer“)
- Identifizierung der wenigen Patienten, bei denen ein häufig verwendetes Medikament lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen könnte.

A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

13

Metabolisierungs-Enzyme für Arzneistoffe



A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

14

Beispiel 1: Warfarin Label – Boxed Warning SNPs in 2C9 and VKORC1

IMPORTANT WARNING: [Return to top](#)

Warfarin may cause severe bleeding that can be life-threatening and even cause death. Tell your doctor if you have or have ever had a blood or bleeding disorder; bleeding problems, especially in your stomach or your esophagus (tube from the throat to the stomach); intestines, urinary tract or bladder, or lungs; high blood pressure; heart attack; angina (chest pain or pressure); heart disease; pericarditis (swelling of the lining (sac) around the heart); endocarditis (infection of one or more heart valves); a stroke or ministroke; aneurysm (weakening or tearing of an artery or vein); anemia (low number of red blood cells in the blood); cancer; chronic diarrhea; or kidney, or liver disease. Also tell your doctor if you fall often or have had a recent serious injury or surgery. Bleeding is more likely during warfarin treatment for people over 65 years of age, and it is also more likely during the first few weeks of warfarin treatment. Bleeding is also more likely to occur for people who take high doses of warfarin, or take this medication for a long time. The risk for bleeding while taking warfarin is also higher for people participating in an activity or sport that may result in serious injury. Tell your doctor and pharmacist if you are taking or plan to take any prescription or nonprescription medications, vitamins, nutritional supplements, and herbal or botanical products (See **SPECIAL PRECAUTIONS**) as some of these products may increase the risk for bleeding while you are taking warfarin. If you experience any of the following symptoms, call your doctor immediately: pain, swelling, or bruising; bleeding from a cut that does not stop in the usual amount of time; nosebleeds or bleeding from your gums; coughing up or vomiting blood or material that looks like coffee grounds; unusual bleeding or bruising; increased menstrual flow or vaginal bleeding; pink, red, or dark brown urine; red or tarry black bowel movements; headache, dizziness, or weakness.

Some people may respond differently to warfarin based on their heredity or genetic make-up. Your doctor may order a blood test to help find the dose of warfarin that is best for you. Keep all appointments with your doctor and the laboratory. Your doctor will order certain tests to check your body's response to warfarin.

Warfarin prevents blood from clotting so it may take longer than usual for you to stop bleeding if you are cut or injured. Avoid activities or sports that have a high risk of causing injury. Call your doctor if bleeding is unusual or if you fall and get hurt, especially if you hit your head.

If your doctor tells you to stop taking warfarin, the effects of this medication may last for 2 to 5 days after you stop taking it.

Your doctor or pharmacist will give you the manufacturer's patient information sheet (Medication Guide) when you begin treatment with warfarin and each time you refill your prescription. Read the information carefully and ask your doctor or pharmacist if you have any questions. You can also visit the Food and Drug Administration (FDA) website (<http://www.fda.gov/cder>) or the manufacturer's website to obtain the Medication Guide.

Talk to your doctor about the risk(s) of taking warfarin.

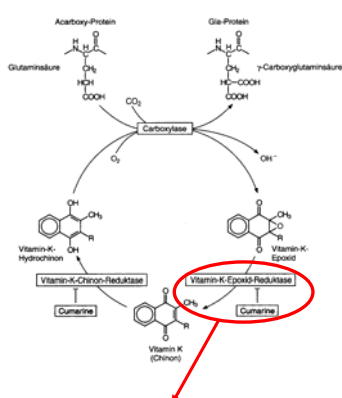
Why is this medication prescribed? [Return to top](#)

A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

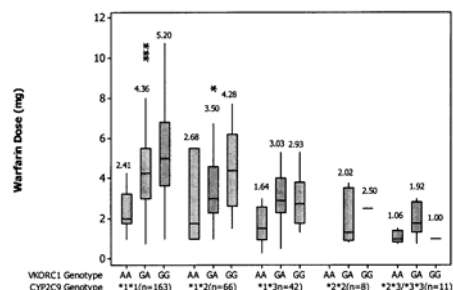
15

Pharmacogenetics based dose adjustment



Vitamin-K-Epoxid Reduktase (VKORC1)
⇒ SNP -1639G>A

Warfarin-dose and
SNPs in CYP2C9 and VKORC1
in 297 patients (INR 2-3)



A. Kovar

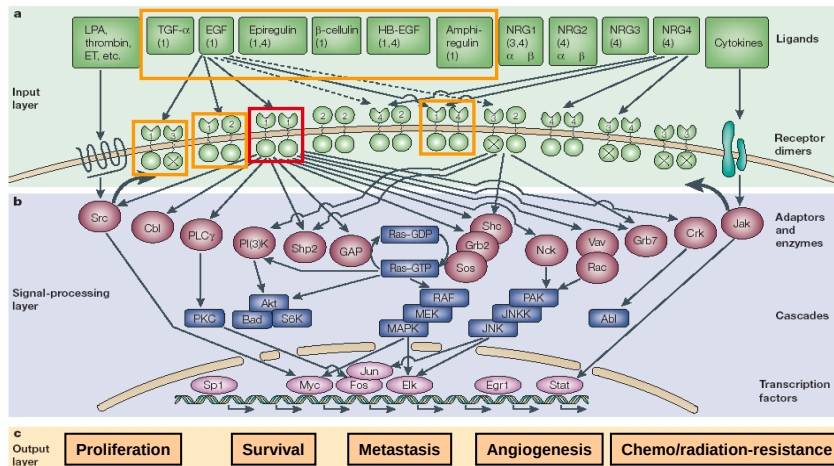
zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

Sconce et al. Blood 2005

16

Biomarkers for anti-EGFR therapy

- low hanging fruits or challenge?



adopted from Yarden & Slivkowski, Nat Rev Mol Cell Biol.

A. Kovar

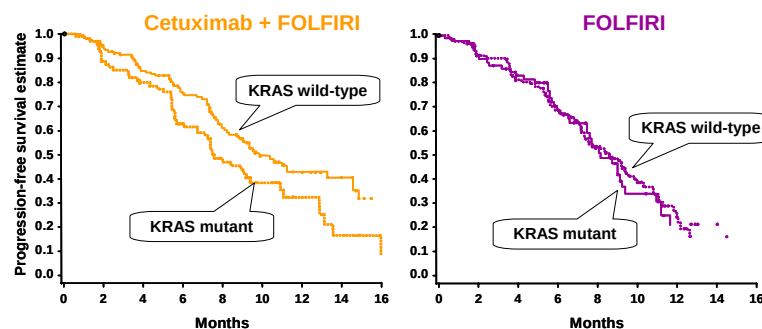
zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

17

Cetuximab in mCRC: KRAS



Cetuximab + chemo in 1st line treatment of mCRC: CRYSTAL



- KRAS status influences outcome of cetuximab but not chemotherapy treatment
- KRAS is a **predictive marker** for cetuximab efficacy in mCRC

A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

18

Wohin geht der Weg ?



"Here's my
sequence..."

New Yorker

A. Kovar

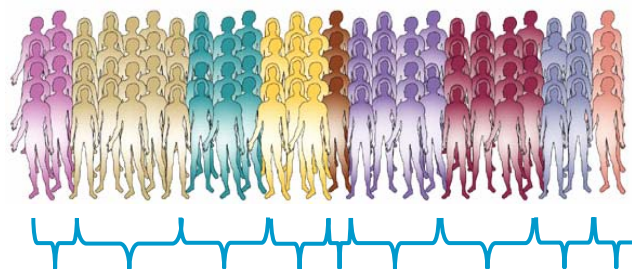
zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

19

Was bedeutet personalisierte (zielgerichtete) Medizin?



Dies ist die nicht mehr ganz so ferne Zukunft:



**Patientengruppen, nicht Individuen, erhalten
die für sie geeigneten Medikamente
(analog „Konfektionsgrößen“ bei Kleidung)**



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

A. Kovar

zielgerichtete Therapie PharmaForum 2008, November 2008

20



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !