

Pharmakogenetik – Implikationen für die frühe Arzneimittelforschung der Phasen I – II

Karl Ludwig Rost

PAREXEL GmbH, Berlin

Zusammenfassung

Bis heute werden Substanzen teilweise wegen schwerer unerwünschter Wirkungen vom Markt genommen, deren Stoffwechsel durch genetisch polymorphe Enzyme reguliert wird – sofern eine Zulassung überhaupt erreicht wird. Solche Fehlentwicklungen verringern die Effizienz der Arzneimittelentwicklung ebenso wie Substanzen ohne ausreichende Wirksamkeit und stellen eine wirtschaftliche Bedrohung des jeweiligen Unternehmens dar. Die Pharmakogenetik/Pharmakogenomik bietet Chancen, die Produktivität und Effizienz der Arzneimittelentwicklung zu steigern durch: 1) Reduktion von Fehlentwicklungen bei verbesserter präklinischer Diagnostik, 2) Vorverlagerung des Wirksamkeitsnachweises in Phase-II Studien in Abhängigkeit von Kandidatengenomen und durch 3) ein neuartiges „drug design“, welches die heutige Genomforschung ermöglicht.

Die Pharmakogenetik der Phasen I und II klinischer Arzneimittelprüfungen ist bisher beschränkt auf die Genotypisierung/Phänotypisierung Arzneimittel-metabolisierender Enzyme. Die bevorzugte Entwicklung von Substanzen ohne relevante genetisch polymorphe Stoffwechselwege wird den geringen Anteil dieser Studien weiter reduzieren. Die Kenntnisse aus der Genomforschung werden vor allem die präklinische Entwicklung revolutionieren, bis hin zum „drug design“ der funktionellen Genomik. Neue Technologien in frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung können neben der Steigerung der Produkti-

vität die Effizienz am stärksten steigern. Andererseits werden heute Proben von Probanden und Patienten aus Phase-I und II Studien zur Identifizierung von Kandidatengenomen gesammelt, deren Einfluss auf Arzneimittelwirkungen künftig in Phase-I und II Studien validiert werden muss. Die Genotypisierung von „drug targets“ wird künftige Prüfungen der Phase-I und II in dem Maße bestimmen wie dies zur Charakterisierung der unterschiedlichen Wirksamkeit bei Genvarianten notwendig ist.

Schlüsselwörter

Pharmakogenetik; Pharmakogenomik; Arzneimittelprüfung; Wirkungsnachweis.

Summary

Presently drugs with genetically polymorphic metabolic pathways are taken from the market due to the potential of severe adverse drug reactions – if they reach drug registration at all. Such drug failures reduce the efficiency of drug development as well as drugs without sufficient proof of efficacy and may pose a hazard to the market value of a company.

Pharmacogenetics / pharmacogenomics presents opportunities to increase the productivity and efficiency of drug development by: 1) reducing drug failures due to improved pre-clinical development, 2) accelerating proof of efficacy in phase-II trials and 3) by designing new drugs by means of the current genome research especially

functional genomics. So far, pharmacogenetics in phase-I and II clinical drug development is restricted to genotyping /phenotyping of drug metabolizing enzymes. The preference for selection of new drugs without a relevant polymorphic metabolism will lead to a further decrease of such studies. Knowledge from genome research will predominantly revolutionize the pre-clinical development, including drug design via functional genomics. New technologies for drug development are capable in increasing most strongly efficiency and productivity. Blood samples from volunteers and patients collected today in phase-I and II studies to identify candidate genes as potential drug targets will require validation of their impact on drug effects in phase I and II studies tomorrow. Genotyping will be implemented into future clinical phase I and II trials to the extent necessary to characterize the efficacy of new drugs if dependent on gene variants.

Keywords

pharmacogenetics; pharmacogenomics; clinical trials; proof of efficacy.

| Textkasten | Bedeutung der Pharmakogenetik |
|--|---|
| <p>Typische Arzneimittelprüfungen der Phasen I und II</p> <p>Phase I:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Erstanwendung mit Einzeldosen nach dem Dosisescalationsprinzip (3–12 Einzeldosen, Placebo-kontrolliert, 6–12 gesunde Probanden/Gruppe) → Sicherheit & Verträglichkeit (maximal tolerierte Dosis) → Pharmakokinetik (Nahrungseinfluß?) → Pharmakodynamik (Surrogat-Parameter bei gesunden Probanden verfügbar?) 2) Mehrfach-Dosierung mit aufsteigenden Dosen bis „steady-state“ (3–21 Tage) (2–6 Dosierungen, Placebo-kontrolliert, 6–12 gesunde Probanden/Gruppe) → Sicherheit & Verträglichkeit (konzentrations- und zeitabhängige Toxizität?) → Pharmakokinetik (Akkumulation? Enzyminduktion? Enzyminhibition?) → Pharmakodynamik (Dosisfindung mit Hilfe von Surrogat-Parametern?) 3) Bioverfügbarkeit (absolut/relativ) für die Arzneimittelformulierung (n = 12–24) 4) Kinetik-Studien an wichtigen Populationen der Zielindikation (n = 12–24): a) Vergleich: Gesunde ältere vs. gesunde junge Proband/innen b) Vergleich: Gesunde weibliche vs. männliche Proband/innen c) Vergleich: EM und PM für Arzneimittel-metabolisierende Enzyme <p>Phase II:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) „Proof of concept“ – erster Wirksamkeitsnachweis in der Zielpopulation 2) Prüfung unterschiedlicher Dosierungs-Regimen 3) Prüfung von Subpopulationen der Zielindikation <p>Phase I: Studien der Phase I nach erfolgtem Wirkungsnachweis (parallel zu Phase III):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kinetik-Studien an besonderen Populationen (n = 12–24): a) Vergleich: Patienten mit Leber-/Niereninsuffizienz vs. Gesunde b) „Bridging Studien“ versch. Ethnischer Gruppen (meist historischer Vergleich) 2) Arzneimittelformulierung: verzögerte Freisetzung, andere Darreichungsform 3) Arzneimittel-Interaktionsstudien a) Klassische Einzel- oder Mehrfachdosierungsstudie b) „Drug cocktail“ Studien (gleichzeitige Gabe mehrerer Test-Substanzen) <p>EM=Extensive metabolizer PM=Poor metabolizer</p> | <p>Bedeutung der Pharmakogenetik</p> <p>Pharmakokinetik (selten): a) Ausschluß vom PM b) Unterschiede der Kinetik Pharmakodynamik (steigende Tendenz): a) Identifikation von Kandidatengen und Genvarianten</p> <p>(wie bei Erstanwendung)</p> <p>evtl. Ausschluß von PM (Variabilität ↓) oder separate Testung von PMs (Stratifizierung)</p> <p>Genotypisierung/Phänotypisierung bei relevantem Polymorphismus notwendig: a) Ausschluß von PM b) Interpretation je nach Genotyp</p> <p>Genotypisierung für Pharmakokinetik selten erforderlich</p> <p>Genotypisierung für „drug targets“ beginnt</p> <p>Genotypisierung/Phänotypisierung bei relevantem Polymorphismus (s. oben)</p> <p>selten notwendig</p> <p>Bisher: oft Genotypisierung/Phänotypisierung PM zeigt keine/geringere Interaktionen für den betroffenen Stoffwechselweg</p> |

Die Pharmakogenetik wird von Arzneimittelherstellern mit ambivalenten Gefühlen betrachtet: Einerseits impliziert die Pharmakogenetik den Abschied vom Bild des Patienten mit einer typischen, charakteristischen Gesundheitsstörung oder Erkrankung, denn unterschiedliche genetische Merkmale können zu Unterschieden der Krankheitsdisposition und ihres Verlaufes, aber auch zu Unterschieden der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln führen. Die Entwicklung eines „block-buster“, d.h. eines Medikaments mit hohem Umsatz für das jeweilige Indikationsgebiet wird damit unwahrscheinlicher. Bei einem Verlust von Marktanteilen erfolgreicher Substanzen verringern sich auch die Möglichkeiten, die hohen Entwicklungskosten für solche Substanzen zu kompensieren, die sich als Fehlentwicklungen erweisen. Dazu gehören auch Substanzen, deren Entwicklung wegen Sicherheitsrisiken auch durch pharmakogenetische Implikationen eingestellt wurde, oder Substanzen, die deshalb nach der Zulassung deshalb vom Markt genom-

men wurden, wie z.B. Terfenadin (Seldane[®]), (see review in: Woosley 1996), Felbamat (Felbatol[®]), Dexfenfluramin (Redux[®]) oder Troglitazon (Rezulin[®]) [Kurth, 2000], die nach der Zulassung wegen pharmakogenetisch bedingter Gesundheitsrisiken vom Markt genommen wurden.

Andererseits bieten Pharmakogenetik/-genomik – in weiterer Zukunft auch die Proteomik – eine innovative Chance, Produktivität und Effizienz der Arzneimittelentwicklung zu steigern und/oder gleichzeitig die derzeit noch hohe Zahl an Fehlentwicklungen zu reduzieren bzw. früher als bisher zu stoppen. Nach Schätzungen der Boston Consulting Group [Flanagan et al., 2001] können die mittleren Entwicklungskosten von derzeit ca. \$US 880 Mio. auf \$US 590 Mio. und die Entwicklungsdauer bis zur Marktreife um zwei Jahre reduziert werden. Hersteller, die ihre Produktivität und Effizienz mit Hilfe der Pharmakogenetik/-genomik steigern können, werden wahrscheinlich künftig Unternehmen mit ihrem Portefeuille übernehmen,

die diese Chance nicht realisieren können. Die Umsetzung dieser Chance erfordert aber auch hohe Kosten zur Nutzung und Funktionalisierung der erforderlichen Technologien mit einer Umstrukturierung der Arzneimittelforschung und ihren je eigenen Fehlermöglichkeiten. In der Industrialisierung des menschlichen Genoms liegt eine der Triebkräfte für die gegenwärtigen Fusionen in der Pharmabranche und einer steigenden Zahl von Allianzen mit gentechnologisch führenden Firmen.

Anforderungen der Zulassungsbehörden

Gemessen an den bereits seit Jahren verfügbaren Erkenntnissen über die Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme nehmen sich die allgemeinen Empfehlungen der Zulassungsbehörden vergleichsweise bescheiden aus: Bislang gibt es nur drei Richtlinien des International Committee on Harmonization (ICH) bei der FDA (www.fda.org) mit dezidierten Empfehlungen zur Genotypisierung: 1) die 'Guidance for Industry. Drug Metabolism/ Drug In-

teraction Studies in the Drug Development Process Studies in vitro' (April 1997), die 2) 'Guidance for Industry. In vivo Drug Metabolism / Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling' (November 1999) und 3) die E5 Guideline 'Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data' (Juni 1998). Bei der Zulassung im Einzelfall werden heute aber Daten zur Pharmakokinetik und Sicherheit für Substanzen mit genetisch polymorphen Stoffwechselweg gefordert (s. Textkasten).

Rolle der Pharmakogenetik bei der Arzneimittelentwicklung in der Phase I

Phase-I Prüfungen der Arzneimittelforschungen umfassen bei neuen Substanzen im wesentlichen die Einzel- und Mehrfachgabe bei gesunden Probanden und Patienten mit dem Ziel, Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik für die Planung der „proof of concept“ Studien an Patienten zu gewinnen. Pharmakogenetische Gesichtspunkte betreffen derzeit die Untersuchung von Effekten durch Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme auf die Pharmakokinetik und Verträglichkeit. Hierbei stehen lange bekannte Enzyme, vor allem Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6), aber auch CYP2C8/9/19 oder die erst kürzlich genauer differenzierte CYP3A-Familie sowie die N-Acetyltransferase im Vordergrund. Aufgrund der geringen Inzidenz genetischer Variationen der CYP2C-Gene (1-3%) in Kaukasiern und den damit verbundenen Verzögerungen der Rekrutierung ihrer wesentlich höheren Kosten werden diese Untersuchungen kaum durchgeführt, zumal Substanzen mit diesem Stoffwechselweg – abgesehen von nicht-steroidalen Antirheumatika – nicht gerade häufig sind.

Hierbei geht es vor allem darum, mögliche Risiken für die Entwicklung einzuschätzen, denn ein „poor metabolizer“ (PM) für ein Enzym kann eine andere Dosierung als ein „extensive metabolizer“ (EM) benötigen oder häufiger schwere unerwünschte Reaktionen zeigen. Dies ist riskant im Blick auf die Zulassung und das Marketing. Zudem ist eine einfache, preisgünsti-

ge Genotypisierung in der ärztlichen Praxis nicht verbreitet. Die Arzneimittelhersteller versuchen daher, solche „Risiko“-Substanzen durch Alternativen ohne diesen Stoffwechselweg aus ihren „back-up“-Substanzen zu ersetzen. Deshalb ist der Anteil neuer Substanzen mit klinisch relevanten genetisch polymorphen Stoffwechselwegen in der Phase I mit ca. 10-20% sehr niedrig [Brzostowski, 2001].

Sofern z.B. im Rahmen einer Erstanwendung mögliche Risiken ausgeschlossen werden sollen, wird eine Genotypisierung (oder Phänotypisierung) für das betreffende Enzym mit dem Ziel durchgeführt, PM von einer Teilnahme auszuschließen – denn in diesem Fall gibt es noch keine Daten zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit beim Menschen, so dass mit einem erhöhten Risiko beim PM zu rechnen ist, das auch ethische Implikationen hat. Sofern die neue Substanz einem genetisch polymorphen Stoffwechselweg unterliegt, muss dessen Bedeutung für den EM und den PM in einer Studie gezeigt werden. Dies gilt vor allem auch für Substanzen, die weltweit zugelassen werden: Hierfür werden in der ICH E5 guideline explizit sog. „bridging“-Studien gefordert, d.h. Studien an ethnisch unterschiedlichen Populationen mit der Frage, ob Ergebnisse großer Phase-III Studien an einer Population auch auf eine ethnisch andere Population übertragen werden können. Da sich die Häufigkeit von Genvarianten zwischen unterschiedlichen ethnischen Gruppen stark unterscheiden kann, muss – soweit dies für die Substanz relevant ist – für bekannte genetische Polymorphismen auch eine Typisierung vorgenommen werden (s. Textkasten).

Bedeutung der Pharmakogenetik in klinischen Prüfungen der Phase II

Die „proof of concept“ Prüfungen der Phase II nehmen eine Schlüsselstellung ein, da sie als erste Studien zur Wirksamkeit die Entscheidungsgrundlage über weitere Investitionen in die Entwicklung neuer Substanzen dienen. Sofern genetisch polymorphe Stoffwechselwege klinisch bedeutsam sein können, müssen auch in Phase II

relevante Daten für die spätere Zulassung generiert werden. Demgegenüber spielt die Genotypisierung für Kandidatengene oder für Gene, welche vorrangig die Pharmakodynamik beeinflussen, bislang noch keine große Rolle. Für die meisten Indikationsgebiete stehen die Untersuchungen von „drug targets“ (Zielmoleküle für Arzneimittelwirkungen) gerade erst am Anfang (vgl. Abschnitt 2 in diesem Band). Die Genotypisierung allein würde oft auch nicht ausreichen, um unterschiedliche Arzneimittelwirkungen zu erklären, denn Genregulation, Protein-Expression des Gens und funktionelle Wechselwirkungen von genetischen und anderen Einflüssen der Lebensweise und des Schweregrades einer Erkrankung sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Um bei besserer Kenntnis genetischer Determinanten von Arzneimittelwirkungen bereits vorhandene Daten neu auswerten und interpretieren zu können, haben führende Arzneimittelhersteller vor ca. 2 – 3 Jahren damit begonnen, Proben aus Phase-I und -II Studien zusammen mit Daten dieser klinischen Prüfungen in DNA-Banken zu sammeln. Proben von Patienten im Vergleich zu (noch) gesunden, jungen Probanden aus Phase-I und -II Studien werden aber auch für pharmakogenomische Untersuchungen herangezogen, um solche Kandidatengene zu identifizieren, die für Arzneimittelwirkungen relevant sind. Der Einfluss solcher Kandidatengene kann dann in Studien zur Wirksamkeit von Substanzen aus dem eigenen Portefeuille untersucht werden.

Das Prinzip einer solchen Behandlung ist seit langem bekannt: Die gezielte Antibiotika-Therapie setzt nicht nur den Erregernachweis, sondern auch Erreger-Resistenz-Prüfung der vom Patienten kultivierten Keime voraus; eine breite Palette möglicherweise wirksamer Antibiotika wird hierbei *in vitro*, gleichsam als „Phänotypisierung“ auf sog. Resistenzgene von Bakterien eingesetzt. In den letzten Jahren wurde auch bei der HIV-Therapie die Genotypisierung von HIV-Spezies bei infizierten Patienten etabliert, weil nur durch diese Diagnostik ein Behandlungserfolg mit den teuren

anti-retroviralen Substanzen prognostiziert werden kann. Als Prototyp einer Therapie-Indikation durch Genotypisierung eines menschlichen Gens gilt die Behandlung des Brustkrebses mit Herceptin bei HER-2-positiven Frauen. Diese Beispiele veranschaulichen, wie schnell eine rationale Arzneimitteltherapie nicht nur zugelassen, sondern auch in der ärztlichen Praxis etabliert werden kann, wenn der Nutzen einer gezielten, und damit erfolgreicher Behandlung die Kosten für die entsprechende Diagnostik übersteigt. Es darf daher mit Spannung erwartet werden, welche genetische Dispositionen künftig als Indikatoren eines Behandlungserfolges identifiziert werden können. Werden neben einem größeren Behandlungserfolg auch die Kosten im Gesundheitswesen gesenkt, wird die genetische Diagnostik in der medizinischen Praxis schnell etabliert und damit weitere neue Maßstäbe für die Arzneimittelentwicklung und ihre Zulassung gesetzt werden.

Perspektiven der Pharmakogenetik für die Arzneimittelentwicklung der Zukunft

Die Pharmakogenomik/Pharmakogenetik insbesondere der „drug targets“ wird künftig eine immer bedeutsamere Rolle vor allem in den Phasen I und II der Arzneimittelentwicklung spielen. Motor dieser Entwicklung ist – wie eingangs ausgeführt – der Zwang zur Effizienzsteigerung der Arzneimittelherstellung konkurrierender Unternehmen, der im Hinblick auf die Kosten im Gesundheitswesen, dem Absatzmarkt, eher verstärkt als entlastet wird. Hinzu kommt die Tatsache, dass heutige Arzneimittel im Mittel nur bei ca. 30% der Patienten ausreichend wirksam sind [Kurth, 2000]. Sofern eine Substanz für eine genetisch definierte Zielgruppe eine Wirksamkeit von 90% entfaltet, könnte der Wirkungsnachweis bereits mit Phase-II Studien erbracht werden, so dass größere Studien – sofern erforderlich – nur zum Nachweis der Sicherheit durchgeführt werden müssten. Die erste Substanz könnte sich – bei verringerten Entwicklungskosten – als Marktführer durchsetzen. Voraussetzung ist allerdings eine einfache und kostengünstige Diagnostik, z.B. im

Rahmen der Chip-Technologie (vgl. Medizinische Genetik 2000).

Effizienzsteigerung mit Hilfe der Pharmakogenetik/Pharmakogenomik bedeutet aber auch, dass Fehlentwicklungen möglichst schon in der Präklinik erkannt werden und nicht in den späteren klinischen Prüfungen. Daher ist zu erwarten, dass vor allem die präklinische Forschung revolutioniert wird: Wichtige genetisch polymorphe Stoffwechselwege können schon heute qualitativ und quantitativ in der Präklinik charakterisiert werden. Die präklinische Toxikologie so wie die Etablierung von Markern und Surrogatmarkern (Messgrößen, die mit Arzneimittelwirkungen korrelieren) werden voraussichtlich durch die Genomforschung wesentliche Impulse erfahren, so dass Arzneimittelwirkungen beim Menschen künftig mit höherer Präzision vorausgesagt werden können. Der Anteil pharmakogenetischer Untersuchungen zum Arzneistoffwechsel in Phase-I und -II Prüfungen würde weiter sinken (Emilien et al., 2000). Andererseits ist zu erwarten, dass schon bald prädiktive genetische Tests für Arzneimittelwirkungen die Phase-I erreichen. Als Beispiel für diese Entwicklung mögen neuere Befunde zur Wirkung von Anticholinergika bei der Alzheimer Krankheit in Abhängigkeit vom Genotyp für APO E3/APO E4 gelten [Poirier, 1999].

Auf längere Sicht wird erwartet, dass die Identifizierung von Genen, die mit Erkrankungen und/oder Arzneimittelwirkungen assoziiert sind, und die funktionelle Pharmakogenomik zu einer Fülle neuer Wirkstoffe führen. Die Kenntnis der Gene und ihrer Funktion bei Erkrankungen wird für einen Teil neuer Substanzen der Ausgangspunkt ihrer Entwicklung sein, ähnlich wie das Design chemischer Substanzen schon seit Jahren auf Grund der Kenntnis der Rezeptor-(Sub)-Typen vorgenommen wird. Die „high-throughput“ Geräte zur Industrialisierung der Genomforschung stehen bereits zur Verfügung. Die ersten aus der Genomforschung entwickelten Substanzen haben bereits die Phase-I und II erreicht. Die Pharmakogenetik und andere Methoden der funktionellen Genomik und Proteomik werden vor allem dann in

die frühe Arzneimittelentwicklung der Phasen I und II einbezogen werden müssen, wenn die Wirkung solcher Substanzen z.B. durch Genvarianten der „drug targets“ modifiziert wird.

Gewidmet Herrn Prof. Dr. med. Werner M. Herrmann zum 60. Geburtstag.

Literatur

Flanagan A, Altshuler J, Steiner M, Tollman P, Guy P (2001) A revolution in R&D. The impact of genomics. Report of the Boston Consulting Group. Im Druck (derzeit: www.bcg.com).

Brzostowstky M (2001) From genomics to drugs. R & D Directions: 34:34-44.

Emilien G, Ponchon M, Caldas S, Isacson O, Maloteaux JM (2000) Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. Q J Med: 93:391-423.

Kurth JH (2000) Pharmacogenomics: Future promise of a tool for identifying patients at risk. Drug Information Journal 34:223-227.

Medizinische Genetik, Biochips für die Medizin. Jg.12. Nr. 3. 2000.

Poirier J (1999) Apolipoprotein E4, cholinergic integrity and the pharmacogenetics of Alzheimer's disease. J Psychiatry Neurosci 24:147-153.

Woosley RL (1996) Cardiac actions of antihistamines. Ann Rev Pharmacol Toxicol: 36:233-252.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Karl Ludwig Rost
PAREXEL GmbH
Institut für Klinische Pharmakologie
Klinikum Westend, Haus 17
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
Tel. 0049-30 3068 5378
Fax 0049 30 3068 5402
karl-ludwig.rost@parexel.com