

Klinische Pharmakogenetik in Phase III

Leszek Wojnowski

EPIDAUROS Biotechnologie AG,
Bernried

Tab 1 Die wichtigsten Arzneimittel-metabolisierenden Cytochrom P450 Enzyme

CYP Isoenzym	Beteiligt am Metabolismus des folgenden Anteils der zugelassenen Medikamente ^{a,b}
CYP3A	50%
CYP2D6	20%
CYP2C9	15%
CYP2C19	5%
CYP1A2	5%
CYP2E1	1%
Andere	4%

a) Es soll darauf hingewiesen werden, daß ein geringer Anteil der zugelassenen Medikamente gar nicht biotransformiert wird.

b) Siehe Bertz (1997) für detailliertere Informationen über die Biotransformation von etwa 300 gängigen Medikamenten.

Zusammenfassung

Pharmakogenetik wird immer mehr zu einem wesentlichen Bestandteil auch in der Phase III klinischer Studien. Die Anwendung der genetischen Typisierung in klinischen Studien der Phase III kann die Arzneimittelentwicklung durch eine Reduktion der Studiendauer und des Studenumfanges fördern. Daneben können pharmakogenetische Untersuchungen im Rahmen von Phase-III-Studien zu grundlegenden neuen Erkenntnissen über Pathogenese multifaktorieller Erkrankungen, aber auch zu Erkenntnissen über die Ursachen individueller Variabilität in Arzneimittelwirkungen und –nebenwirkungen führen. Gegenwärtig wird in den Richtlinien und Anforderungen der Arzneimittel-Zulassungsbehörden darauf verwiesen, dass genetische Polymorphismen bedeutsam sein können. Art und Umfang der durchzuführenden Untersuchungen ist aber noch nicht definiert. Dennoch haben viele Firmen bereits damit begonnen, Blutproben aus Phase III Studien für pharmakogenetische Messungen zu sammeln. An diesen Proben können zukunftsweisende Untersuchungen über diejenigen genetischen Faktoren durchgeführt werden, die die Arzneimittelwirksamkeit beeinträchtigen oder zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Schlüsselwörter

Pharmakogenetik, klinische Studien, Genotypisierung, Polymorphismen, Cytochrom P450

Summary

Pharmacogenetics and pharmacogenomics are rapidly becoming an integral part of phase III within the process of clinical trials. The application of genetic testing during Phase III can enhance drug development primarily by reducing the length and size of clinical trials. Furthermore, pharmacogenetics can lead to new insights into the pathogenesis of multifactorial disorders as well as into the reasons for the individual variability in drug responsiveness and adverse drug reactions. Present guidelines of drug regulatory agencies contain informations about the significance of genetic polymorphisms. However, the kind and the scope of the investigations to be conducted are not yet defined. Nevertheless, many companies have begun to bank blood samples. These samples can be used in studies on genetic variance-dependent drug efficacy and on adverse drug effects.

Keywords

pharmacogenetics, clinical studies, genotyping, polymorphism, cytochrome P450

Die Phase III der klinischen Erprobung eines Medikaments (s. Textkasten und Abbildung 1) dient dem konfirmatorischen Nachweis seiner Zweckbestimmung sowie der Bestätigung der optimalen Dosierung. Weiterhin wird das Verträglichkeitsprofil unter Anwendungsbedingungen ermittelt. Aufgrund der großen Zahl von Patienten ist in der Phase III die Detektion von seltenen aber gravierenden Nebenwirkungen, die sich ansonsten erst nach der Zulassung bemerkbar machen würden, möglich. Phase III ist der kostenintensivste Abschnitt der Arzneimittelentwicklung.

Es ist bekannt, dass Arzneimittelkandidaten durchschnittlich bei etwa 30 bis 80% der Patientenpopulation wirksam sind („Responders“). Dies wird meistens auf Unterschiede der individuellen genetischen Ausstattung zurückgeführt, obwohl Fehler bei der Auswahl der Indikation oder Dosierung auch eine Rolle spielen können. Naturgemäß erschwert die Anwesenheit von durchschnittlich 20 bis 70% „Non-Responders“ in der Studienpopulation den statistisch signifikanten Nachweis der Wirksamkeit des Arzneimittelkandidaten. Dies zieht die Notwendigkeit der Erprobung an einer größeren Zahl von Patienten nach sich. Manchmal kann die während der Phase II ermittelte Wirksamkeit eines Arzneykandidaten dann nicht mehr bestätigt werden, was zu Folge hat, dass er aufgegeben werden muss.

Mit der Anwendung der klinischen Pharmakogenetik können Phase III Studien von Anfang an effizienter ge-

Phase III auf einen Blick

Ziele

- Bestätigung der in Phase II erhobenen therapeutischen Wirksamkeit
- Ermittlung der Dosierung
- Feststellung der Unbedenklichkeit bei der vorgesehenen Indikation
- Detaillierte Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Die wichtigsten Merkmale

- Prospektiv
- Randomisiert
- Doppelblind (vorzugsweise, aber nicht immer)
- Multizentrisch

Zahlen

- Patienten: einige 100 bis 10000
- Dauer: durchschnittlich 2,5 Jahre
- Kosten: durchschnittlich 80 Mio. Euro
- Ausfallrate*: 1/3

* d.h. im Durchschnitt wird 1 von 3 getesteten Arzneimittelkandidaten während oder nach Abschluss der Phase III aus der Weiterentwicklung ausgeschlossen.

Tab 2 Übersicht der relevanten Internetadressen

Name	Internetadresse
PharmGKB. The pharmacogenetics Knowledge Base	www.pharmgkb.org
SNPer	http://bio.chip.org/tools.html
Pharmacogenetics Research Network	www.nigms.nih.gov/pharmacogenetics
The SNP Consortium	http://snp.cshl.org
Locus Link	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/
Cytochrome P450 Homepage	http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html
Human P450 Metabolism Database	http://www.gentest.com/human_p450_database/index.html
Cytochrome P450 Drug Interaction Table	www.georgetown.edu/departments/pharmacology/davetab.html
Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee	www.imm.ki.se/cypalleles
Clinical Trials	www.clinicaltrials.gov

Tab 3 Beispiele polymorpher Zielmoleküle, die die Wirkung von Medikamenten beeinflussen

Zielmoleküle	Betroffene Arzneimittel	Indikation	Literatur
Serotoninrezeptoren (5-HT₂, 5-HT₆) und Dopaminrezeptoren (D₃)	Clozapin	Schizophrenie	(Arranz, 2000)
Apolipoprotein E	Azetylcholinesterase Hemmer (z.B. Tacrin)	Alzheimer Krankheit	(Poirier, 1995)
β₂-Adrenorezeptor	β ₂ -Adrenorezeptor-Agonisten (z.B.) Formoterol	Asthma	(Tan, 1997)
Cholesterolester Transferprotein	Statine (z.B. Pravastatin)	Arteriosklerose	(Kuivenhoven, 1998)

staltet werden. Die Patienten werden hierbei entsprechend ihrer genetischen Ausstattung ausgewählt. Die Identität der zu genotypisierenden Gene wird durch die präklinische Forschung sowie in der klinischen Phase II ermittelt. Es wird erwartet, dass sich durch den vergrößerten Anteil der „Responders“ in der Studienpopulation die Patientenzahl in Phase III Studien herabsetzen lässt. Dies sollte ohne Einbußen oder sogar mit einer erhöhten Sensitivität des Wirksamkeitsnachweises des zu untersuchenden Arzneikandidaten einhergehen. Wegen ihres komplexen, multizentrischen Charakters zieht eine Verkleinerung der Patientenzahl eine Verkürzung der Studiendauer nach sich. Die zu erwartenden Einsparungen dürften von dem Anteil der „Responders“ in der Gesamtpopulation abhängig sein. Zusätzliche Einsparungen sind auch durch eine bessere Auswahl der zu entwickelnden Substanzen zu erwarten, was durch die Anwendung der Pharmakogenetik in den früheren Stadien der Arzneimittelentwicklung ermöglicht wird. Zu erwarten ist auch eine Senkung von begleitenden Phase III Kosten. Sie entstehen durch die parallel beginnende Fertigung des Arzneikandidaten für die Zeit nach der Zulassung sowie durch die Ausarbeitung des Zulassungsantrages. Eine Analyse der McKinsey-Unternehmensberatung für die EPIDAUROS AG belegt, dass durch die Anwendung der Pharmakogenetik die Kosten von

Phase III Studien im Durchschnitt halbiert werden könnten. Nicht zu vergessen sind auch die positiven ethischen Konsequenzen der Pharmakogenetik. Durch ihre Anwendung sollten insgesamt wesentlich weniger Patienten in klinische Studien einbezogen werden. Patienten, die aufgrund ihrer genetischen Ausstattung ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen aufweisen, können identifiziert und aus der Studie ausgeschlossen werden.

Ein möglicher Nachteil dieses Ansatzes besteht darin, dass die Studien nicht mehr repräsentativ für die generelle Bevölkerung wären, was zwangsläufig zur eingeschränkten Zulassung führen würde. Normalerweise ist eine beschränkte Zulassung gegen die Interessen der Arzneimittel-entwickelnden Industrie. Darüber hinaus würden für einen Teil der Bevölkerung keine Verträglichkeitsprofile generiert werden, was zu Problemen führen könnte, sollte es zur Anwendung ohne Genotypisierung kommen. Allerdings gibt es bereits konkrete Vorschläge für Maßnahmen, die diesen negativen Aspekten entgegenwirken sollen (Roses, 2000).

Inwieweit kommt zur Zeit die klinische Pharmakogenetik in industriellen Fragestellungen zum Einsatz?

Nahezu alle großen pharmazeutischen Firmen haben in den letzten 2 Jahren

pharmakogenetische Programme gestartet, wobei das Ausmaß recht unterschiedlich ist. Die Ergebnisse einer im Juli 2000 durch die Firma Reuters Business Insight durchgeführten Umfrage belegen, dass 40% aller pharmazeutischen Firmen Pharmakogenetik bei der Durchführung von klinischen Studien anwenden. Bis zum Jahre 2010 soll sich der Anteil dieser Firmen verdoppeln. Auch ist erkennbar, dass sich die klinische Pharmakogenetik dem allgemeinen Trend zur externen Auftragsvergabe („Outsourcing“) der einzelnen Arbeitsaufgaben in der Arzneimittelentwicklung nicht entziehen wird. Dies spiegelt sich bereits im Entstehen von Unternehmen wider, die sich ausschließlich auf pharmakogenetische Dienstleistungen konzentrieren und ihr Wissen in strategische Allianzen mit etablierten klinischen Forschungsorganisationen (CRO's) einbringen.

Berücksichtigt werden in der klinischen Pharmakogenetik bislang insbesondere die genetisch gut charakterisierten Cytochrom P450 (CYP) Enzyme. Deren Gene sind deshalb so gut charakterisiert, weil sich die Auswirkungen von genetischen Varianten, welche die Pharmakokinetik von Arzneimitteln beeinflussen, schon seit längerer Zeit sehr gut und präzise durch Messungen der Blutkonzentrationen erfassen lassen (vgl. Vogel, in diesem Band). In der Tat wird die überwiegende Mehrheit aller Arznei-

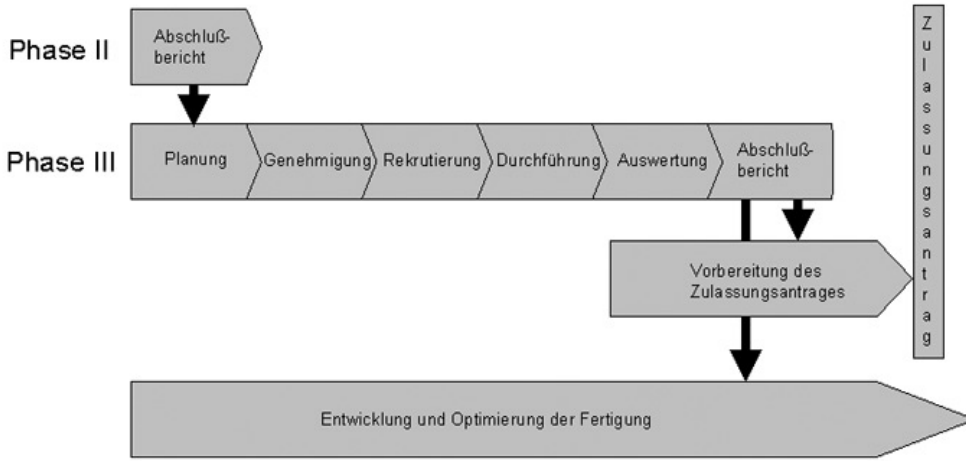


Abb 1 Die einzelnen Abschnitte einer typischen Phase III Studie

Ebenfalls dargestellt sind die unmittelbar vorhergehenden, darauffolgenden sowie die parallel verlaufenden Elemente der Arzneimittelentwicklung.

mittel durch die Proteinprodukte von nur wenigen CYP-Genen metabolisiert (Tab. 1). Darüber hinaus ist die variable Aktivität der meisten durch diese Gene kodierten Proteine auf eine kleine Zahl von genetischen Polymorphismen zurückzuführen. Detailliertere Informationen über die wichtigsten Allele der CYP-Gene und ihre spezifischen Auswirkungen auf den Arzneimittelmetabolismus können einem der zahlreichen Übersichtsartikel entnommen werden (Brockmoller, 2000). Eine Fülle von Informationen über die Substratspektren der einzelnen CYP-Proteine sind auch in den in der Tabelle 2 aufgelisteten Internetadressen zu finden. In den nächsten Jahren ist ein gradueller Ausbau der Liste der zu genotypisierenden Gene um Arzneimitteltransporter (Hoffmeyer, 2000) und -zielmoleküle zu erwarten (Tabelle 3). Die Einführung in die klinische Pharmakogenetik der zur Zeit viel diskutierten genomweiten Screens (Roses, 2000) liegt dagegen in ferner Zukunft. Dies ist sowohl auf die enormen Kosten der Genotypisierung von Tausenden von genetischen Markern (McCarthy, 2000) als auch auf den ungewissen Wert dieser Vorgehensweise zurückzuführen (Kruglyak, 1999).

Der tatsächliche Nutzen der genetischen Analysen für die Phase III Studien kann wegen der noch geringen Verbreitung solcher Analysen sowie wegen der für die pharmazeutische Industrie üblichen Geheimhaltung nur begrenzt eingeschätzt werden. Eines der wenigen verfügbaren Beispiele ist eine kürzlich veröffentlichte Phase III Studie, die den Vergleich zwischen

Lamotrigine, einem Antiepileptikum der Phenyltriazin-Klasse und dem trizyklischen Antidepressivum Desipramin in der Behandlung der unipolaren Depression beschreibt (Murphy, 2000). Desipramin wird überwiegend durch das CYP2D6-Protein metabolisiert und kann bei CYP2D6-„poor metabolizers“ zu ernsthaften Nebenwirkungen führen. Die Bestimmung der CYP2D6-Varianten ermöglichte die korrekte Identifizierung und den Ausschluss von CYP2D6-„poor metabolizers“ aus der Studie. Zusätzlich konnte auf das Monitoring der Desipramin-Plasmakonzentration verzichtet werden. Besonders erfreulich ist die in der Studie ebenfalls beschriebene hohe Genauigkeit der Voraussage des CYP2D6-„Poor Metabolizers“-Phänotyps durch Genotypisierung, die sich auf die Verbreitung der CYP2D6-Genotypisierung in klinischen Studien positiv auswirken dürfte. Es muss allerdings betont werden, dass solche prospektiven Genotypisierungen von Phase III Patienten im Unterschied zu Phase I zur Zeit eher selten sind.

Etliche Firmen haben allerdings bereits damit begonnen, Blutproben von Patienten aus Phase III Studien zu sammeln (Norton, 2001). Diese Proben können nach Abschluss der jeweiligen Studie pharmakogenomisch untersucht werden. Dabei kann entweder auf alle Proben aus einer Studie zurückgegriffen werden oder die Untersuchungen können besonderes effizient gestaltet werden, indem nur Proben solcher Personen untersucht werden, die Extrema im Ansprechen oder in Nebenwirkungen hatten. Der

Wert dieser Blutproben liegt auch darin, dass sie zur nachträglichen Identifizierung polymorpher pharmakodynamischer und -kinetischer Marker geeignet sind. Dies ist deswegen möglich, weil sowohl ein detailliertes Krankheitsbild als auch eine genau charakterisierte Antwort auf die Behandlung vorliegen.

Ausblick

Für die nächsten Jahre wird eine rapide Zunahme der Anwendung der Pharmakogenetik in Phase III Studien erwartet. Die Bedeutung der im Auftrag der pharmazeutischen Industrie durchgeführten klinischen Studien für die Weiterentwicklung der klinischen Pharmakogenetik wird steigen. Besonders wichtig erscheint in diesem Kontext die zügige Entwicklung von Mechanismen, die das Offenlegen der Ergebnisse von klinischen Studien ermöglichen werden, ohne die ökonomischen Interessen des Auftraggebers zu gefährden. Eine weitere Herausforderung stellt die Etablierung von Referenzstandards sowie – Labore dar, die eine weitere Steigerung der Präzision der Phänotypvoraussage und dadurch der Sicherheit von Patienten gewährleisten wird. Die Zulassungsbehörden stehen vor der Aufgabe, Richtlinien für die Durchführung von pharmakogenetischen Analysen und für ihre Aufnahme in den Zulassungsantrag zu definieren.

Literatur

- Arranz, MJ, Munro, J, Birkett, J, Bolonna, A, Mancama, D, Sodhi, M et al. (2000) Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355: 1615-1616.
- Bertz, RJ, Granneman, GR (1997) Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 32: 210-258.
- Brockmoller, J, Kirchheiner, J, Meisel, C, Roots, I (2000) Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 1: 125-151.
- Hoffmeyer, S, Burk, O, von Richter, O, Arnold, HP, Brockmoller, J, John, A et al. (2000) Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 3473-3478.
- Kruglyak, L (1999) Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. *Nat Genet* 22: 139-144.
- Kuivenhoven, JA, Jukema, JW, Zwinderman, AH, de Knijff, P, McPherson, R, Brusckhe, AV et al. (1998) The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 338: 86-93.
- McCarthy, JJ, Hilfiker, R (2000) The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nat Biotechnol* 18: 505-508.
- Murphy, MP, Beaman, ME, Clark, LS, Cayouette, M, Benson, L, Morris, DM et al. (2000) Prospective CYP2D6 genotyping as an exclusion criterion for enrollment of a phase III clinical trial. *Pharmacogenetics* 10: 583-590.
- Norton, RM (2001) Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R&D. *Drug Discov Today* 6: 180-185.
- Poirier, J, Delisle, MC, Quirion, R, Aubert, I, Farrow, M, Lahiri, D et al. (1995) Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 12260-12264.
- Roses, AD (2000) Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 355: 1358-1361.
- Tan, S, Hall, IP, Dewar, J, Dow, E, Lipworth, B (1997) Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 350: 995-999.

Korrespondenzadresse

Dr. med Leszek Wojnowski
EPIDAUROS Biotechnologie AG
Am Neuland 1
D-82347 Bernried
Tel 0049 -8158-998576
Fax 0049 -8158-998548
Leszek.Wojnowski@epidauros.com
www.epidauros.com

Anzeige