

Regulatorische Aspekte zu Therapieregimen in der personalisierten Medizin

Exposé zur Erstellung einer Dissertation
am Lehrstuhl Drug Regulatory Affairs
der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Vorgelegt von
Kirsten Krollmann

Mai 2011

1 Einleitung

Von der Vorstellung, eine bestimmte Erkrankung mit nur einem Medikament behandeln zu können, das bei allen Patienten vergleichbar gut wirkt, musste man sich schon vor einiger Zeit verabschieden. Heutzutage weiß man, dass viele interindividuelle Unterschiede zu der Wirksamkeit von Medikamenten beitragen, so dass es inzwischen die Vision einer „personalisierten Medizin“ gibt, bei der Arzneimittel mittels neuartiger Technologien individuell auf den einzelnen Patienten zugeschnitten werden, indem man Erkenntnisse etwa über die Stoffwechsellage oder bestimmte Genmuster des Patienten in die Therapie mit einbezieht [1]. Diese Vorstellung steht jedoch noch vor erheblichen finanziellen, rechtlichen und technologischen Problemen.

Ein einfacherer Ansatz mit Sicht auf eine „personalisierte Medizin“ ist die Anwendung von Therapieregimen, d.h. die Anwendung einer geeigneten Kombination von Arzneimitteln. So können verschiedene Gruppen von Patienten eine Therapie erhalten, die aufgrund des Aufweisens eines bestimmten Merkmales eine größere Erfolgschance bietet, als beispielsweise eine Monotherapie mit nur einem Arzneimittel oder die Therapie einer Vergleichsgruppe ohne dieses Merkmal. Im Folgenden werden einige Therapieregime vorgestellt, die dies verdeutlichen sollen.

Tuberkulose

In der Therapie der Tuberkulose (Erkrankung verursacht durch den Erreger *Mycobacterium tuberculosis* und ähnliche [2]) ist die Einhaltung eines Therapieregimes aus mehreren Medikamenten von enormer Bedeutung um eine erfolgreiche antiinfektiöse Behandlung durchzuführen und gleichzeitig das Risiko resistenter Mykobakterienstämme zu minimieren. Daher sind Medikamente zur Tuberkulosetherapie grundsätzlich nur für die Anwendung bei Mykobakterien in einer Kombination zugelassen. Bei den zugelassenen Arzneimitteln für diese Indikation handelt es sich in erster Linie um Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin. Diese werden je nach Resistenzlage, Bakterienstamm und eventuellen Patientencharakteristika (z. B. Alkoholismus, HIV-Infektion, Schwangerschaft) unterschiedlich kombiniert, zunächst in einer zweimonatigen Initialphase aus drei bis vier Medikamenten, anschließend folgt eine viermonatige Kontinuitätsphase mit zwei Substanzen [3, 4].

Therapie des *Helicobacter pylori*

Magenschleimhautgeschwüre und Gastritis konnten bis in die 80iger Jahre hinein grundsätzlich nur mit säurehemmenden Medikamenten, den Antacida, behandelt werden. Die Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori* im Jahr 1983 zeigte, dass der Erkrankung unterschiedliche Pathogenesemechanismen zugrunde liegen können. Zusammen mit dem NSAR-induzierten Magenschleimhautgeschwür gehört der *H. pylori* zu den Hauptursachen

dieser Erkrankung. Der Keim ist seit 1994 von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft, da er einen Risikofaktor für die Entstehung von Magenkarzinomen darstellt [5]. Die Erkenntnis, dass ein Bakterium Magenleiden hervorrufen kann, änderte die Therapie dieser Erkrankungen. Heutzutage wird bei Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion eine Tripeltherapie zur Eradikation des Keims angewandt. Diese besteht aus der Kombination zweier Antibiotika mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI). Als PPI sind die in Deutschland bekanntesten Vertreter Pantoprazol und Omeprazol zu nennen, die jeweils nur in der höheren Dosierung von 40 mg zur Eradikationstherapie zugelassen sind. [6] Die eingesetzten Antibiotika sind Amoxicillin oder Metronidazol jeweils in Kombination mit Clarithromycin. Eine 7-tägige Therapie hat eine Eradikationsrate von 95 %. Dank der Entdeckung des Bakteriums kann nun bei einem Magenleiden eine differenzierte Diagnose erfolgen, auf deren Basis eine individuelle Therapie für die Patienten gestaltet werden kann, und die unterschiedliche Pathogenese von Ulcuserkrankungen berücksichtigt wird.

BiDil[®]

Ein in vieler Hinsicht interessantes Beispiel eines „personalisierten Medikamentes“ in einem Therapieregime ist das Produkt BiDil[®]. Dieses wurde 2005 von der FDA zur Behandlung der Herzinsuffizienz für Patienten zugelassen, die „sich selbst als Angehörige der schwarzen Rasse einordnen“ („self-identified black patients“) [7]. Interessanterweise wurden hier zwei Medikamente kombiniert, die bisher in der Therapie der Herzinsuffizienz eine eher untergeordnete Rolle spielen: Hydralazin, ein Vasodilatator, der in deutschen Leitlinien zur Herzinsuffizienzbehandlung wenig Beachtung findet [8], und Isosorbitdinitrat (ISDN), welches aufgrund der gefäßerweiternden Wirkung ein wichtiges Medikament in der Behandlung der Angina pectoris darstellt. Beide Präparate sind seit langem auch generisch verfügbar [9]. In Studien zu dem Kombinationsmedikament wurde beobachtet, dass vor allem Afro-Amerikaner von dem Arzneimittel profitieren, weiße Patienten hingegen kaum. Dies führte zu der bisher regulatorisch einzigartigen Situation, dass dieses Medikament eine rassenspezifische Zulassung nur für die schwarze Bevölkerung erlangte. Für den Hersteller NitroMed Inc. birgt dies einen wirtschaftlichen Vorteil, denn so wurde das Auslaufen des Patents auf die allgemeine, nicht rassenspezifische Anwendung im Jahr 2007 umgangen, die rassenspezifische Anwendung hat nun ein Patent bis zum Jahre 2020 [10]. Das Beispiel BiDil verdeutlicht, wie regulatorische Mechanismen verwendet werden können, um Arzneistoffe, die schon lange auf dem Markt sind, zu neuer wirtschaftlicher Kraft verhelfen können. Außerdem ist es ein weiterer Schritt in Richtung „personalisierter Medizin“, in der ein Arzneimittel für eine bestimmte Gruppe von Patienten einen therapeutischen Vorteil bedeutet.

Onkologie

In der Onkologie sind Therapieregime mit mehreren Onkologika weit verbreitet. Je nach Tumorart und –charakteristika sowie Patientendaten werden individuelle Regime für die Patienten erstellt.

Ein Beispiel hierfür ist das FOLFIRI Therapieregime, welches zur Therapie des Kolorektalkarzinom zugelassen ist, bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU), Leukovorin (Folinsäure) und Irinotecan. 5-FU ist ein Antimetabolit, der an Stelle von Uracil in die RNA bzw. Cytosin oder Thymin in die DNA eingebaut wird, und somit die Zellproliferation zum Erliegen bringt. Leukovorin verstärkt auf die Wirkung von 5-FU, indem es die Thymidilatsynthase blockiert. Irinotecan hemmt das Enzym Topoisomerase I, welches für das Ablesen der DNA in der Zelle von enormer Bedeutung ist, da es während der Replikation der DNA diese entspiralisiert bzw spiralisiert. Die Hemmung des Enzyms führt zur Apoptose und verhindert so das Tumorwachstum [2, 11].

Seit 2004 ist in der Europäischen Union auch der monoklonale Antikörper Cetuximab zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms in Kombination mit Irinotecan zugelassen. Die EU erlaubt die Anwendung jedoch nur bei Patienten, die kein mutiertes K-Ras-Gen aufweisen [12].

Auch wenn sie nicht die antineoplastische Therapie unterstützen, so gehören noch zwei weitere Substanzen in ein solches Therapieregime. Da 5-Fluorouracil ein hohes emetisches Potential hat, sollte Patienten, die diesen Stoff erhalten, immer ein Antiemetikum aus der Gruppe der 5-HT₃-Rezeptorinhibitoren sowie Dexamethason verabreicht bekommen.

2 Regulatorische Grundlagen

Die regulatorischen Grundlagen für die Zulassung von Therapieregimen bzw. Arzneimittelkombinationen basieren auf Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EC:

„Enthalten Arzneimittel Wirkstoffe, die Bestandteil bereits genehmigter Arzneimittel sind, bisher jedoch zu therapeutischen Zwecken noch nicht miteinander kombiniert wurden, so sind die Ergebnisse neuer vorklinischer oder neuer klinischer Versuche zu dieser Kombination gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i) vorzulegen, ohne dass zu jedem einzelnen Wirkstoff wissenschaftliche Referenzen angegeben werden müssen.“ [13]

In der „Guideline on fixed combination medicinal products“ des CHMP werden Voraussetzungen für die Zulassung genauer erläutert. Es ist zu begründen, warum eine bestimmte Kombination von Arzneimittel aus therapeutischer Sicht notwendig und sinnvoll ist, und einen Vorteil gegenüber einer konventionellen Therapie bietet. Gerechtfertigt sind fixe Kombinationen von Arzneimittel dann, wenn sie einen von zwei Grundsätzen erfüllen: Die Kombination muss entweder a) ein verbessertes Nutzen-Risiko-Profil aufweisen, oder b) zu einer Vereinfachung der Therapie, etwa durch eine bessere Compliance, führen. Ein verbessertes Nutzen-Risiko-Profil sei gegeben, wenn in der Kombination durch einen additiven oder potenzierenden Effekt eine niedrigere Dosierung der Einzeldosen benötigt wird um zum gleichen therapeutischen Ergebnis zu gelangen, oder die Wirksamkeit bei gleicher Dosierung durch die Kombination signifikant erhöht ist im Gegensatz zur Monotherapie. Des Weiteren kann die Zugabe einer Substanz, die eine unerwünschte Wirkung der therapeutisch wirksamen Substanz reduziert, als Verbesserung des Nutzen-Risiko-Profiles angesehen werden. Bei Therapieregimen muss die Sicherheit und Effektivität des Regimes für die Patientensubgruppe, auf welches es angewendet werden soll, in konfirmatorischen Studien bewiesen werden [14].

3 Zielsetzungen dieser Dissertation

Aus den oben aufgeführten historischen Beispielen der Anwendung von Therapieregimen im Gegensatz zur einfachen Monotherapie geht hervor, welchen Chancen Therapieregime bieten. Zum einen können so bestimmte Patientengruppen aufgrund spezieller Merkmale, sei es ein bestimmter Bakterienstamm, ein Tumor, der bestimmte Charakteristika aufweist, oder die ethnische Herkunft, gezielter behandelt werden, so dass ein Behandlungserfolg wahrscheinlicher wird. Regime bilden einen Ausgangspunkt hin zur Entwicklung „personalisierter Medizin“.

Vom regulatorischen Standpunkt aus betrachtet, bietet die Zulassung eines Regimes neue Möglichkeiten. So könnten ältere Medikamente einen neuen Nutzen erlangen und damit auch wieder wirtschaftlicher werden. Wie der Fall von BiDil[®] zeigt, können auf diese Weise neue Patente für ältere Wirkstoffe wiedererlangt werden, was eine attraktive Möglichkeit darstellt.

Leitlinien der Fachgesellschaften geben für bestimmte Krankheiten häufig Therapieschemata bzw. Stufenpläne vor, welche die optimale Versorgung der Patienten zum Ziel haben. Diese Leitlinien basieren auf der Entwicklung des Gesundheitswesens, Erfahrungen mit der Anwendung bestimmter auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln und ökonomischen Aspekten. Herausgeber solcher Leitlinien sind meist die ärztlichen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) [15]. Ob solche Leitlinien als Basis für die Zulassung von Therapieregimen genutzt werden können und sollten, ist eine Frage die in dieser Arbeit geklärt werden soll.

Ausgewählte Ziele dieser Dissertation sind also:

- Erstellen einer Guideline zu regulatorischen Aspekten einer Therapieregimezulassung
- Die Fragestellung, ob die Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften als Grundlage für eine solche Zulassung dienen können
- Beurteilung zukünftiger Entwicklungen auf diesem Gebiet aus regulatorischer Sicht

4 Methoden

Zu Beginn der Arbeit soll zunächst in einer Literaturrecherche der aktuelle Wissensstand und Entwicklungen auf dem Gebiet erfasst werden. Hierbei werden Entwicklungen und Rechtsnormen in der EU und den USA erfasst, die Literaturrecherche wird sich daher auf Quellen in deutscher und englischer Sprache konzentrieren.

Zur weiteren Informationsbeschaffung werden Experteninterviews durchgeführt. Hierbei sollen Stellungnahmen von Vertreter aus Fachgesellschaften und Verbänden (BPI, VFA usw.), Behörden (BMBF, BfArM, EMA, FDA usw.) sowie Mitarbeiter medizinischer oder pharmazeutischer Berufe und Universitätsgelehrte aufgenommen werden. Hierzu werden Interviews in den Sprachen deutsch und englisch in persönlicher, telefonischer oder schriftlicher Form abgehalten.

Um einen Konsens zu finden, soll eine Delphi-Befragung durchgeführt werden. Dazu wird ein Fragebogen entwickelt, der in der ersten Runde an verschiedene Experten ausgegeben wird. Die erhaltenen Antworten werden zunächst ausgewertet und zusammengefasst, anschließend werden diese in einem weiteren Fragebogen anonymisiert ausgegeben und erneut bewertet. Die Anonymisierung erfolgt zur Wahrung der Privatsphäre und um gruppenspezifischen Prozessen vorzubeugen. Das Verfahren wird dann noch mehrfach wiederholt, bis sich die Mehrheit der Befragten auf einige Hauptthesen geeinigt haben. [16]

Literaturverzeichnis

- [1] <http://www.who.int/genomics/elsi/pharmacogenomics/en/index.html>, abgerufen April **2011**
- [2] Mutschler, E. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 9. Auflage. **2008**.
- [3] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose „Richtlinien zur medikamentösen Behandlung er Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter“ (Stand **2001**, abgerufen April 2011), online verfügbar unter http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/LL_Tuberkulose.pdf?cntmark
- [4] World Health Organization „Treatment of Tuberculosis Guidelines“, vierte Ausgabe (Stand **2010**, abgerufen April 2011), online verfügbar unter http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf
- [5] Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten „S3-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulcuskrankheit“ (Stand **2009**, abgerufen April 2011) online verfügbar unter http://www.dgvs.de/media/Leitlinie_Helicobacter.pdf
- [6] Fachinformation Pantozol[®] 40 mg, Nycomed, Stand **2009**.
- [7] U.S. Food and Drug Administration „FDA Approves BiDil Heart Failure Drug for Black Patients“ (23.06.**2005**, abgerufen April 2011), online verfügbar unter <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108445.htm>
- [8] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie „Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“ (Stand **2004**, abgerufen April 2011), online verfügbar unter <http://www.dgk.org/leitlinien/leitlinienherzinsuffizienz.pdf>
- [9] Coons, S. J. „Have we witnessed the rise and fall of race-specific drugs?“ Clinical Therapeutics, **2009**, 31, 620-22.
- [10] Duster, T. „Medicalisation of race“, Lancet, **2007**, 369, 702-4.
- [11] Goodwin, R.A., Asmis, T.R. „Overview of systemic therapy for colorectal cancer.“ Clin Colon Rectal Surg. **2009**, 22, 251-6.
- [12] European Medicines Agency, EPAR Erbitux (Cetuximab), **2009**, online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/000558/WC500029111.pdf
- [13] Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlamentes und Rats vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, **2008**.
- [14] European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use, Guideline on fixed-combination medicinal products, **2008**, online verfügbar unter

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003689.pdf

[15] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Homepage, abgerufen April 2011, <http://www.awmf.org/>

[16] Hasson, F. Et al „Research guidelines for the Delphi survey technique“ J Adv Nurs, **2000**, 32, 1008-15.