



5. Hamburger Gesundheitstreff

Montag, 10. November 2014

„Personalisierte Medizin – Zwischen Versprechen und Wirklichkeit“ (am Beispiel der Onkologie)

Wolf-Dieter Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ);

HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie



„Personalisierte Medizin – Zwischen Versprechen und Wirklichkeit“: **Agenda**

- „personalisierte“, individualisierte“, stratifizierende“ Medizin
 - babylonische Sprachverwirrung?, Definitionen
- **sehr kurzer Blick zurück:** medikamentöse Beh. von Tumorerkrankg.
- **Ziele** der Biomarker-basierten stratifizierenden Medizin (Onkologie)
- individualisierte Medizin in der Onkologie: **tatsächlich etwas Neues?**
- **Aktuelle Situation: drei Szenarios** in Diagnostik und Therapie
 - Behandlung der CML: ein echter therapeutischer Fortschritt
 - Therapie: Imatinib, Vemurafenib
 - Biomarker-basierte Tests in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms
- **genetische Heterogenität** onkologischer Erkrankungen - unterschätzt?
- **Herausforderungen, Fragen und Impulse für die Diskussion**

Individualisierte Medizin vor $\approx$ 430 Jahren

Michel de Montaigne

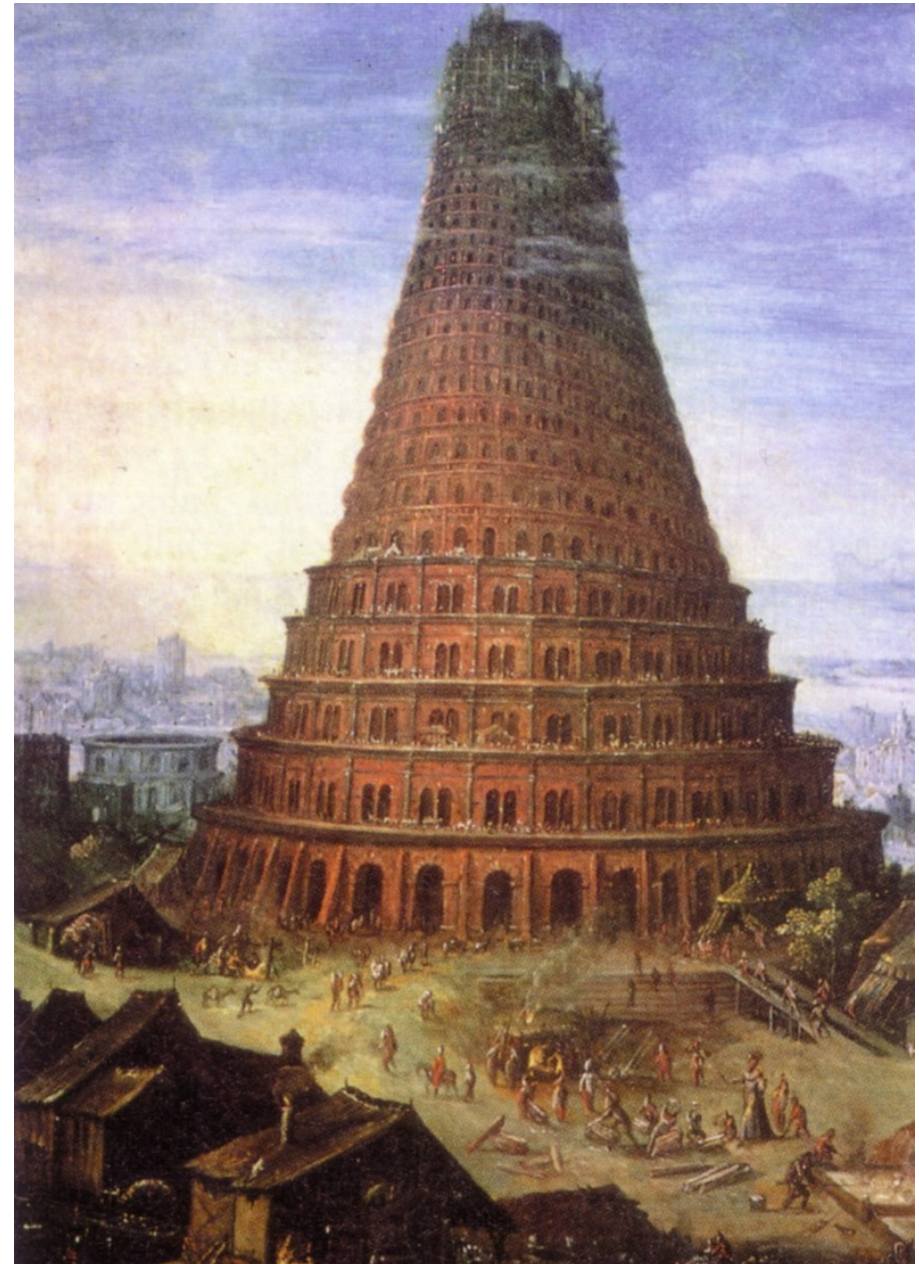


*Der Arzt muß ja, um den richtigen Behandlungsplan aufstellen zu können,
allzu viele Einzelheiten, Aspekte und Umstände beachten:
Er muß die Konstitution des Kranken kennen, sein Temperament,
seine Stimmungen und Neigungen, sein Tun und Lassen
und sogar seine Gedanken und Illusionen;
...er muß mit den Ursachen der Krankheiten vertraut sein,
ihren Symptomen, Auswirkungen und kritischen Tagen;
er muß bei den Arzneien über Gewicht und Stärke Bescheid wissen,...,
über Anwendungshinweise und Alter –
und all diese Faktoren muß er im rechten Verhältnis miteinander zu kombinieren
und in ein vollkommenes Gleichgewicht zu bringen verstehn“*

Stilett H (Hrsg.): Michel de Montaigne für Mediziner und ihre Opfer.
Frankfurt a. Main: Eichborn GmbH & Co. Verlag KG, 1999.



- personalisierte Medizin
- individualisierte Medizin
- stratifizierende Medizin
- **Biomarker-basierte stratifizierende Medizin**
- maßgeschneiderte Medizin
- Präzisionsmedizin
-



PM seeks to improve tailoring and timing of preventive and therapeutic measures by utilizing biological information and biomarkers on the level of molecular disease pathways, genetics, proteomics as well as metabolomics.

„Omics-Technologien“

Schleidgen et al. *BMC Medical Ethics* 2013, **14**:55
<http://www.biomedcentral.com/1472-6939/14/55>



Das vorliegende Positionspapier versteht unter IM ein medizinisches Vorgehen, bei dem *die Daten eines Individuums auf molekularer Ebene erhoben und diese mit Mitteln der Informationstechnologie im Hinblick auf eine individualisierte Prognosestellung, Beratung und/oder Therapie eben dieses Individuums ausgewertet werden.*

„More broadly, „**personalized medicine**“ may be thought of as the tailoring of medical treatment to the **individual characteristics, needs and preferences** of a patient **during all stages of care**, including prevention, diagnosis, treatment and follow-up“.



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

Herbstsymposium der Korporativen Mitglieder der
Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 9. Oktober 2013, Wiesbaden

Maßgeschneiderte Medizin für jeden Patienten

Durch genaue Diagnostik zur personalisierten Behandlung

Hamburger Abendblatt

04.06.14, 06:57

Arzneimittel werden personalisiert

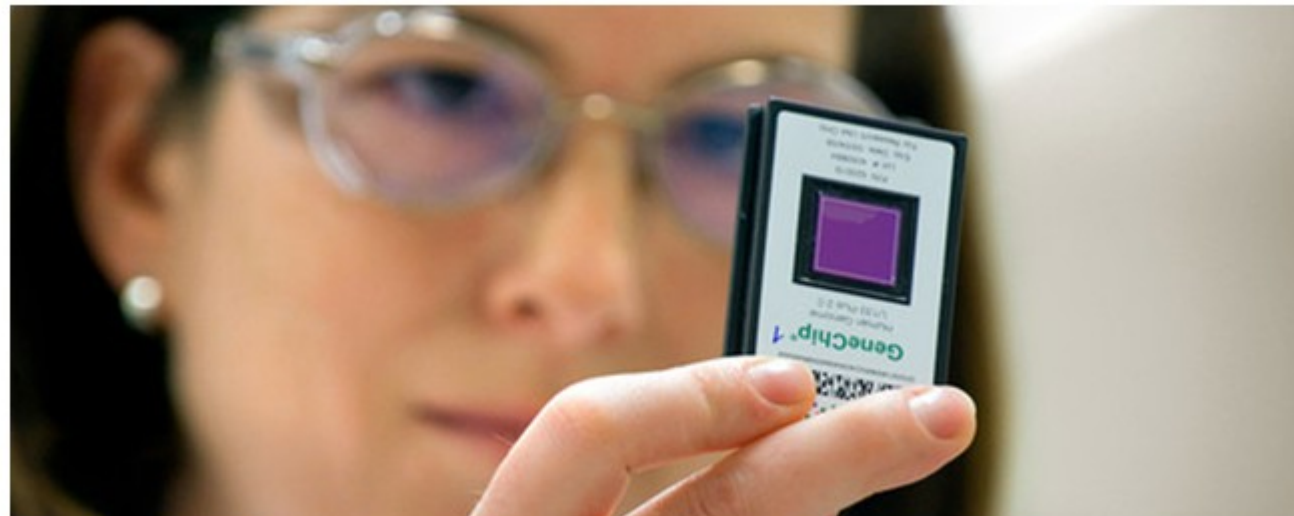
Immer häufiger gibt es Vorabtests, um Medikamente für eine Therapie auszusuchen

Frankfurt am Main. Gezielt wirkende Medikamente gegen Lungenkrebs kommen im fortgeschrittenen Stadium nur für 15 Prozent der Patienten infrage. Und ein HIV-Medikament hat bei drei Prozent der damit Behandelten lebensgefährliche Nebenwirkungen. Für beide Präparate gibt es einen Gentest, der das vor der Therapie abklärt. "Personalisierte Arzneimitteltherapie" heißt das Schlagwort, das viele für einen zukunftsweisenden Weg halten. Zweifel aber bleiben: Der Nutzen sei nicht bewiesen, sagen die Kassen.

Individualisierte Medizin sei eines der vielversprechendsten Felder der Gesundheitsforschung, sagte Bundesforschungsministerium Johanna Wanka (CDU) bei der Vorstellung eines Aktionsplans im vergangenen Jahr. Bis 2016 will das Ministerium bis zu 100 Millionen Euro in Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet stecken. Laut Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) werden derzeit 30 bis 40 Medikamente personalisiert eingesetzt. Die Tests können theoretisch drei Arten von Prognosen liefern: wie gut das Medikament bei einem Patienten wirkt, wie gut er es verträgt und wie es am besten dosiert wird.

Personalisierte Medizin – das beste Medikament für den Patienten finden

Personalisierte Medizin ist ein Behandlungskonzept, das Patienten schneller zu einer für sie geeigneten Therapie verhelfen und zugleich das Gesundheitswesen effizienter machen kann. Es beruht in hohem Maße auf den Möglichkeiten der modernen Diagnostik einschließlich Gendiagnostik. Bislang werden erst etwas mehr als 30 Medikamente in Deutschland „personalisiert“ eingesetzt ([Liste unter www.vfa.de/personalisiert](http://www.vfa.de/personalisiert)), doch jedes Jahr kommen weitere dazu.



Genchips helfen, für den Patienten das passende Medikament zu finden. (© vfa / M. Joppen)

Personalisierte Medizin - in D zugelassene Arzneimittel

Im folgenden sind die Wirkstoffe aufgeführt, vor deren Anwendung in Deutschland ein Gentest vorgeschrieben (oder ein Test, der den Genstatus indirekt ermittelt) oder empfohlen wird. Die Informationen basieren auf öffentlichen Bekanntmachungen, in der Regel auf der Fach- und Gebrauchsinformation im öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der EMA.

Wirkstoff	Krankheitsgebiet	Test auf	Testbeschreibung	N=40/Onkologie N=30	Quelle
Abacavir	HIV-Infektion	Nebenwirkungen	Test auf Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (erhöht Risiko für Überempfindlichkeit) keine Anwendung bei positivem Test Pflichttest seit Feb.2008 positives Testergebnis bei ca. 5 % aller Patienten; bei 48-61 % dieser Patienten Überempfindlichkeitsreaktion; vor Testpflicht Hinweis auf mögliche schwere Nebenwirkungen		Fachinformation
Afatinib	Lungenkrebs	Wirksamkeit	Test auf aktiverende Mutation der EGFR (epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinase (Mutation Del19 bzw. L858R) Anwendung nur bei positivem Test Pflichttest seit Sep.2013 positives Testergebnis bei 10-15 % der Patienten europäischer Herkunft und bei 40 % der Patienten asiatischer Herkunft		Fachinformation
Anastrozol	Brustkrebs	Wirksamkeit	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen; positiv = Expression von Estrogen- und / oder Progesteron-Rezeptoren bei >= 1% der Zellen Anwendung nur bei positivem Test Pflichttest seit Jun.1996 bei metastasiertem Brustkrebs Zulassung auch ohne Vortest; weitere Anastrozol-Präparate auf dem Markt, aber mit weniger Anwendungsgebieten		Fachinformation



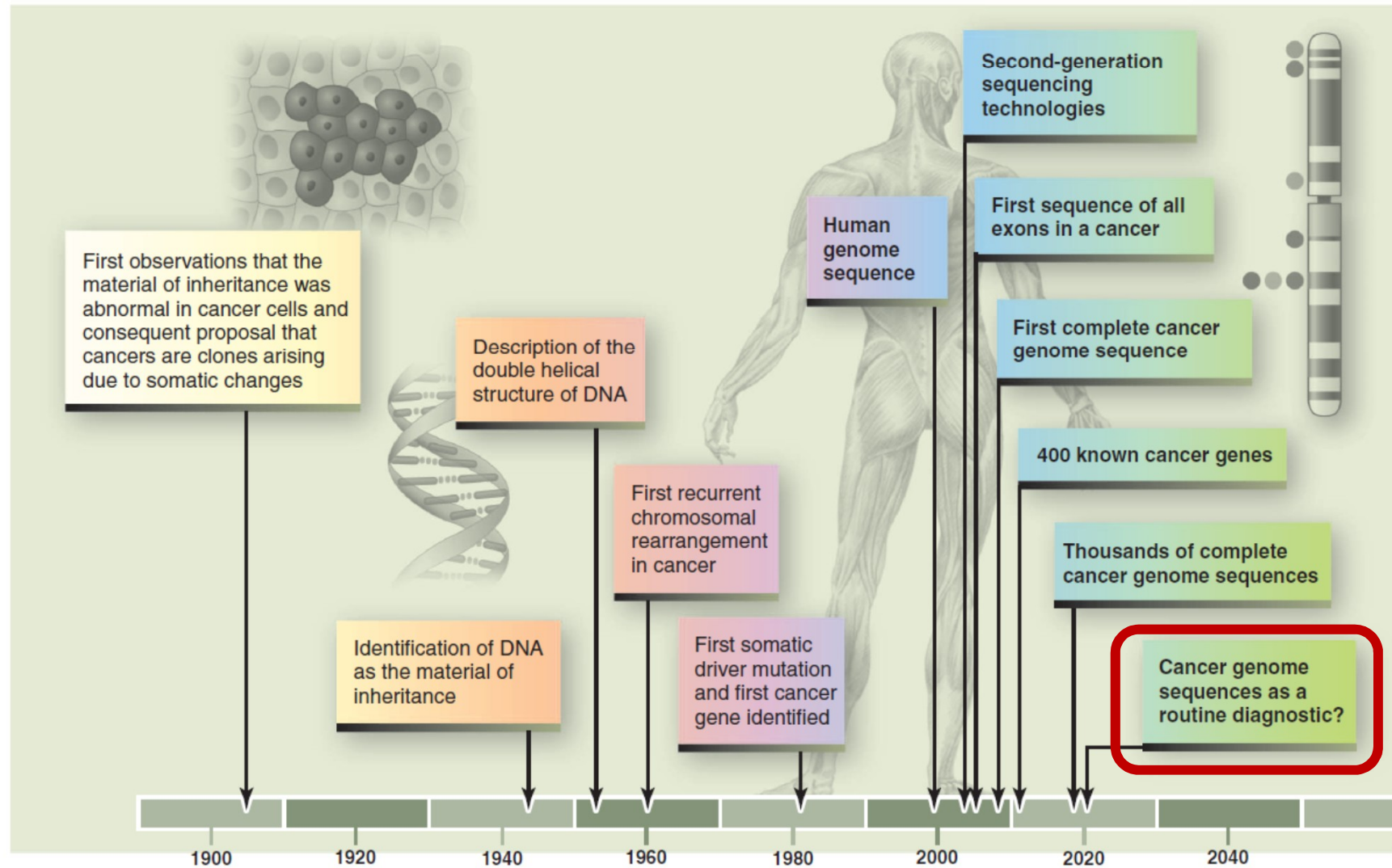
Tagungsdokumentation

Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer?

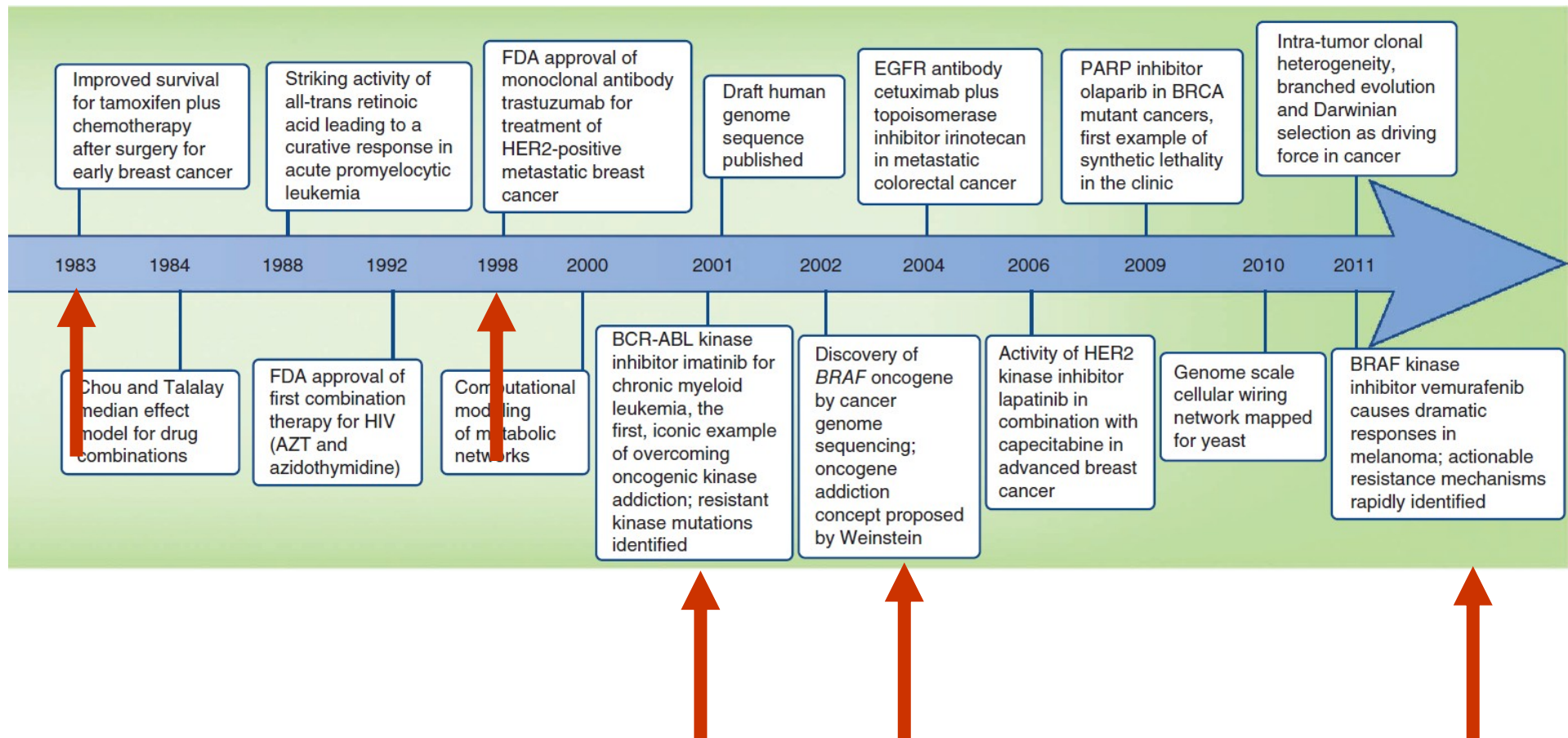
- » Werden Patienten auf dem Prunkwagen der personalisierten Medizin in das Paradies medizinischen Fortschritts gefahren oder werden sie vor den Karren der molekularbiologischen Forschung und der Pharmaindustrie gespannt?

Exploring the Genomes of Cancer Cells: Progress and Promise

Michael R. Stratton*



„zielgerichtete“ Therapien in der Onkologie





Definition von Biomarker*:

„Merkmale, die objektiv gemessen werden können zur Bewertung von normalen biologischen Prozessen, von pathologischen Prozessen, von pharmakologischen Reaktionen auf eine therapeutische Intervention oder von Reaktionen auf präventive oder andere Gesundheitsinterventionen“.

**Zukunftsreport 2009*

„Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem“

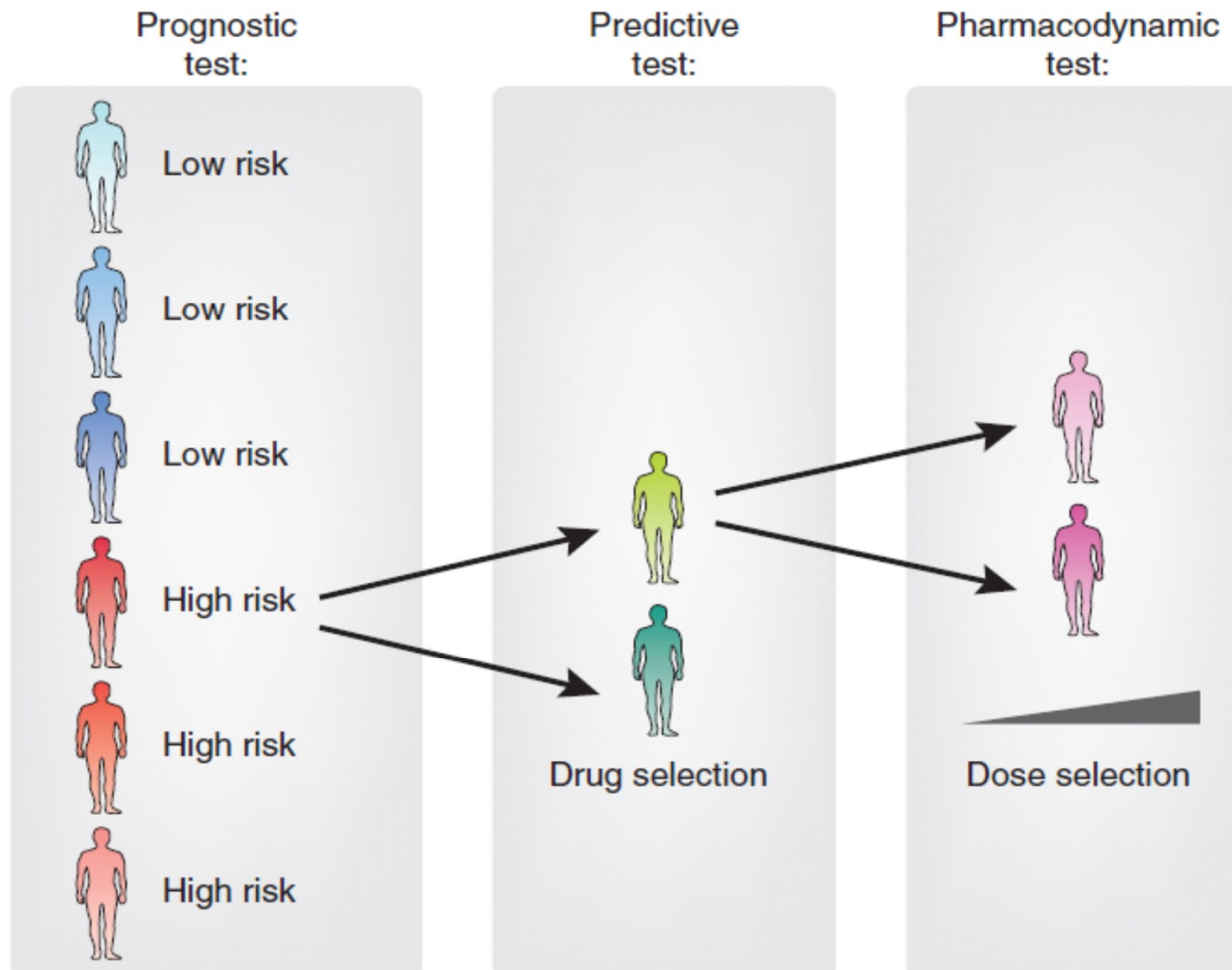


Biomarker-basierte stratifizierende Medizin

- **benötigt:** Biomarker (Veränderungen im somatischen Genom des Tumors oder im Genom der Keimbahn)
- Indikatoren biologischer oder pathologischer Prozesse
- prognostisch und klinisch relevante Untergruppen (Strata)
- stratifizierende (risikoadaptierte) Therapiestrategien
- **Ziele:**
 - weitere Therapie (z.B. vor/nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors) erforderlich? – „*who to treat*“?
 - mit welchen Wirkstoffen? – „*how to treat*“?
 - wie intensiv? – „*how much to treat*“?
- richtige(r) Wirkstoff, Dosierung, Zeitpunkt
- **prognostische, prädiktive, pharmakodynamische Biomarker**
- Biomarker von Bedeutung für den gesamten Prozess der translationalen Forschung/Arzneimittelentwicklung

Taming the dragon: genomic biomarkers to individualize the treatment of cancer

Ian J Majewski & René Bernards





Biomarker-basierte stratifizierende Medizin

- **individuelle Faktoren in der Onkologie:**
u.a. Alter, Begleiterkrankung(en), Komedikation, Organfunktionen (z.B. Herz, Lunge, Niere, Leber), Lebenssituation, soziales Umfeld, Wünsche des Patienten
- **Verständnis genetischer Heterogenität von Tumorerkrankungen**
- **Einteilung von morphologisch/histologisch homogen erscheinenden Tumoren in klinisch relevante Untergruppen
{ neue „Taxonomie“ maligner Erkrankungen }**
- **„one-size-fits-all approach“ nicht mehr angemessen**
- **Vision:** höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der UAWs

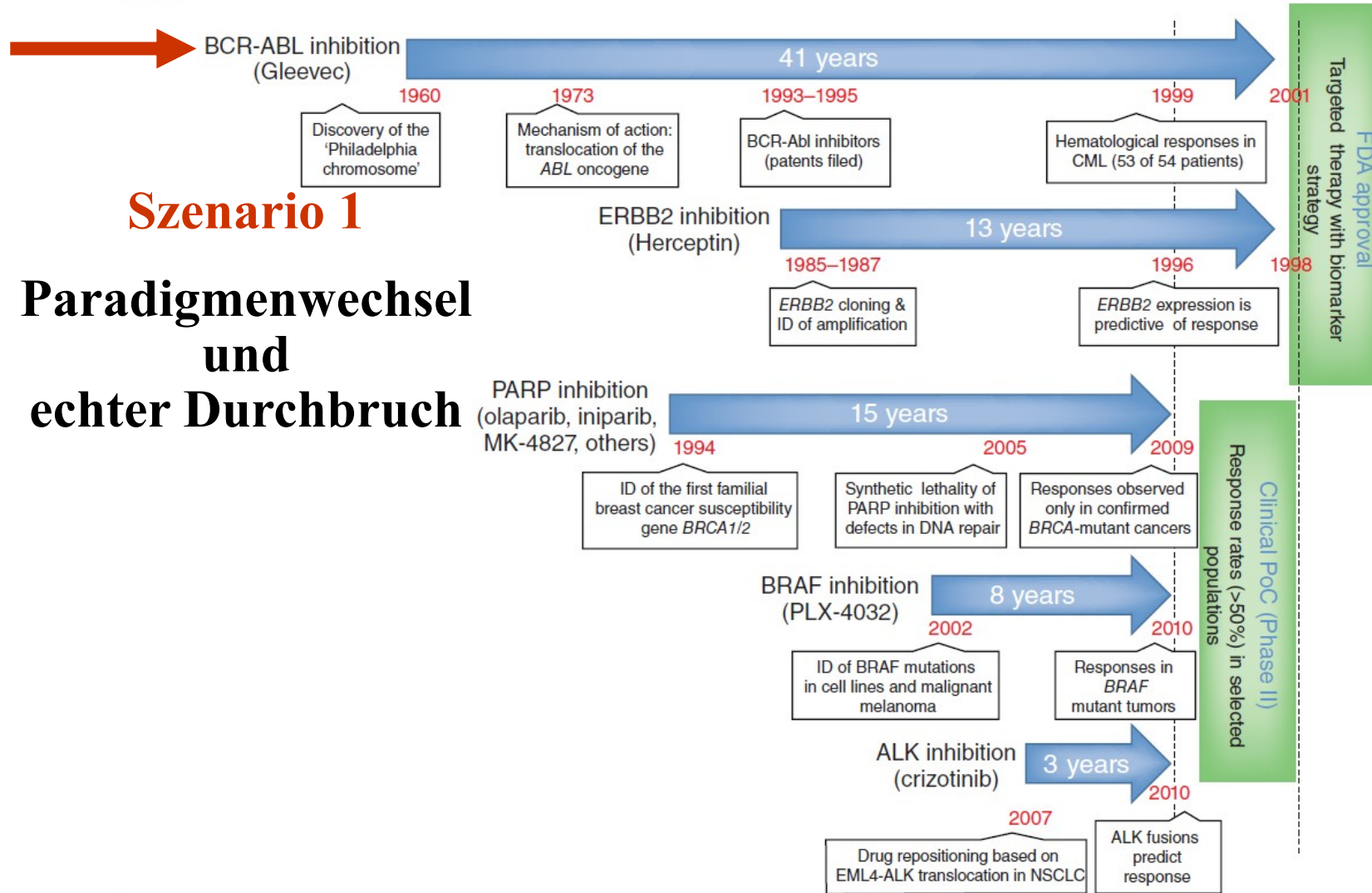
Tumorerkrankung	Zielstruktur	Aussage des Bio-markers	Unter-suchungs-material	Testbe-schreibung	genetische Veränderung	therapeutische Bedeutung
Mammakarzinom	Östrogen- und/ oder Progesteron-Rezeptoren	prognostisch und prädiktiv	Tumorzellen	Immunhisto-chemie	verstärkte Expression	Empfindlichkeit auf Hormontherapie in der adjuvanten Therapie oder im metastasierten Stadium (Tamoxifen, Aromatase-Hemmer)
akute Promyelo-zytenleukämie	PML-RAR- α	prädiktiv	Leukämie-zellen	PCR oder FISH	Translokation	Ansprechen auf All-trans-Retinsäure, Arsentrioxid
kolorektale Karzinome	EGFR-Tyro-sinkinase	prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	Sequenz-analyse KRAS	Mutation	Anwendung von Cetuximab, Panitumumab nur bei Wildtyp des KRAS-Gens
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	EGFR- Tyro-sinkinase	prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR	Mutation/ Amplifikation	Anwendung von Erlotinib, Gefitinib, Afatinib nur bei Nachweis von aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase
	ALK	prädiktiv		unterschied-liche Nach-weisverfahren (z. B. FISH)	Mutation	Anwendung von Crizotinib nur bei Nachweis von ALK-Positivität
Ph ⁺ CML/ALL	BCR-ABL	prädiktiv	Leukämie-zellen	PCR oder FISH	Translokation	Anwendung von Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib, Bosutinib nur bei positivem Testergebnis
Mammakarzinom	HER2	prognostisch und prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	Immunhisto-chemie und FISH (Anzahl an DNA-Kopien)	Überexpression bzw. Amplifi-kation	Anwendung von Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin nur bei HER2-Überexpression bzw. Amplifikation
Melanom	BRAF	prädiktiv	Gewebe-probe des Tumors	real-time PCR	BRAF-V600-Mutation	Anwendung von Vemurafenib, Dabrafenib nur bei BRAF-V600-Mutation positivem Tumorstatus
rezidiertes Hodgkin-Lymphom oder ana-plastisches großzelliges Lymphom (ALCL)	CD30					
Medulläres Schild-drüsenkarzinom	RET					
Myelofibrose	JAK1/JAK2					

AMNOG (2011 – Mai 2014)
onkologische Wirkstoffe N=25
Biomarker verfügbar N=10



Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine

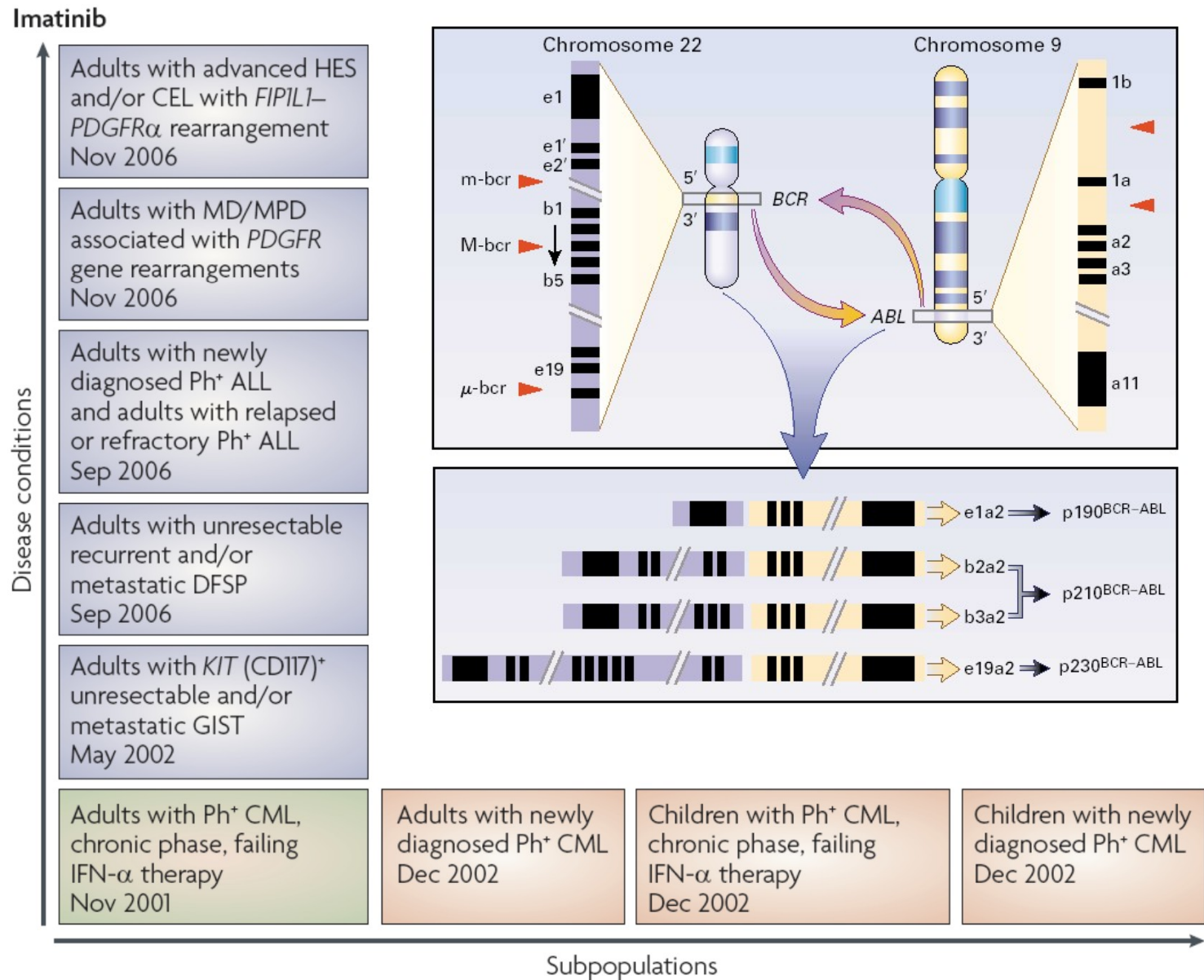
Lynda Chin¹⁻³, Jannik N Andersen¹ & P Andrew Futreal⁴



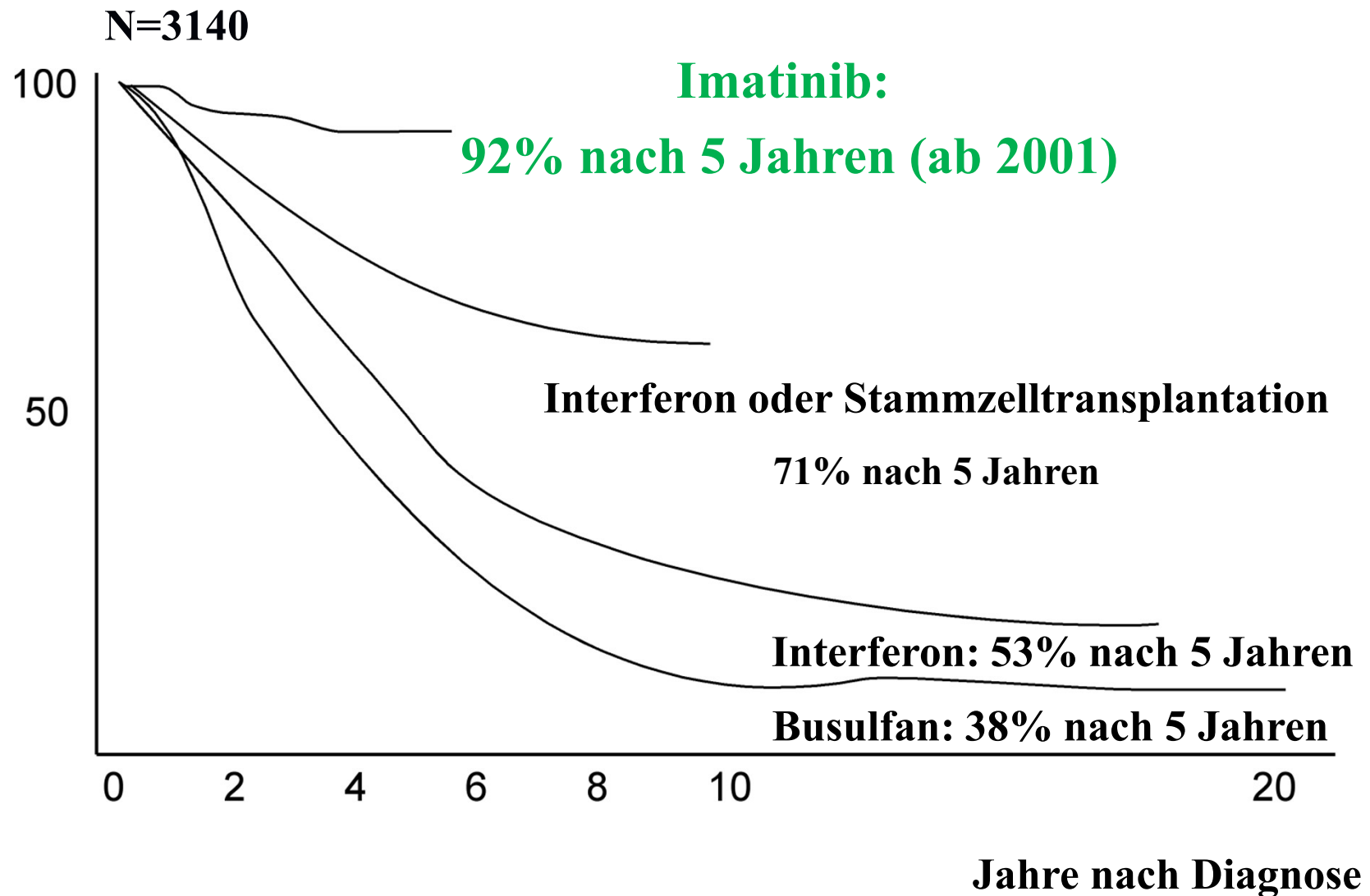


Staggered approval — the regulatory life cycle.

„orphan
nichebuster“
↓
„blockbuster“
mit
7 Indikationen



Überleben der CML 1983 – 2012: Daten der deutschen Studiengruppe



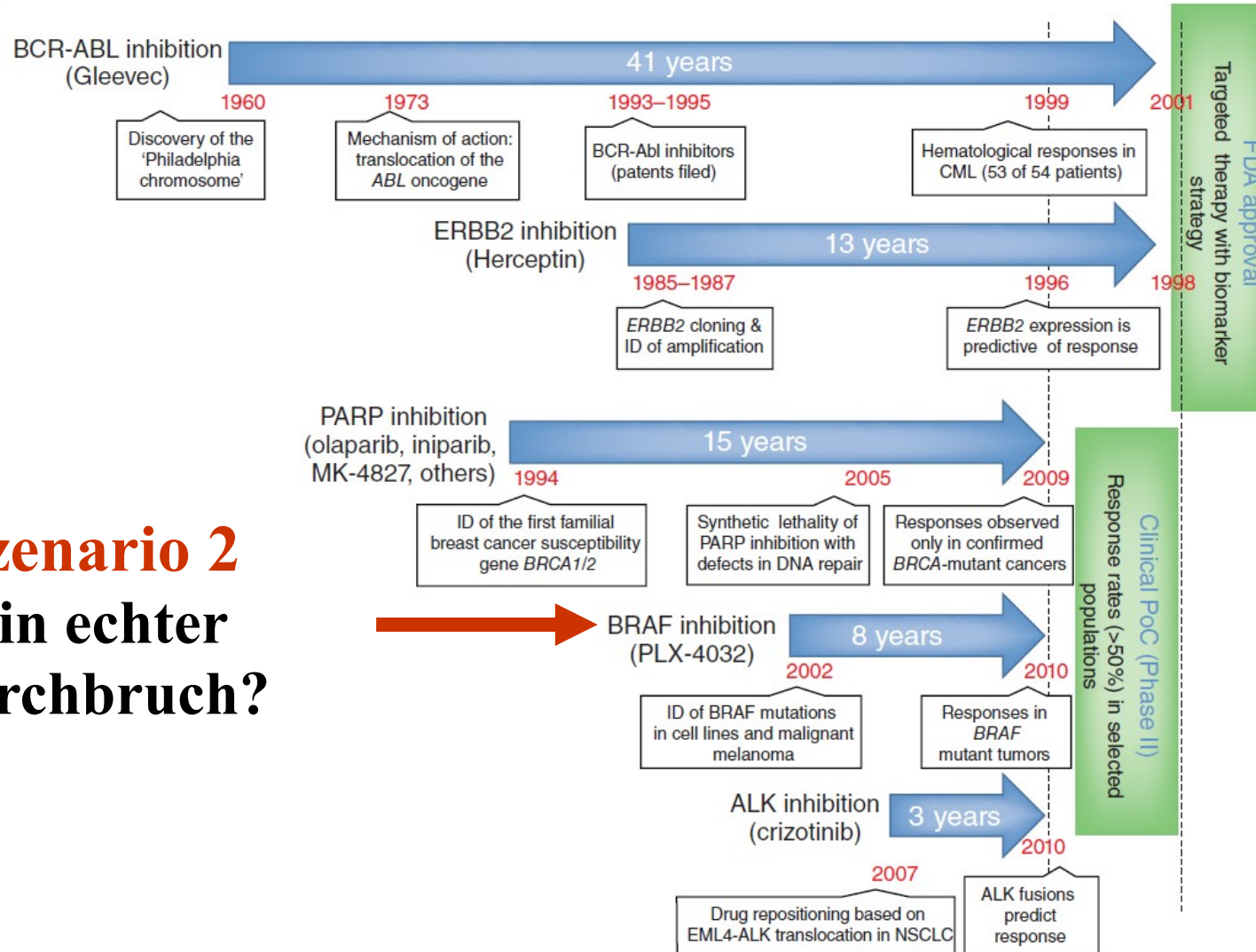
„Primum non nocere“ und Profitstreben der pharmazeutischen Industrie – ein unauflösbarer Widerspruch in der Onkologie?

Land	Arzneimittelkosten/Jahr in Tausend US-\$ (gerundet)		
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
USA	92	115,5	123,5
Deutschland	54	60	90
Großbritannien	33,5	33,5	48,5
Kanada	46,5	48	62,5
Norwegen	50,5	61	82,5
Frankreich	40	51,5	71
Italien	31	43	54
Südkorea	28,5	26	22
Mexiko	29	39	49,5
Argentinien	52	73,5	80
Australien	46,5	53,5	60
Japan	43	55	72
China	46,5	75	61,5
Russland	24	48,5	56,5
Südafrika	43	28	54,5

* Preise nach REDBOOK® Online (11) sowie nach Angaben von CML-Experten der jeweiligen Länder (nach 4).

Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine

Lynda Chin¹⁻³, Jannik N Andersen¹ & P Andrew Futreal⁴



Szenario 2
Ein echter Durchbruch?

Abbildung 3.11.1a
Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach
Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 1999 – 2010
je 100.000 (Europastandard)

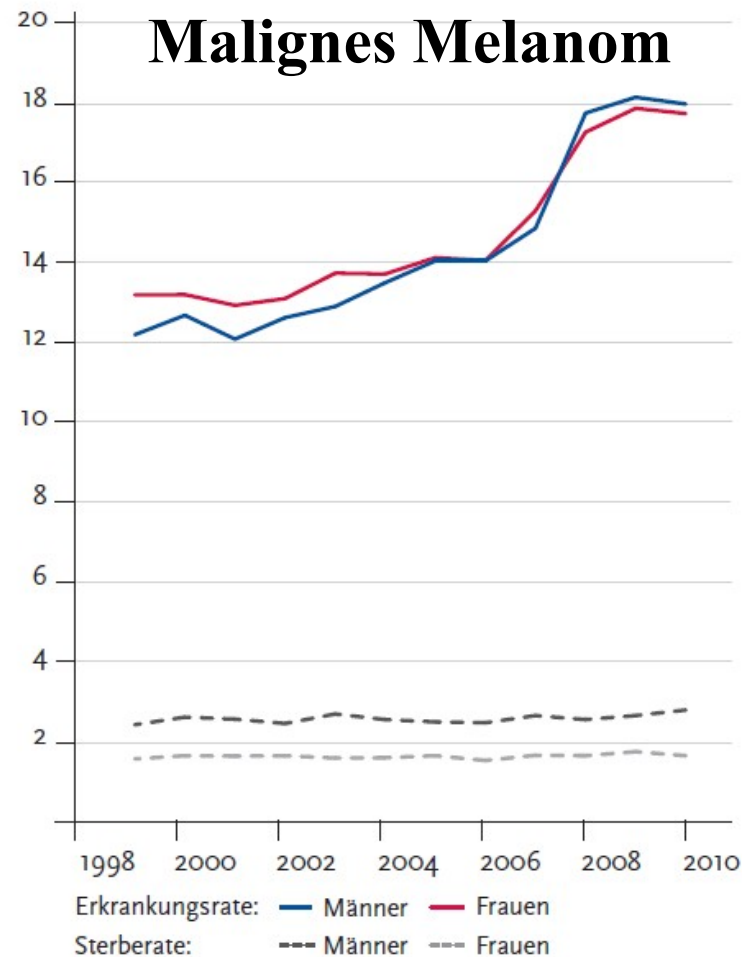
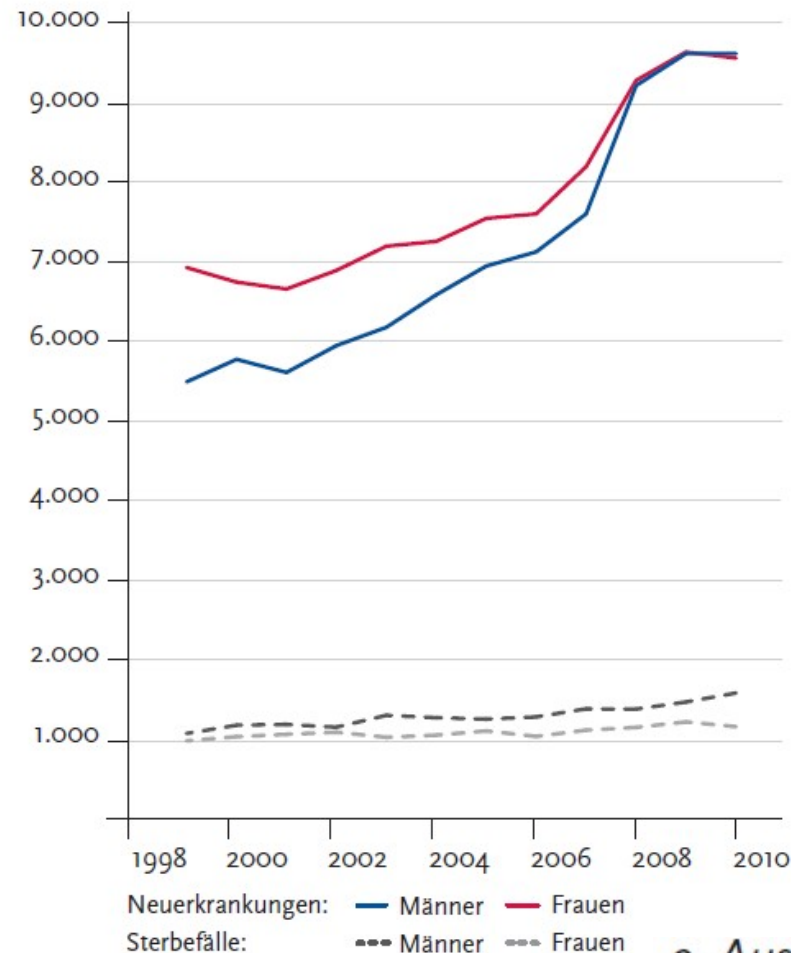


Abbildung 3.11.1b
Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach
Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 1999 – 2010





MECHANISMS OF DISEASE

Melanoma

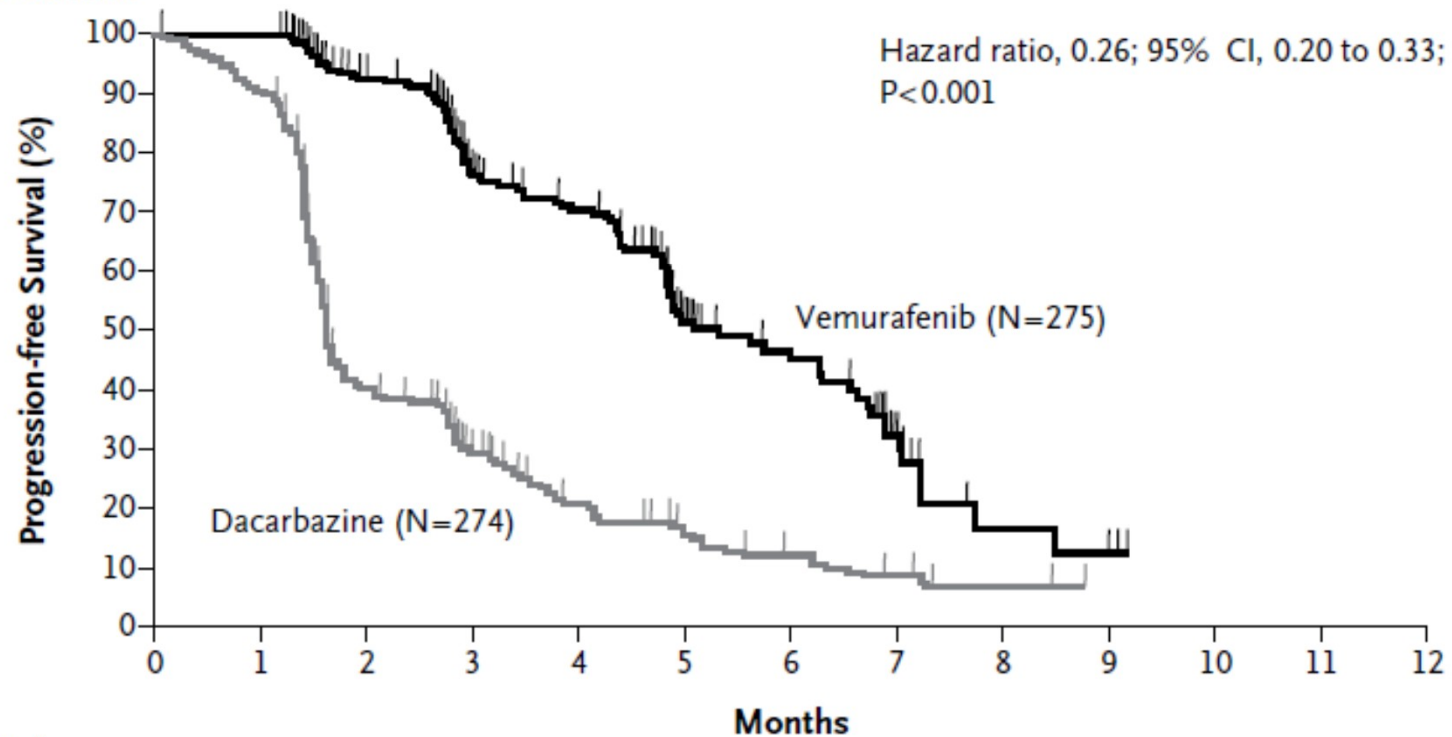


Stage	Benign Nevus	Dysplastic Nevus	Radial-Growth Phase	Vertical-Growth Phase	Metastatic Melanoma	
Epidermis Basement membrane Dermis			N ENGL J MED 355;1 WWW.NEJM.ORG JULY 6, 2006			Metastasis to lung, liver, or brain
Biologic Events	Benign Limited growth	Premalignant Lesions may regress Random atypia	Decreased differentiation Unlimited hyperplasia Cannot grow in soft agar Clonal proliferation	Crosses basement membrane Grows in soft agar Forms tumor	Dissociates from primary tumor Grows at distant sites	
	BRAF mutation					



Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

A Progression-free Survival



No. at Risk

Dacarbazine	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0	0
Vemurafenib	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0

Vemurafenib bei metastasiertem Melanom

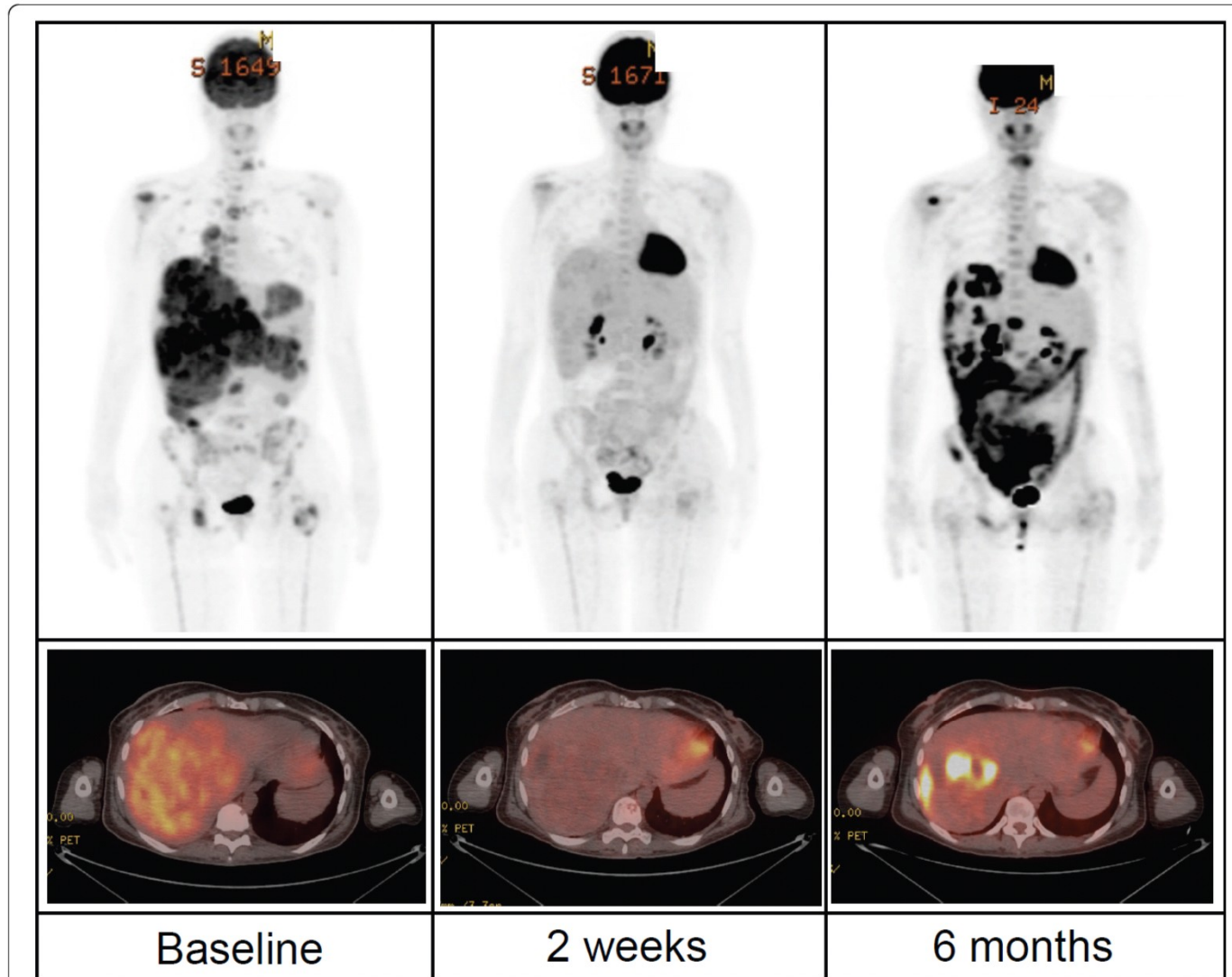


Figure 1 Typical response for patients on BRAF inhibitors. BRAF inhibitors can induce positron emission tomography (PET) responses in as little as two weeks but unfortunately most patients developed relapse and progressive disease at about six months. This patient was treated in the phase 1 study of PLX4032 (vemurafenib).

Finn L et al: BMC Medicine 10: 23 (2012)



Biomarker-basierte Tests: z.B. Mammakarzinom

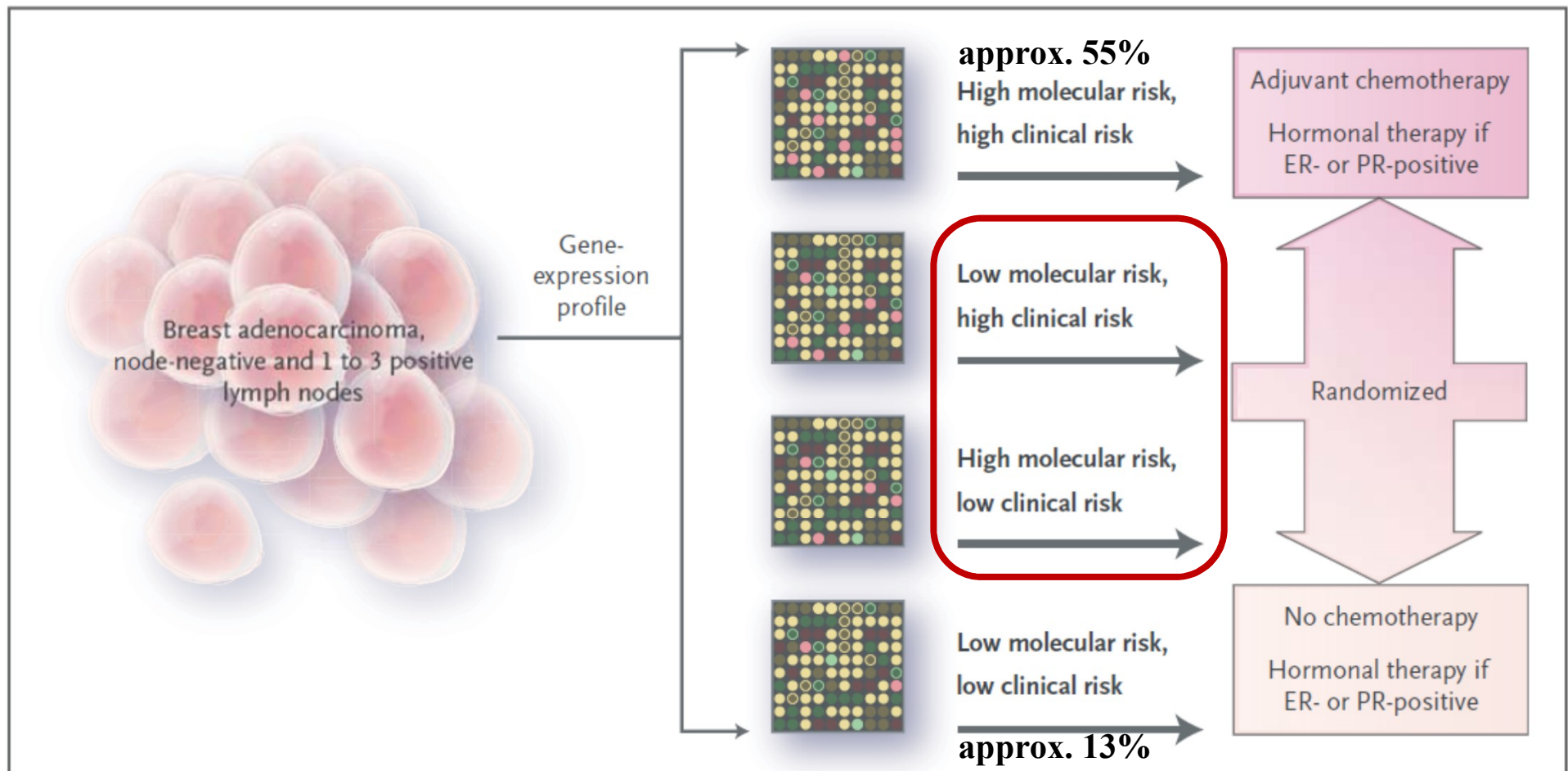
Szenario 3: Seriöse Wissenschaft oder „Gut Ding will Weile haben“

- Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom
 - HER2-neg., ER-pos., ohne oder mit 1-3 Lymphknotenmetastasen
- immunologischer Nachweis spezifischer Eiweiße μ PA/PAI-1 oder Gene in Tumorgewebe (Microarray, qRT-PCR)
- Signaturen von 2-70 Genen; Kosten: ca. 200 - > 3.000 €/Test
- unterschiedlicher Evidenzgrad für verfügbare Tests
- unterschiedliche Bewertung in (inter-)nationalen Leitlinien
- **Bewertung Biomarker-basierter Tests gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V (G-BA 19.12.2013)**

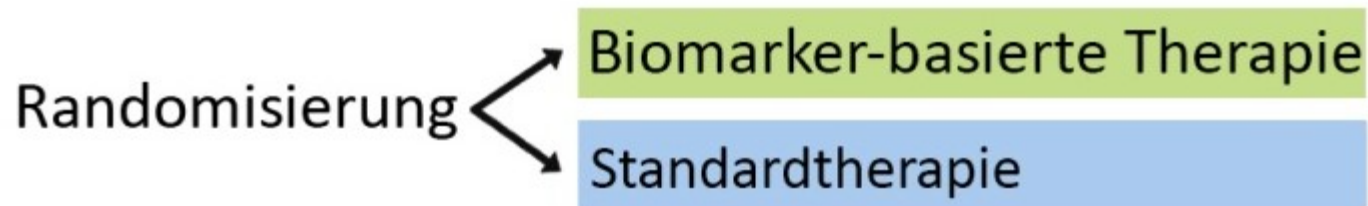


MINDACT (Microarray in Node Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy Trial)

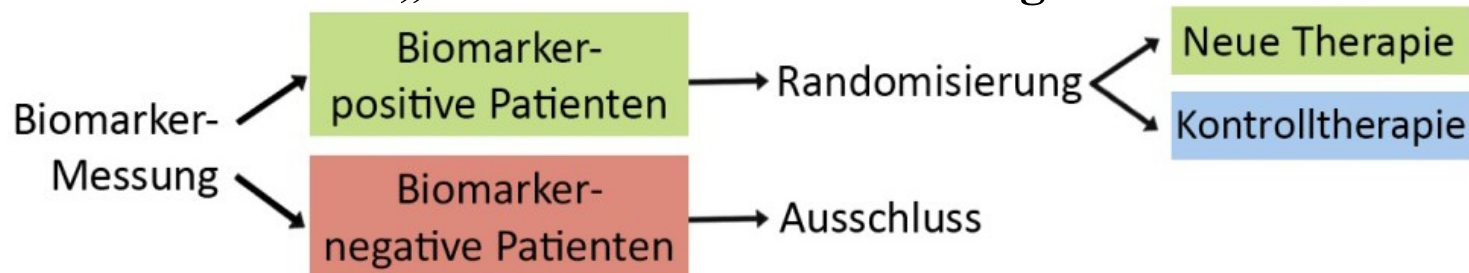
Use of a Gene-Expression Profile to Define the Risk of Relapse in Patients with Early-Stage Breast Cancer.



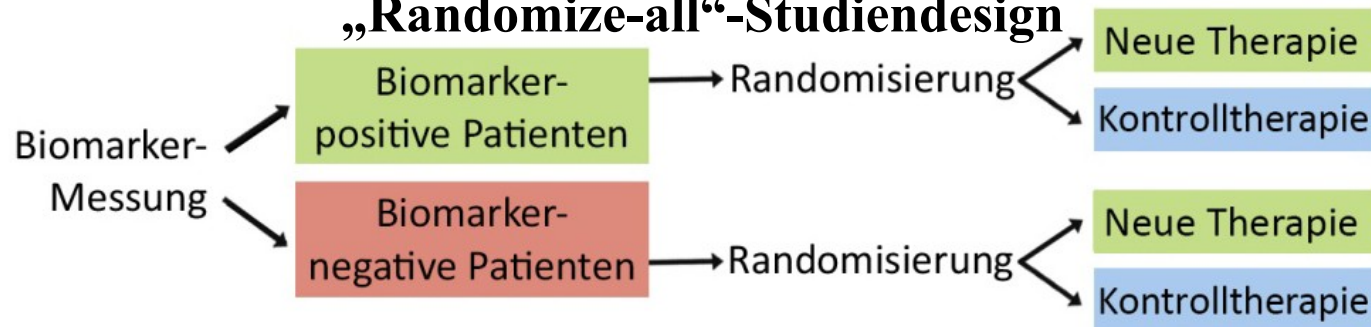
Design klinischer Studien *mit Biomarkern*



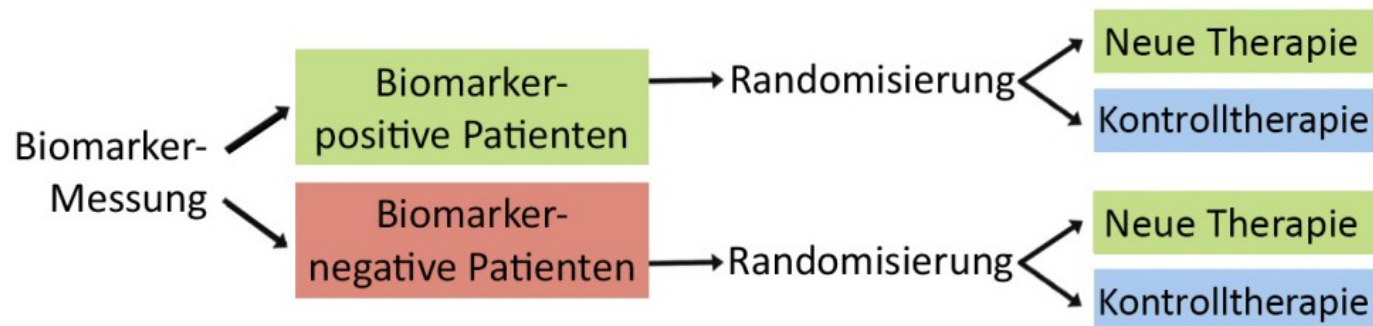
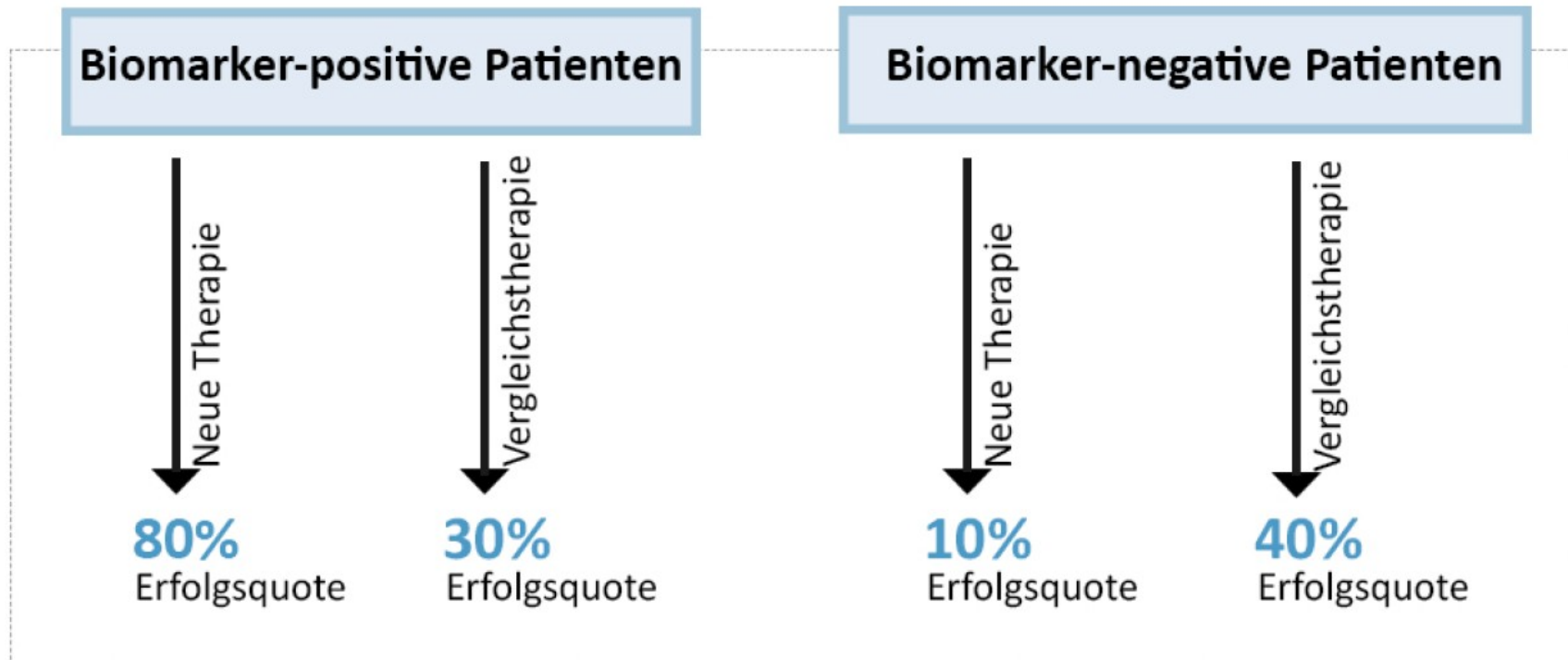
„Enrichment“- Studiendesign



„Randomize-all“-Studiendesign



Design klinischer Studien *mit Biomarkern*



JÜRGEN WINDELER, STEFAN LANGE

Evidenzbasierung und personalisierte Medizin – ein Widerspruch?

Die Wechselwirkung zwischen dem Ergebnis eines Biomarkers und einem Interventionseffekt sollte man in prospektiven vergleichenden Studien, am besten in randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trial*), untersuchen.³ In sogenannten Prognosestudien, in denen lediglich der Krankheitsverlauf bei Patienten innerhalb der verschiedenen Risikostrata ohne Vergleich von Therapieoptionen beobachtet wird, kann die Wechselwirkung nicht untersucht werden. Bedauerlicherweise ist es so, dass die wissenschaftliche Literatur zu Biomarkern voll von Prognosestudien ist⁴, während prospektiv vergleichende Studien, in denen auch Wechselwirkungen untersucht werden können, noch eine Ausnahme bilden.



JÜRGEN WOLF



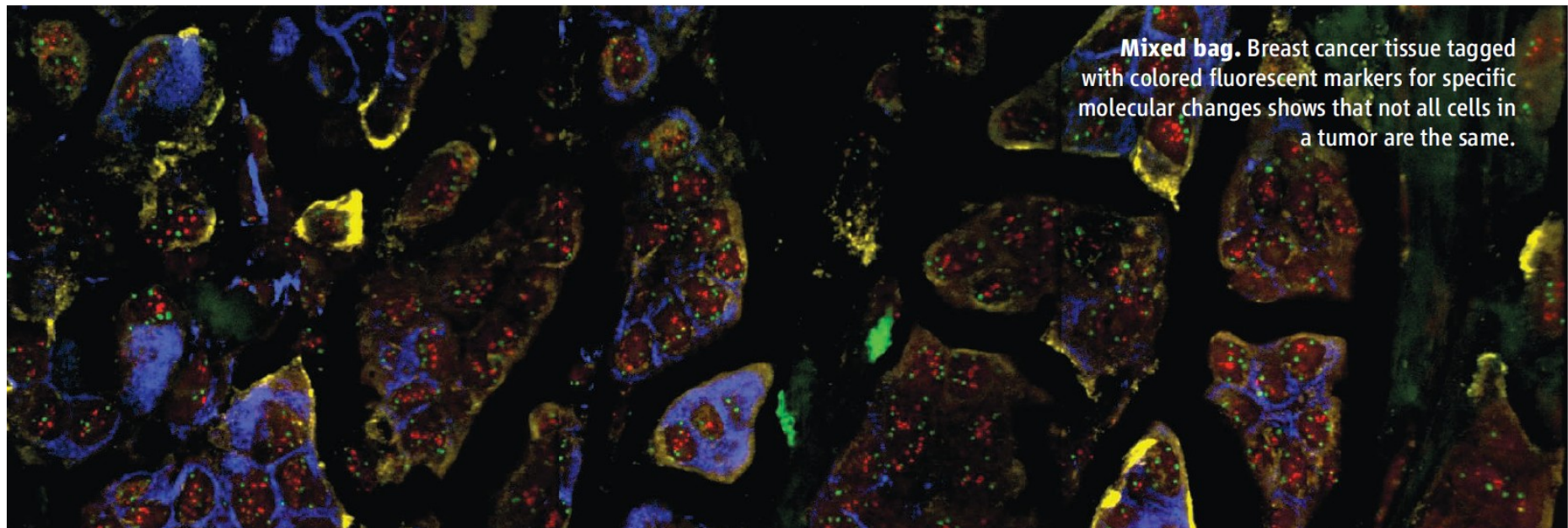
Personalisierte Medizin – neue Anforderungen an den Arzt?

Nur der personalisierte Einsatz der neuen zielgerichteten Therapeutika kann den Durchbruch in der systemischen Krebstherapie bringen. Die beeindruckenden Fortschritte in der (Krebs-)Genomanalyse in den vergangenen Jahren führte zu einem tiefen Verständnis der genomischen Aberrationen, die für die aberrante Signalübertragung in Krebszellen verantwortlich sind. Personalisierte Krebstherapie beruht auf einem präzisen biologischen Verständnis dieser für das maligne Wachstum notwendigen genomischen Veränderungen (*driver mutations*). Die Abhängigkeit der Tumorzelle von diesen Veränderungen (*oncogene addiction*) bedingt die pharmakologische Vulnerabilität und ermöglicht eine effektive zielgerichtete Therapie mit Kinaseinhibitoren oder monoklonalen Antikörpern in molekular definierten Subgruppen.



Tumor Heterogeneity and Personalized Medicine

Dan L. Longo, M.D.



Mixed bag. Breast cancer tissue tagged with colored fluorescent markers for specific molecular changes shows that not all cells in a tumor are the same.

The Downside of Diversity

SCIENCE VOL 339 29 MARCH 2013

N Engl J Med 2012;366:883-92.

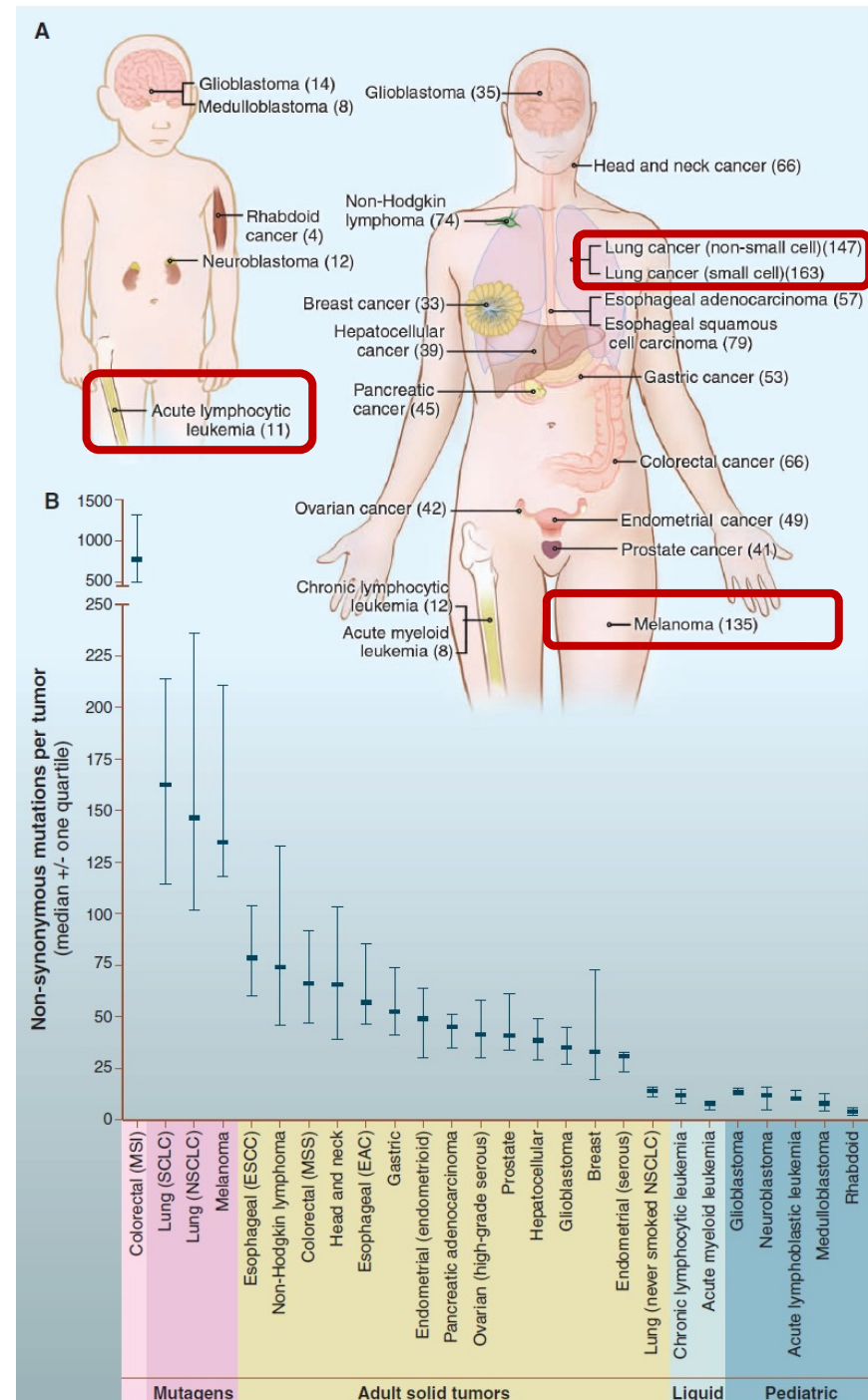
REVIEW

Cancer Genome Landscapes

Bert Vogelstein, Nickolas Papadopoulos, Victor E. Velculescu, Shibin Zhou,
Luis A. Diaz Jr., Kenneth W. Kinzler*

Anzahl nicht-synonymer
somatischer Mutationen
in Tumorerkrankungen
bei Kindern und Erwachsenen –
pädiatrische vs.
Mutagen-induzierte Tumore

SCIENCE VOL 339 29 MARCH 2013





Biomarker-basierte stratifizierende Medizin:

Herausforderungen/Fragen/Impulse

- **Einsatz von Biomarkern = Nutzen für Patienten?**
- **Potenzial der Biomarker-basierten Therapie derzeit nicht abschätzbar**
- **Biomarker-basierte Stratifizierung entsprechend Kriterien der EbM**
- **Schutz vor Scheininnovationen/unzureichend geprüften Verfahren**
- **Umgang mit Big Data?**
- **Myriaden genetischer Daten: für wen?; Kontrolle?, Profit?**
- **Persönlichkeits- und Diskriminierungsschutz**
- **Festsetzung von Preisen für Biomarker/neue Arzneimittel?**
- **Ab wann Kostenübernahme durch GKV/PKV?**
- **Aus-, Fort- und Weiterbildung, Beratung (ÄrztInnen) ausreichend?**
- **Priorisierung der Forschung auf das Gebiet der „personalisierten“ Medizin/Systemmedizin gerechtfertigt?**
- **„Der Mensch ist mehr als die Summe seiner Gene“ (s. Epigenetik)**

„Präzisionsmedizin“ – Szenario der Zukunft?

