

# Personalisierte Behandlung der Depression – Die Zukunft hat begonnen –

Jockey Club, Wien

23. Oktober 2018

Florian Holsboer



## Fakten zur Depression

- ❖ Das Risiko jedes Einzelnen in seinem Leben an einer Depression zu erkranken ist 10 - 14% (EU/USA).
- ❖ Zu jedem Zeitpunkt sind 4 - 8% der Bevölkerung an Depression erkrankt, d.h. etwa 4 - 6 Mio. Menschen in Deutschland, weltweit rund 300 – 400 Mio. Menschen (WHO).
- ❖ Jedes Jahr sterben etwa 1 Mio. Menschen an Suizid (WHO), in Deutschland offiziell 10.000 Menschen.
- ❖ Depression ist ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (x 3 - 4), Diabetes (x 3), Osteoporose (x 3) und Demenz, z.B. Alzheimer (x 2).
- ❖ Die Depression ist teuer: Hauptursache für AU-Tage und Frühverrentung. Die direkten und indirekten Kosten für Depression belaufen sich auf 22 Milliarden €/Jahr (Allianz). Im Jahr 2030 wird die Depression die größte sozioökonomische Belastung weltweit sein (WHO, OECD).

# Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung

Patienten mit Depression helfen gängige Antidepressiva

Aber diese Medikamente...

wirken bei **ZU** wenigen Patienten

- Nur 50% respondieren (> 50% Verbesserung) innerhalb von 6 - 8 Wochen.
- Nur 25% remittieren (Symptomfrei) innerhalb 6 - 8 Wochen.
- 15% sind therapieresistent.

brauchen **ZU** lange, bis sie wirken

- Es kann 2 - 4 Monate oder länger dauern.

haben **ZU** viele Nebenwirkungen

- Z.B. Schwindel, trockener Mund, Schwitzen, sexuelle Funktionsstörung, Unruhe.

Wirkmechanismen unterscheiden sich **ZU** wenig voneinander

- Die Pharmaindustrie war verwöhnt vom kommerziellen Erfolg und blieb bei "me-too" Medikamenten.

 Seit Verbesserungen bei "me-too" Antidepressiva nur noch minimal sind, stagniert die Forschung und Entwicklung weltweit

# Personalisierte Medizin – für den individuellen Patienten die bestmögliche Therapie finden I

## Ausgangslage:

---

- ❖ Trotz gleicher Diagnose kann der Krankheitsmechanismus ganz unterschiedlich sein.
- ❖ Ist der Krankheitsmechanismus unbekannt, oder kann nicht gezielt eingegriffen werden, benötigt man einen breiteren Ansatz – „one-size-fits-all“.
- ❖ Vorteil: Blockbuster
- ❖ Nachteile:
  - Zu wenig Patienten profitieren
  - Zu lange Wirklatenz
  - Zu viele Nebenwirkungen

# Personalisierte Medizin – für den individuellen Patienten die bestmögliche Therapie finden II

Die Lösung: Spezifisch am Krankheitsmechanismus angreifende Medikamente!



Es braucht:

Tiefgreifende Labordiagnostik  
Biomarker



Kausalmechanismus



Zielstruktur



Maßgeschneiderte Therapie

Krebstherapie  
- etabliert -

Depressionstherapie  
- gestartet -

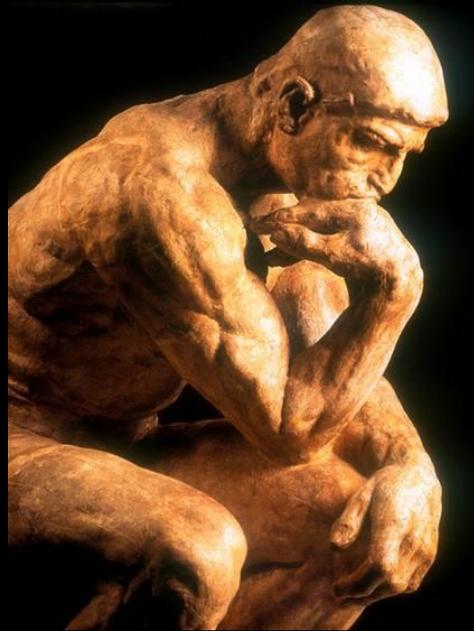
## Der Naturwissenschaftler als Seelenforscher

- ❖ Der Mensch ist ein „kompliziertes Subjekt“ und „die Seele ist ein weites Land“ befindet die Hauptperson in Arthur Schnitzlers Tragikomödie (1911).
- ❖ Ererbtes, Erworbenes, Kulturelles durchdringen sich in einer Weise die wir wohl nie verstehen werden, daher stellt Edward Pugh in seinem Buch „The Biological Origin of Human Values“ (1973) lakonisch fest:

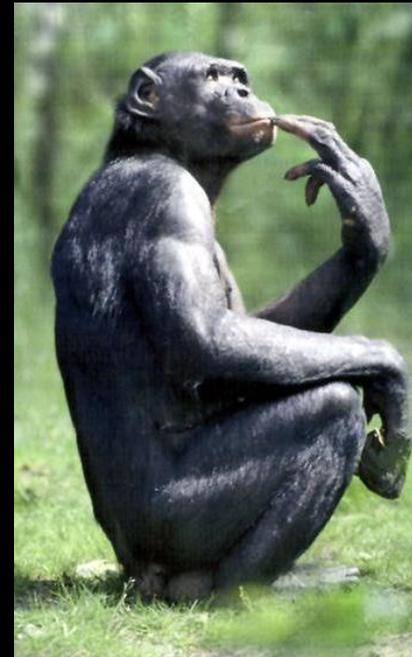
*„If the brain were so simple that we could understand it,  
we would be so simple that we couldn't“.*

▶ Wie wollen wir denn dieses „weite Land“ mit dem Kompass der modernen Naturwissenschaft erkunden?

## Die Medizin im Zeitalter der „Big Genomic Data“



"Ich habe zu 98,5% die gleichen Gene wie der Affe!"



"Ich habe zu 98,5% die gleichen Gene wie der Mensch!"

- ❖ Das Hirn hat 100 Milliarden Nervenzellen, von denen jede bis zu 10.000 Kontaktpunkte mit anderen Nervenzellen hat, über die eine chemische Kommunikation mit unendlichen Wechselwirkungen möglich ist.
- ❖ Diese Netzwerke vollständig zu verstehen, ist uns nicht gegeben (Pugh 1973).
- ❖ Teilaspekte, wegen derer wir erkranken, sind der naturwissenschaftlichen Methodik zugänglich.

## Gen-Umwelt Interaktion – oder wie der Mensch „grosskopfert“ wurde



Mensch



Bonobo

Gene agieren nicht alleine!

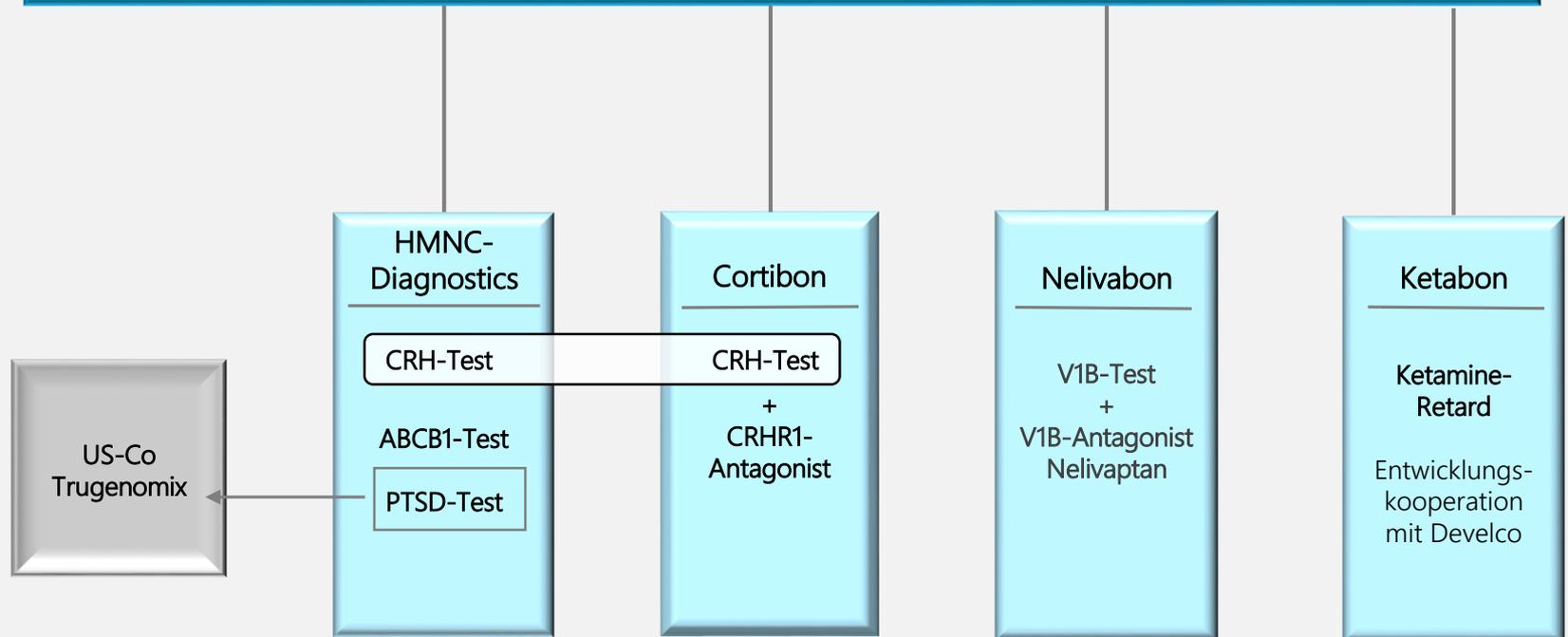
► Depression und Angsterkrankungen entstehen durch Gen-Umwelt Interaktion

## Die Mission der HMNC Brain Health

Labordiagnostik optimiert Therapie und Prävention von Depression und Angsterkrankungen...

- ▶ durch Entscheidungshilfen bei der Wahl der gängigen Antidepressiva
- ▶ durch Anwendung innovativer Wirkmechanismen
- ▶ durch Vermeidung chronischer psychischer Erkrankungen

# HMNC Holding GmbH



Diagnostik der PTBS.  
Auslizenziert

ABCB1-Test:  
Blut-Hirn-Schranken-Test.  
Auf dem Markt:  
D, CH, F

Präklinische  
Entwicklung

Klinische Studie  
Q2, 2019

Ketamintablette für  
die Ambulanz.  
Klinische Studie IIb  
läuft, Universität  
Zürich

# HMNC Diagnostics GmbH

Labordiagnostik optimiert die Depressions- und Angsttherapie

ABCB1-Test

Schneller richtig behandeln

PTSD-Test

Trauma-induzierte psychische Krankheit diagnostizieren



## Der ABCB1-Test hilft schneller das richtige Medikament in der richtigen Dosis zu wählen

- ❖ Das ABCB1-Testergebnis informiert, ob das Antidepressivum die Blut-Hirn-Schranke überwindet oder nicht.
- ❖ Vorteile: Ein einfach durchzuführender Gentest ermöglicht:
  - Raschere Wirkung des Antidepressivums
  - Höhere Remissionsraten (symptomfrei)



- ❖ Eine Metaanalyse an über 2600 Patienten bestätigt den klinischen Vorteil.
- ❖ Der Test ist in der Schweiz, in Deutschland und Frankreich bereits auf dem Markt.

## Der PTSD-Test unterstützt und objektiviert die Diagnose der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS)

- ❖ In den USA sind 25 Millionen Menschen betroffen.
- ❖ Bei Angehörigen der US-Streitkräfte ist die Erkrankung besonders häufig. Jede Stunde begeht ein aktiver Soldat oder Veteran Suizid.
- ❖ HMNC Diagnostics hat den Test an eine US-Biotechfirma mit Zugang zur Veteran's Health Administration auslizenziert.

# Ketabon GmbH

**Ketamin Retard:**

Behandlung der chronischen Depression



## Ketamin – Ein altes Medikament mit glänzender Zukunft

- ❖ Etwa 15 – 20% der Patienten mit Depression wird chronisch krank.
- ❖ Intravenöse oder intranasale Anwendung führt bei mindestens 70% der Patienten mit chronischer Depression zur Besserung.

### ABER:

- ❖ Es kommt kurz nach Anwendung zu schweren Nebenwirkungen (z.B. Halluzinationen).

### Lösung:

- ❖ HMNC hat eine oral verfügbare Retardform bereits in der klinischen Prüfung – Nebenwirkungen bleiben aus.

# Cortibon GmbH

## CRHR1 Programm:

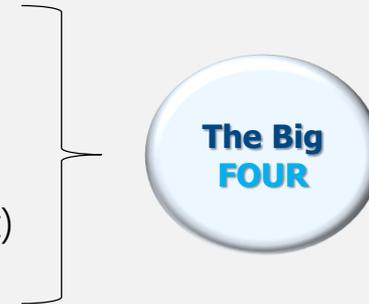
Klinische Entwicklung eines CRHR1-Antagonisten zur  
Behandlung der Depression unter Verwendung eines  
genetischen Biomarkers



## Anforderungen an innovative Antidepressiva

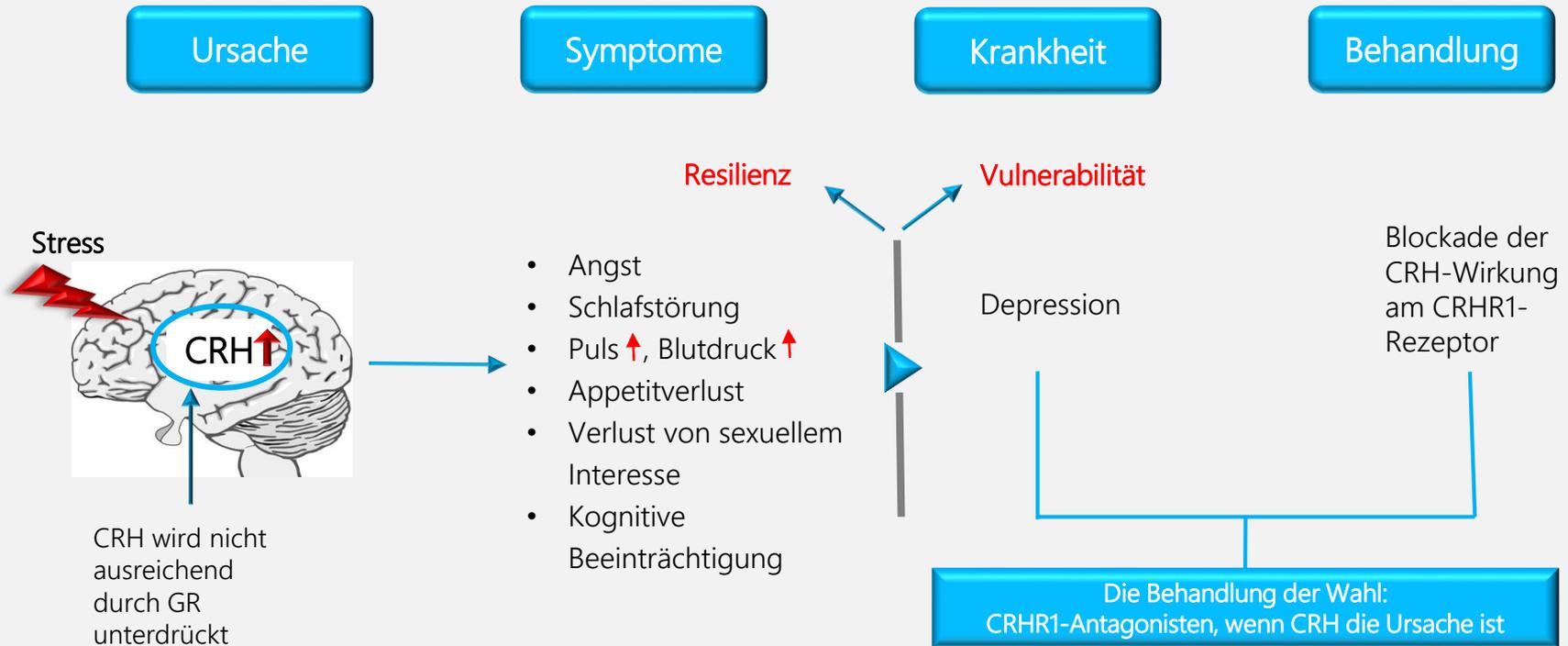
In einem Markt, der mit Generika auf der Basis von „me-too“ Antidepressiva gesättigt ist, wird sich eine Innovation nur durchsetzen, bei

- schnellerer Wirkung
- höheren Ansprechraten (Responder)
- höheren Remissionsraten (Symptombfreiheit)
- weniger Nebenwirkungen



► Dies kann nur erreicht werden, wenn das Medikament spezifisch in den Wirkmechanismus eingreift, der die Krankheit verursacht

# Die CRH – Hypothese und personalisierte Therapie



► Diese Hypothese hat große Anstrengungen in der Pharma-Industrie ausgelöst, mit dem Ziel oral verfügbare CRHR1-Antagonisten zu entwickeln.

# Alle kontrollierten klinischen Studien mit CRHR1-Antagonisten bei Depression waren negativ: Was war passiert?

## Ursache:

Nicht alle Patienten mit Depression haben ein „CRH-Problem“.

---

## Frage:

Wie können wir diejenigen Patienten identifizieren, die von einem CRHR1-Antagonisten profitieren?

---

## Lösung:

Wir analysieren DNA-Proben von Patienten, die auf CRHR1-Antagonisten angesprochen haben und vergleichen sie mit denen, die keine klinische Wirkung zeigten.

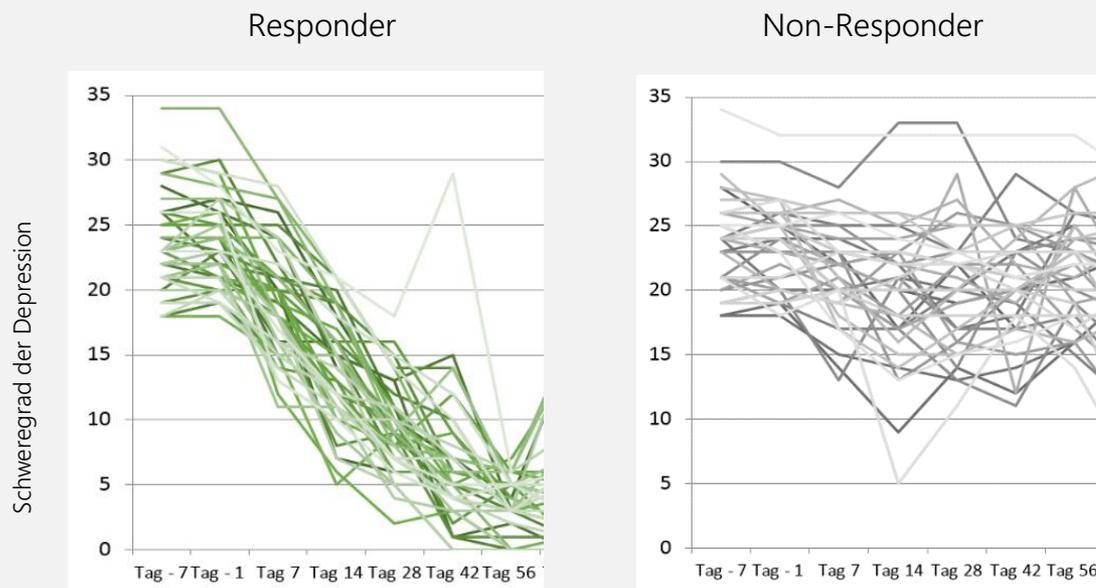
---

## Ziel:

Ein Gentest, der diejenigen identifiziert, die auf CRHR1-Antagonisten ansprechen.

## Entdeckung und Entwicklung eines CRH-Genests

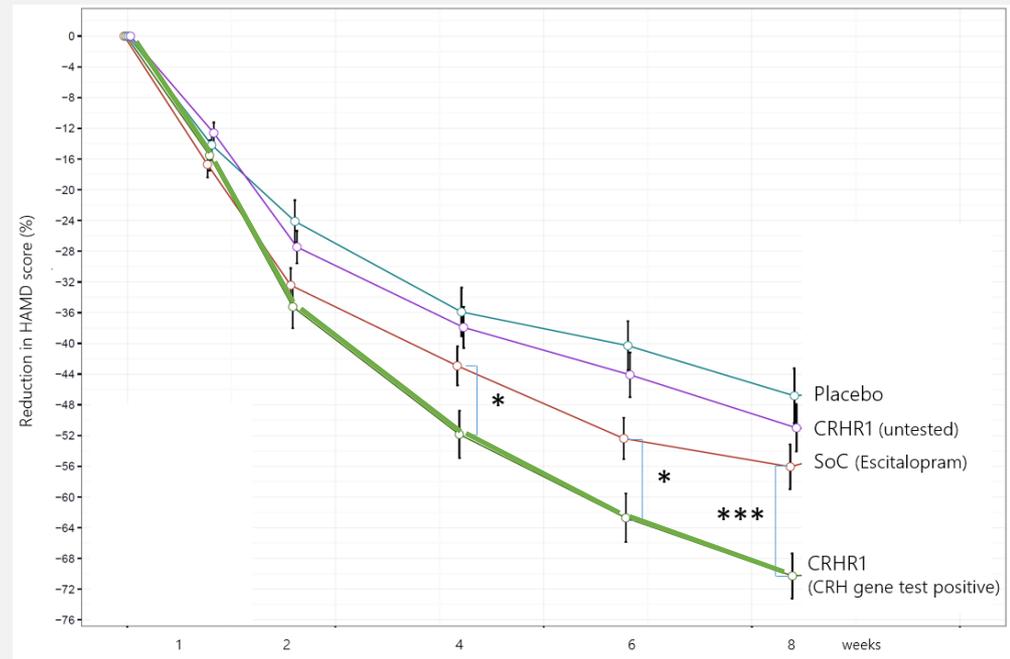
Genetische Unterschiede zwischen Patienten, die in einer kontrollierten klinischen Studie (n = 300) auf einen CRHR1-Antagonisten ansprechen, oder nicht ansprechen.



- ▶ Durch eine Kombination aus Kandidatengenanalysen und genomweiten Analysen wurde der CRH-Test entwickelt, der das Ansprechen auf CRHR1-Antagonisten voraussagt

# CRHR1-Antagonist ist Standardtherapie überlegen, wenn er den richtigen Patienten gegeben wird

HMNC hat einen CRH-Test entwickelt und patentiert, der mit einer **Sensitivität von 83%** und einer **Spezifität von 84%** diejenigen Patienten identifiziert, die auf einen CRHR1-Antagonisten ansprechen.



► Patienten mit positivem Ergebnis im CRH-Genetest profitieren von einem CRHR1-Antagonisten mehr als von Standardtherapie

## CRH-Test + CRHR1 erfüllt die „The Big FOUR“ Kriterien

### Klinischer Effekt bei positivem CRH-Test

---

- Ansprechen schneller (4 Wochen) als Standardtherapie(SC)
- Höhere Ansprechraten (81% versus 53% SC)
- Höhere Remissionsraten (54% versus 25% SC)  
(Symptomfreiheit)
- Weniger Nebenwirkungen (0.8% versus 4.3% SC)

### Innovation ist gegeben bei:

---

- Schnellerer Wirkung ✓
- Höheren Ansprechraten (Responder) ✓
- Höheren Remissionsraten ✓
- Weniger Nebenwirkungen ✓

**CRH-Test** + **CRHR1-Antagonist** = **Innovation**  
(Companion-Test) (spezifischer Wirkmechanismus)

## Zeitplan für die Entwicklung von E2009



- ❖ Der CRHR1-Antagonist E2009 muss noch einige präklinische Analysen durchlaufen. (Löslichkeit, Toxikologie, Pharmakokinetik) bevor er in einer Phase I-Studie am Menschen getestet werden kann. Anschließend wird eine Phase II-Studie durchgeführt.
- ❖ Der Ausgang der Phase II-Studie ist vorhersehbar positiv, da die Stratifizierung mit Hilfe des CRH-Tests bereits sehr gute Ergebnisse in einer retrospektiven Studie lieferte.

## CRHR1-Antagonistenentwicklung - Gesamtschau

- ❖ CRHR1-Antagonisten haben wegen des raschen Wirkungseintritts, den hohen Remissionsraten und geringen Nebenwirkungen großes Potential in der Behandlung und Prävention der Depression.

### Weitere Indikationsgebiete:

- ❖ **Schlafstörungen:** Bewiesen durch Schlaf-EEG-Studien von HMNC am Max-Planck Institut für Psychiatrie.
- ❖ **Angststörungen:** Durch Ergebnisse der Grundlagenforschung belegt.
- ❖ **Demenz:** Ergebnisse der Grundlagenforschung zeigen, dass pathologische Veränderungen der Alzheimer'schen Krankheit durch CRHR1-Antagonisten aufgehalten werden können.

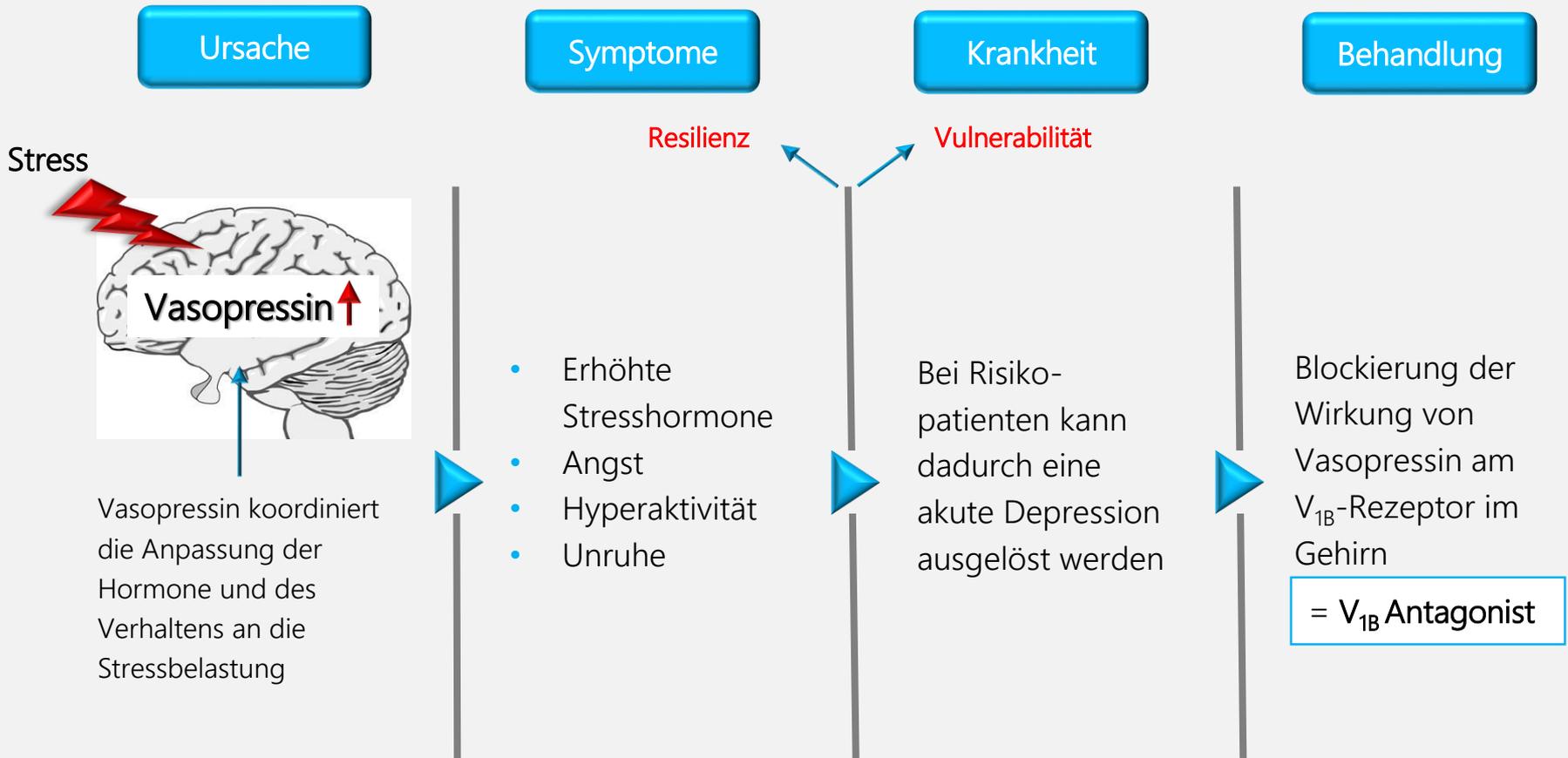
# Nelivabon GmbH

## V<sub>1B</sub>- Programm

Klinische Entwicklung eines V<sub>1B</sub>-Antagonisten zur  
Behandlung der akuten Depression unter Verwendung  
eines genetischen Biomarkers



# Der $V_{1B}$ -Antagonist Nelivaptan – Das erste Medikament, das gezielt die Ursache der durch Stress ausgelösten akuten Depression bekämpft



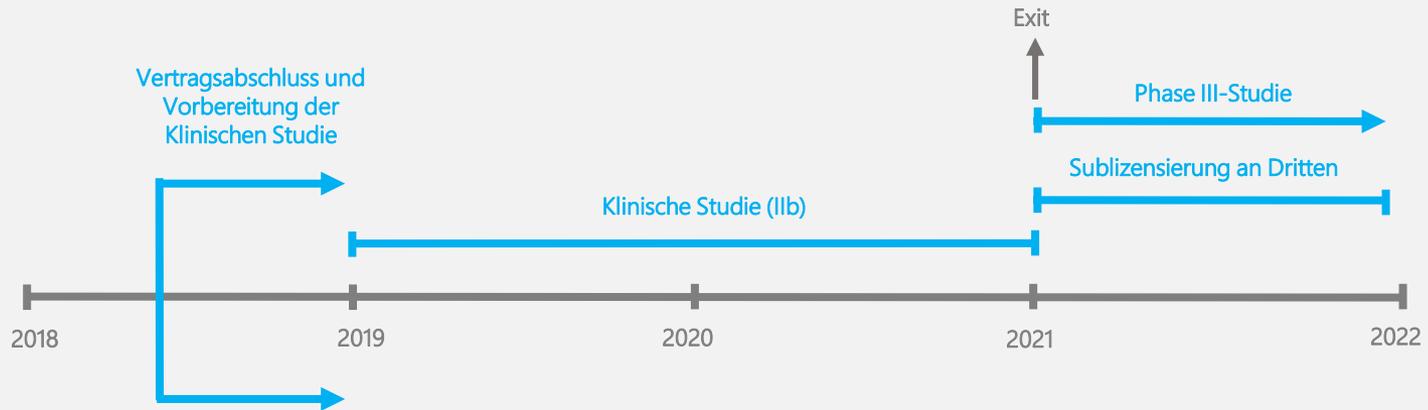
►  $V_{1B}$ -Antagonisten wirken nur bei Patienten, bei denen eine zentrale Vasopressin-Überaktivität im Gehirn besteht

## Forscher am Max-Planck-Institut für Psychiatrie und von HMNC haben einen Labortest entdeckt, der anzeigt, welche Patienten auf einen $V_{1B}$ -Antagonisten gut ansprechen

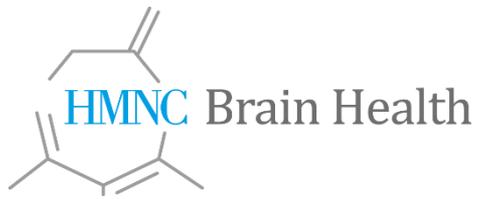
- ❖ Umfangreiche Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass ein von Florian Holsboer erfundener Hormontest (Dex/CRH-Test) Patienten identifiziert, die
  - in relevanten Hirnarealen Vasopressin überproduzieren.
  - durch Behandlung mit einem  $V_{1B}$ -Antagonisten mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt werden können.
- ❖ HMNC hat einen Gentest entwickelt, der diejenigen Patienten mit Depression identifiziert, die erhöhte zentrale Vasopressin-Aktivität im Gehirn haben. Die Sensitivität und Spezifität liegen bei 89% und 83%!

▶ Ein Gentest ( $V_{1B}$ -Test) identifiziert diejenigen Patienten, die auf einen  $V_{1B}$ -Antagonisten gut ansprechen und geheilt werden können.

## Zeitplan für die klinische Entwicklung von Nelivaptan



- ❖ Der  $V_{1B}$ -Rezeptor Antagonist Nelivaptan kann sofort in einer klinischen Studie geprüft werden. Das Medikament ist sicher und wird gut toleriert.
- ❖ HMNC hat eine niedrige Vorabzahlung geleistet und bekommt das einsatzfähige Medikament gestellt.



HMNC Holding GmbH  
Wilhelm-Wagenfeld-Straße 20  
80807 München  
[www.hmnc.de](http://www.hmnc.de)

