



# Pharmakogenomik und companion diagnostics aus Sicht der Regulierungsbehörde

*Prof. Dr. Julia Stingl,  
Forschungsdirektorin BfArM, Bonn*

# Aufgaben des

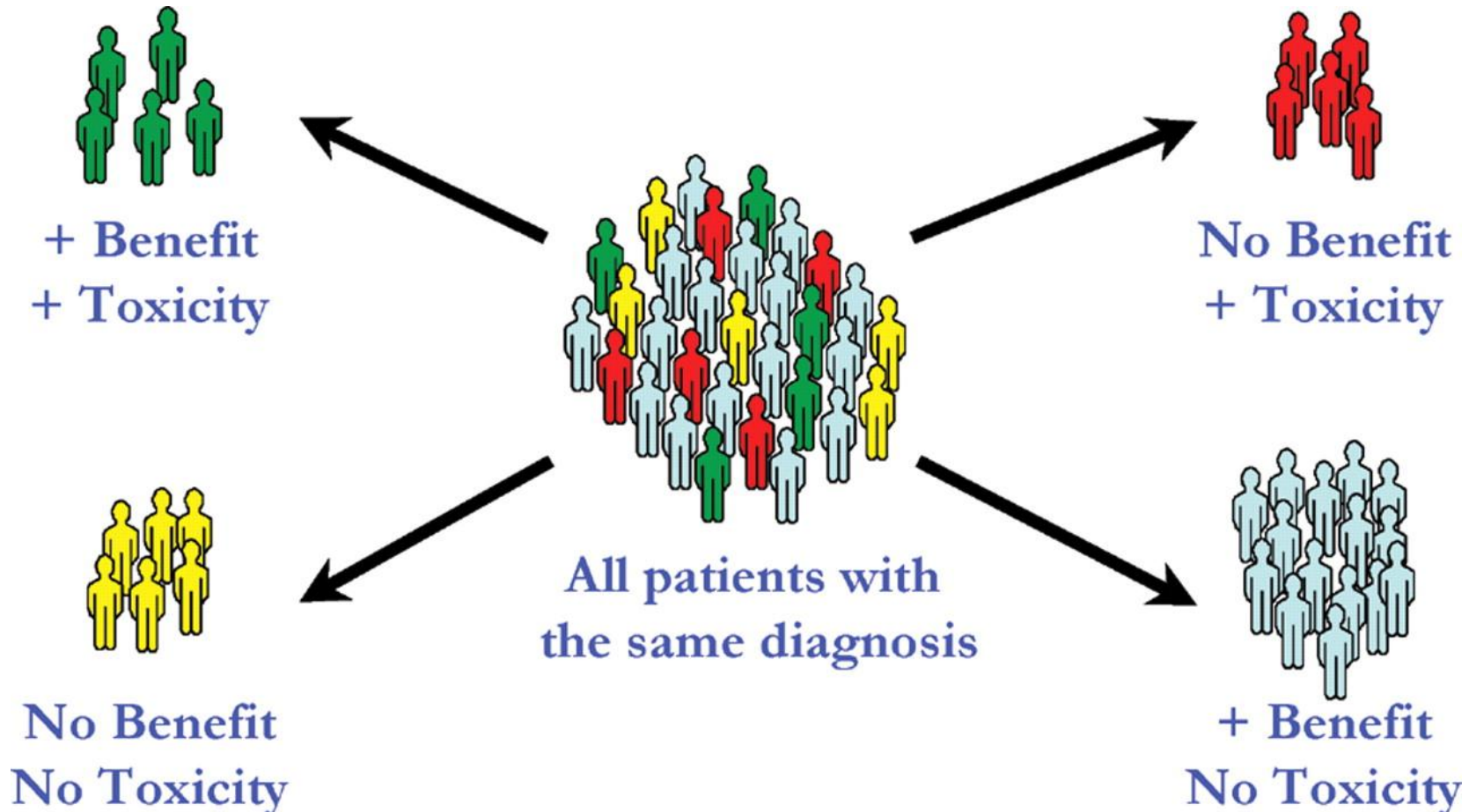


- Zulassung von Fertigarzneimitteln
- Pharmakovigilanz
- Genehmigung von klinischen Studien nach AMG
- Überwachung des Verkehrs mit Betäubungsmitteln
- Risikoabwehr bei Medizinprodukten
- Wissenschaftliche Forschung



# Arzneimittel wirken!

– aber nicht bei jedem gleich!



# Jeder Patient reagiert anders...

Ca. 35 % der Beschwerden von Senioren durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursacht

Ca. 7 % der Einweisungen ins Krankenhaus durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen

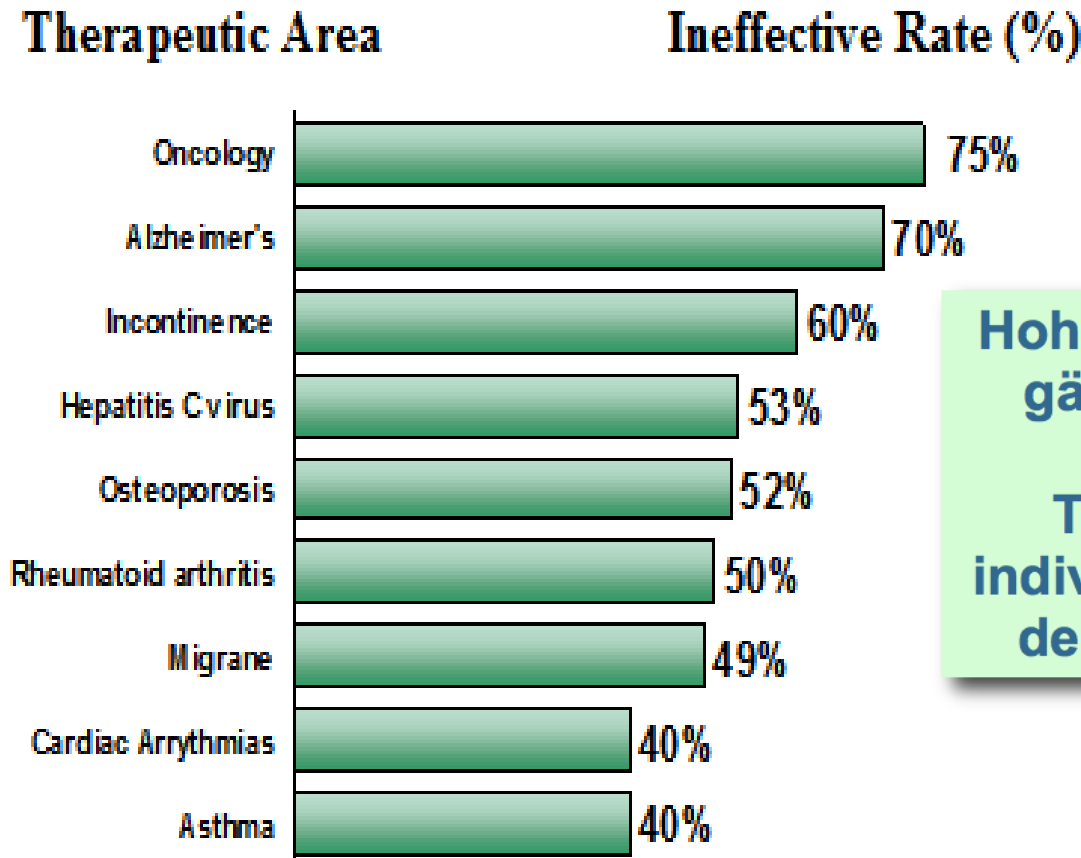
Ca. 25.000 bis 48.000 Todesfälle pro Jahr in Europa durch falsch eingenommene Arzneimittel oder fatale Arzneimittelkombinationen



Schneeweiss et al. Eur J Clin Pharmacol. (2002) 58: 285-291;  
Lazarou et al. JAMA (1998) Apr 15;279(15):1200-5;  
Bates et al. JAMA (1995) Jul 5;274(1):29-34;  
Gandhi et al. NEJM (2003) Apr 17;348(16):1556-64;  
Budnitz et al. 2006 JAMA (2006) Oct 18;296(15):1858-66



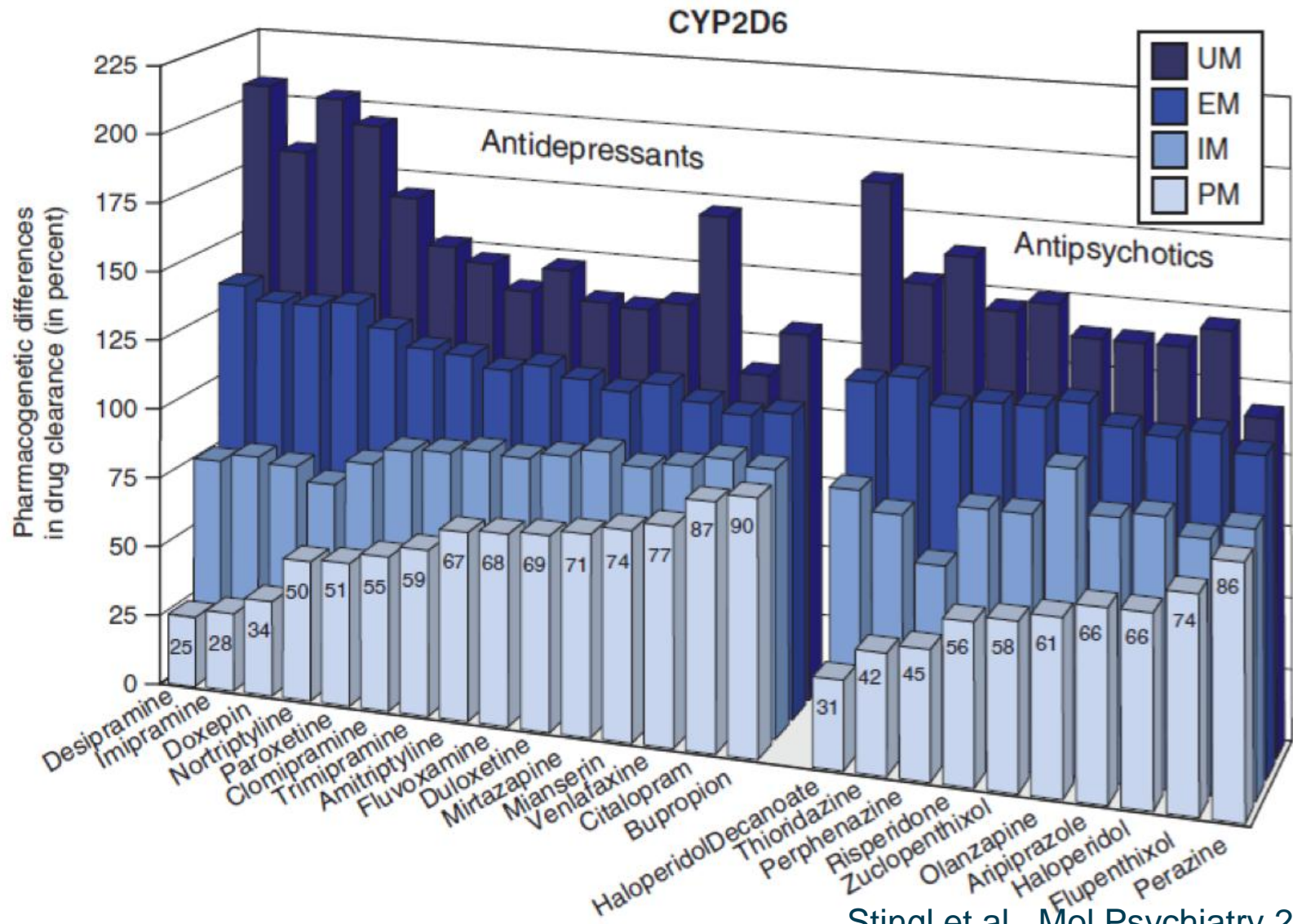
# Individualisierte Medizin – warum?



**Hohe Rate an Unwirksamkeit  
gängiger Arzneitherapien**

**Therapien nicht auf die  
individuellen Besonderheiten  
der Patienten abgestimmt**

# Das gleiche Medikament, die gleiche Dosis für Alle?



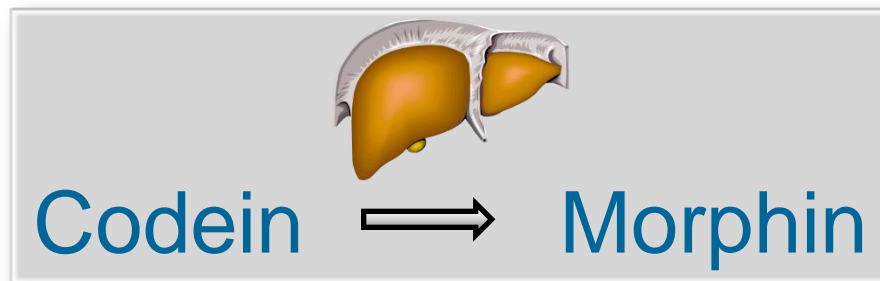
# Vulnerable Patientengruppen

Patientin nach Kaiserschnitt erhält Codein zur Schmerztherapie



Codein wird über die Muttermilch aufgenommen:

- Tod eines Säuglings durch Atemstillstand
- Morphinspiegel im Kind:  
70 ng/mL (normal: 0–2,2 ng/mL)



# Pharmakogenetik und Lebenssituation

Patientin nach Kaiserschnitt erhält  
Codein zur Schmerztherapie



Co Mutter genetisch Ultraschnell-  
Metabolisierer  
(ca. 3% d. Bevölkerung)



70 ng/mL (normal: 0–2,2 ng/mL)



Codein



Morphin



# Pharmakogenetik – klinische Begleitforschung?

---

## Das Problem.....

- Studien nicht für pharmakogenetische Endpunkte konzipiert
- Fehlende Replikation
- Publikationsbias negativer Studien
- Fokussierung auf Kandidatengene

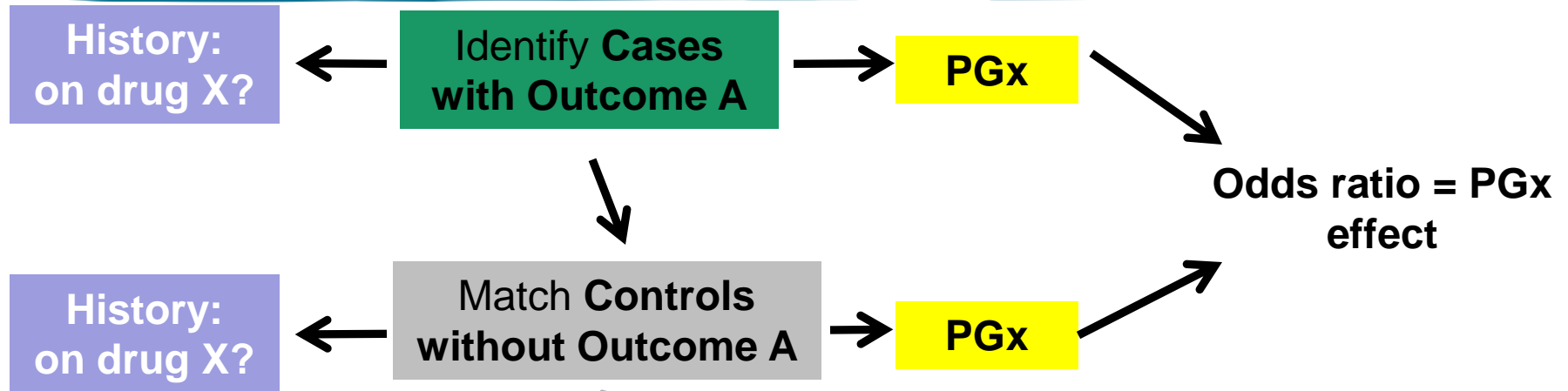
Study designs	Randomized diagnostic trials	Multiple SNPs from pathways
Case series	Endpoints	Single gene re-sequencing
Cross sectional	Ex-vivo parameters	GWAS
<div>Spezifische Studiendesigns für Pharmakogenetische Forschung?</div>		
Twin/Family studies	Pharmacodynamic surrogate markers	Genome wide resequencing
Case-control-studies	Imaging	Sample size
Cohort studies	Other surrogate markers	20
Single arm cohort studies	Clinical endpoints	200
Controlled cohort studies	Molecular analytical tools	1000
Nested case control studies	Single SNP	Adaptive designs

# Klinische Studien-Designs für Pharmakogenetik

---

- UAW Phänotypen  Case Control Studie
- Pharmakokinetik  Panelstudie
- Klinische Endpunkte, Utility  Kohortenstudie  
RCT

# UAW-Phänotypen: Case Control Studien



## Vorteile:

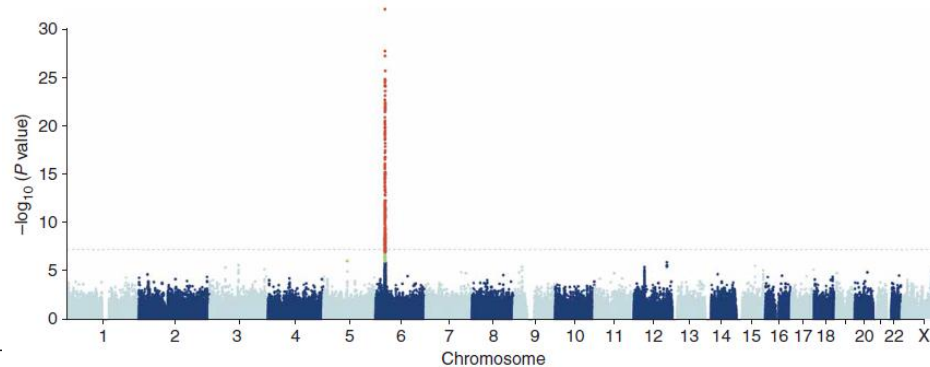
- relativ kostengünstig
- Geeignetes Studiendesign für sehr seltene UAWs

## Limitationen:

- Adäquate Kontrollen

# DILI: Flucloxacillin

nature  
genetics



*HLA-B\*5701* genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin

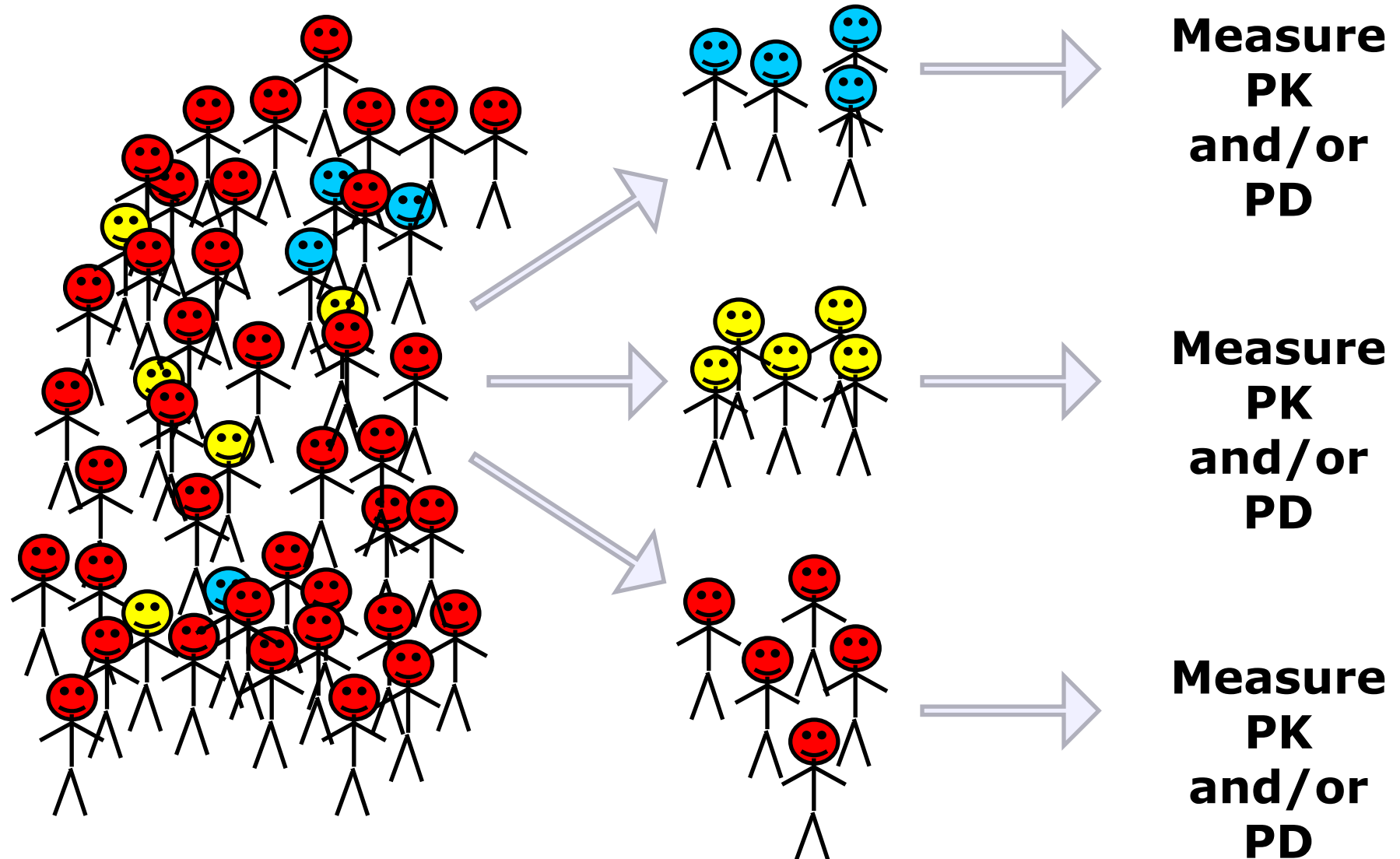
Ann K Daly<sup>1</sup>, Peter T Donaldson<sup>1</sup>, Pallav Bhatnagar<sup>1</sup>, Yufeng Shen<sup>2</sup>, Itsik Pe'er<sup>2</sup>, Aris Floratos<sup>2</sup>, Mark J Daly<sup>3</sup>, David B Goldstein<sup>4</sup>, Sally John<sup>5</sup>, Matthew R Nelson<sup>6</sup>, Julia Graham<sup>1</sup>, B Kevin Park<sup>7</sup>, John F Dillon<sup>8</sup>, William Bernal<sup>9</sup>, Heather J Cordell<sup>1</sup>, Munir Pirmohamed<sup>7</sup>, Guruprasad P Aithal<sup>10,11</sup> & Christopher P Day<sup>1,11</sup>, for the DILIGEN study<sup>12</sup> and International SAE Consortium<sup>12</sup>

- 51 Fälle und 487 Kontrollen

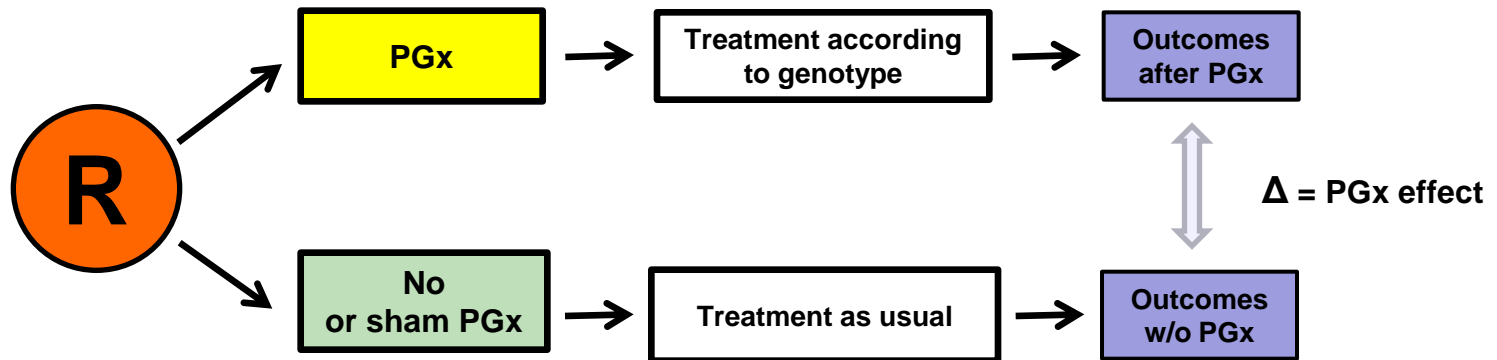
Daly et al., Nature Genetics 2009;41:816-9.



# Panel-Studien



# Randomisierte kontrollierte Studien



## Vorteile:

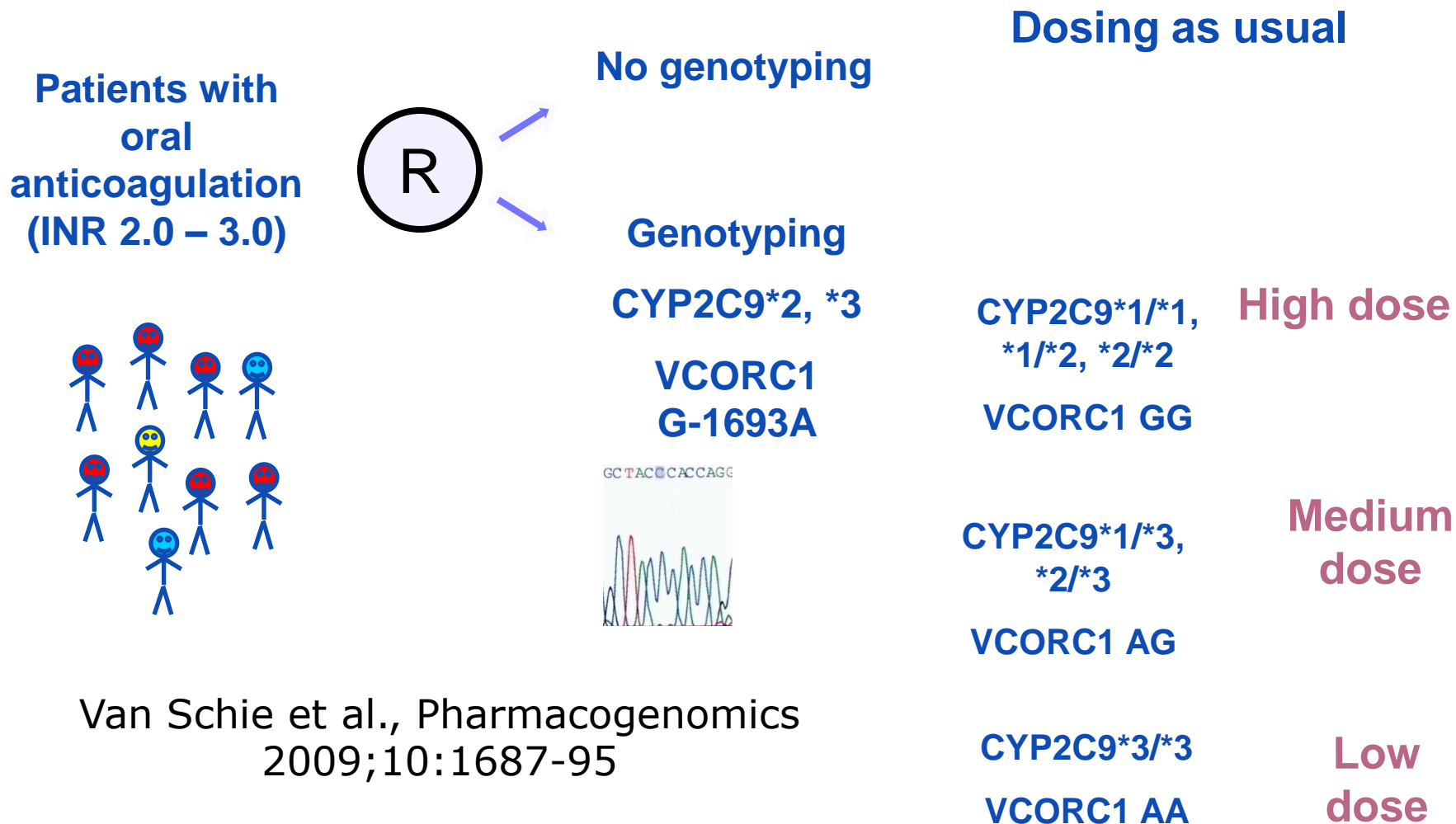
- Nutzen pharmakogenetischer Diagnostik untersucht

## Limitations:

- Kontroll-Arm kompliziert
- Evtl. Zusätzlicher Placebo-Arm notwendig
- Teuer, aufwändig, große Fallzahl

Stingl & Brockmüller. Study designs in clinical pharmacogenetic and pharmacogenomic research, 2012 in Lam F (ed.). Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities in Therapeutic Implementation, Elsevier, Inc.

# European pharmacogenomics approach to coumarin therapy (EU-PACT) trial.



# Beteiligte an einer klinischen Prüfung

---

Ethik-  
kommission

Bundes-  
oberbehörde

Sponsor

Prüfzentrum  
Prüfer

Landes-  
behörde

# Beteiligte an einer klinischen Prüfung

---

Ethik-  
kommission

Bundes-  
oberbehörde

Studiendurchführung  
Prüfpräparat

Sponsor

Prüfzentrum  
Prüfer

Landes-  
behörde

Anzeige  
Inspektionen



# Beteiligte an einer klinischen Prüfung

---

Ethik-  
kommission

Belange des  
Patienten  
Datenschutz  
Aufklärung

Bundes-  
oberbehörde

Studiendurchführung  
Prüfpräparat

Sponsor

Prüfzentrum  
Prüfer

Landes-  
behörde

Anzeige  
Inspektionen

# Companion Diagnostik und Regulation

---

Diagnostischer  
Test

zusammen mit  
neuer Therapie

ohne Einfluss  
auf Therapie

für bestehende  
Therapie

# Companion Diagnostik und Regulation

---

Diagnostischer  
Test

zusammen mit  
neuer Therapie

Zulassungsstudien  
für neue Therapie:  
BfArM oder PEI

ohne Einfluss  
auf Therapie

für bestehende  
Therapie

# Companion Diagnostik und Regulation

---

Diagnostischer  
Test

zusammen mit  
neuer Therapie

Zulassungsstudien  
für neue Therapie:  
BfArM oder PEI

ohne Einfluss  
auf Therapie

für bestehende  
Therapie

Nutzen in klinischen  
Endpunkten  
(AMG-Studie)

# Companion Diagnostik und Regulation

---

Diagnostischer  
Test

zusammen mit  
neuer Therapie

Zulassungsstudien  
für neue Therapie:  
BfArM oder PEI

ohne Einfluss  
auf Therapie

Diagnostische  
Studien  
(Gendiagnostik-  
gesetz,  
RiliBAEK)

für bestehende  
Therapie

Nutzen in klinischen  
Endpunkten  
(AMG-Studie)



# Vielen Dank!

