



Pharmakogenomik und companion diagnostics aus Sicht der Regulierungsbehörde

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

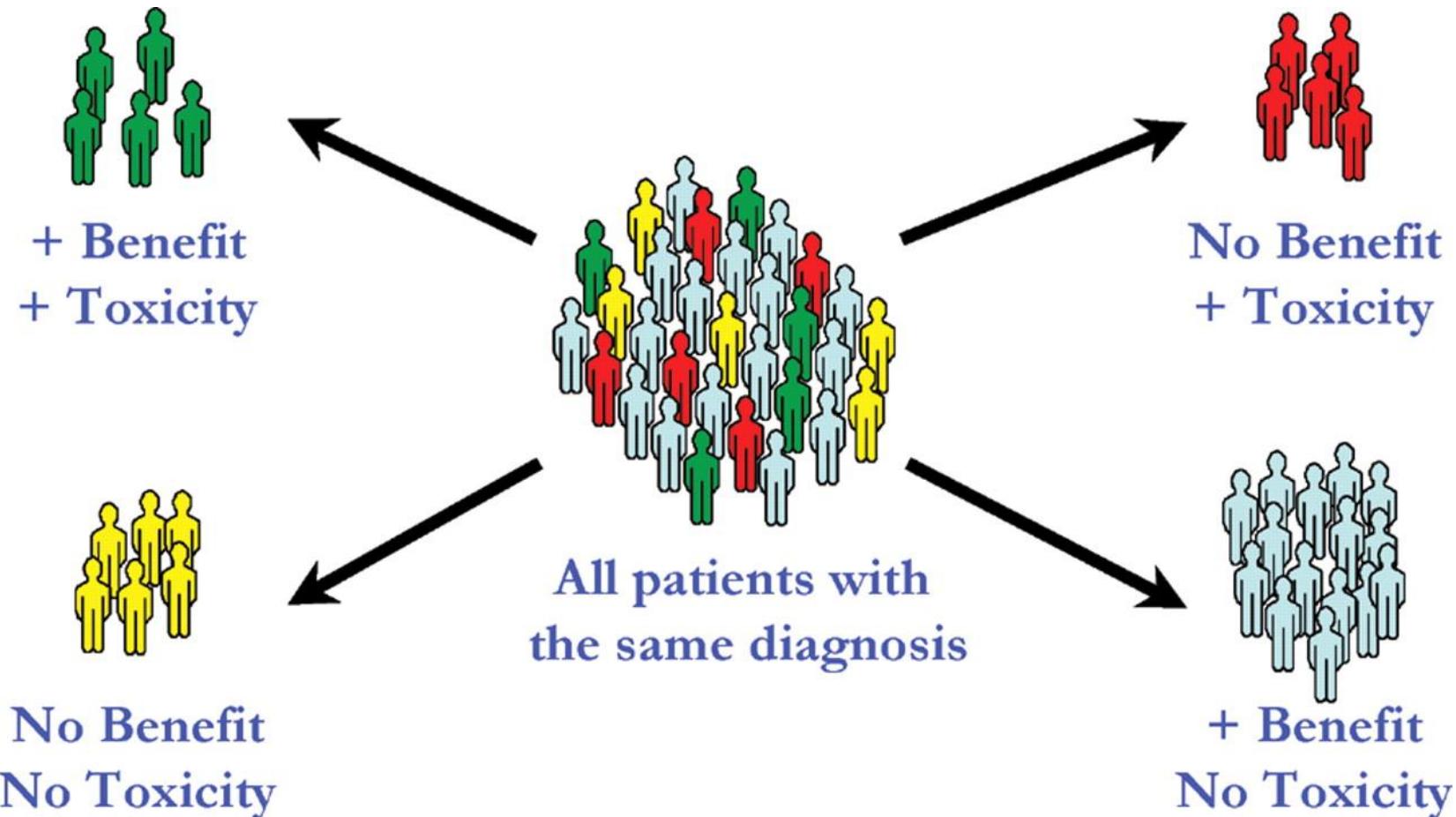
Aufgaben des



- 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

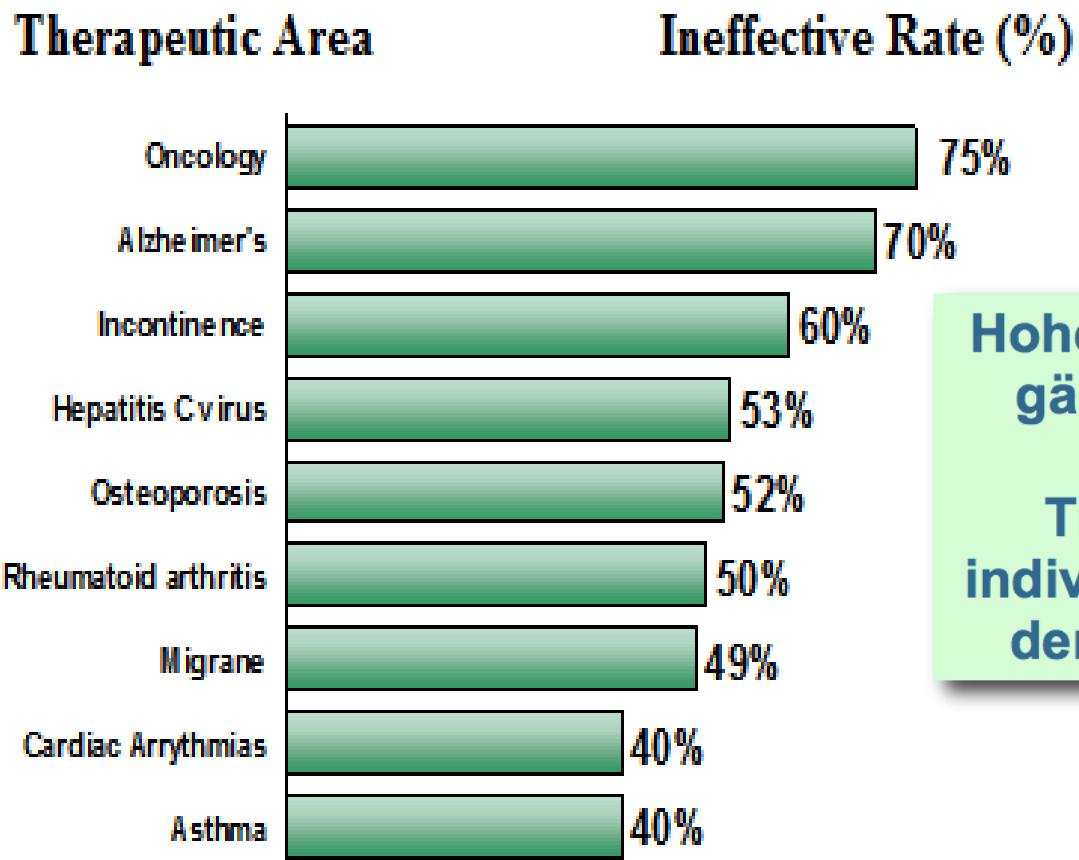
Ca. 7 % der Einweisungen ins Krankenhaus durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

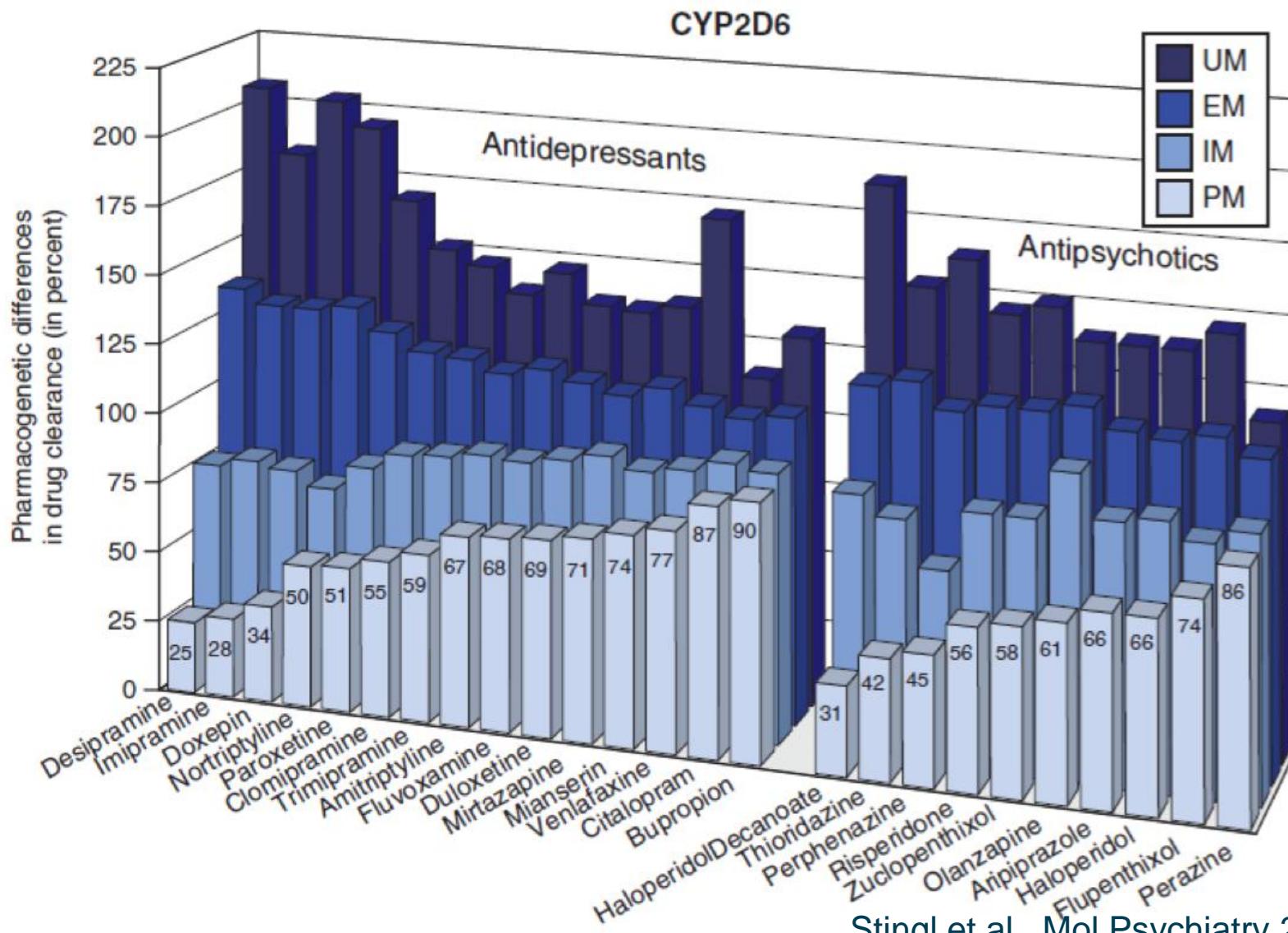
Individualisierte Medizin – warum?



Hohe Rate an Unwirksamkeit
gängiger Arzneitherapien

Therapien nicht auf die
individuellen Besonderheiten
der Patienten abgestimmt

Das gleiche Medikament, die gleiche Dosis für Alle?



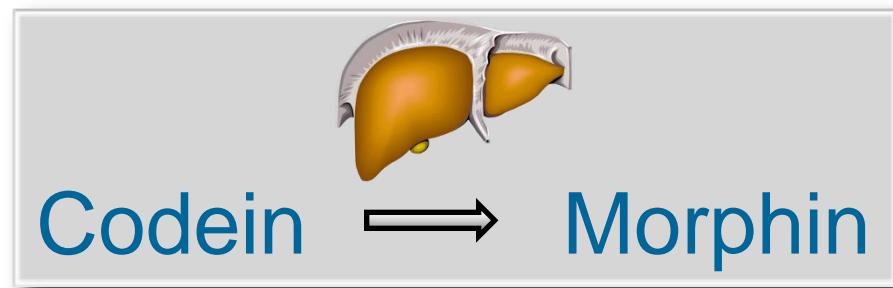
Vulnerable Patientengruppen

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

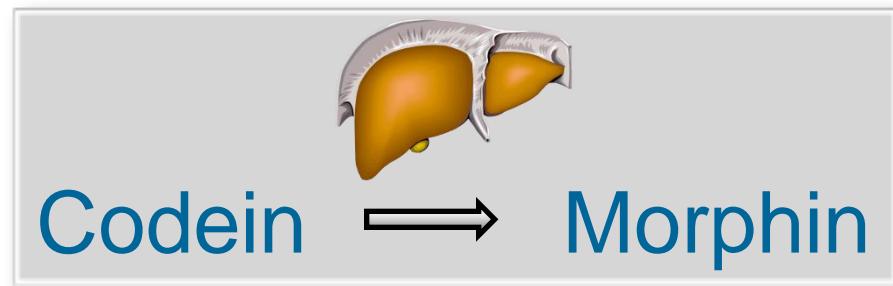


Co

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

!

70 ng/mL (normal: 0–2,2 ng/mL)



Pharmakogenetik – klinische Begleitforschung?

Das Problem.....

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

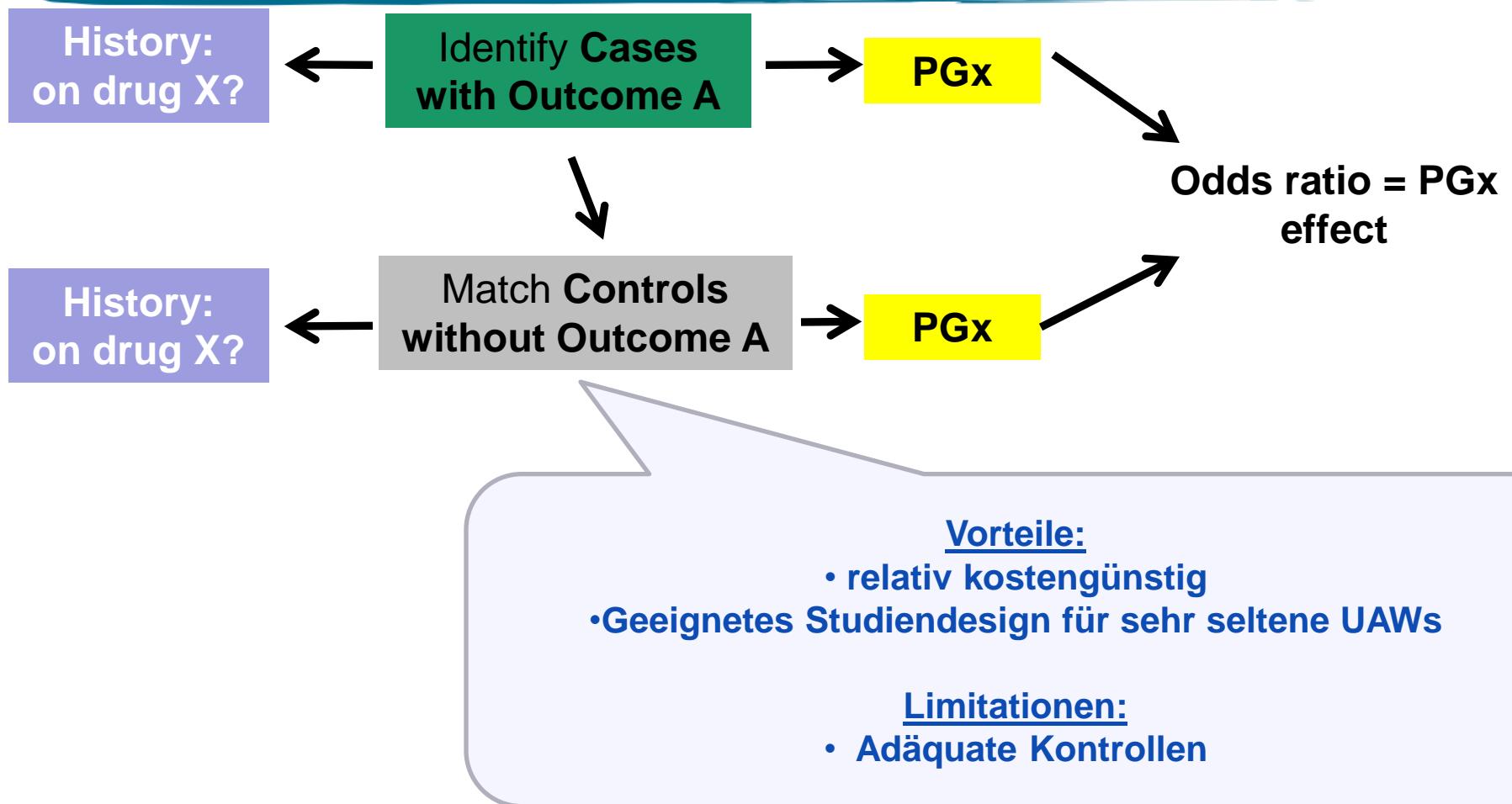
Study designs	Randomized diagnostic trials	Multiple SNPs from pathways
Case series	Endpoints	Single gene re-sequencing
Cross sectional	Ex-vivo parameters	GWAS
Twin/Family studies	Pharmacodynamic surrogate markers	Genome wide resequencing
Case-control-studies	Imaging	Sample size
Cohort studies	Other surrogate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

Spezifische Studiendesigns für Pharmakogenetische Forschung?

Klinische Studien-Designs für Pharmakogenetik

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

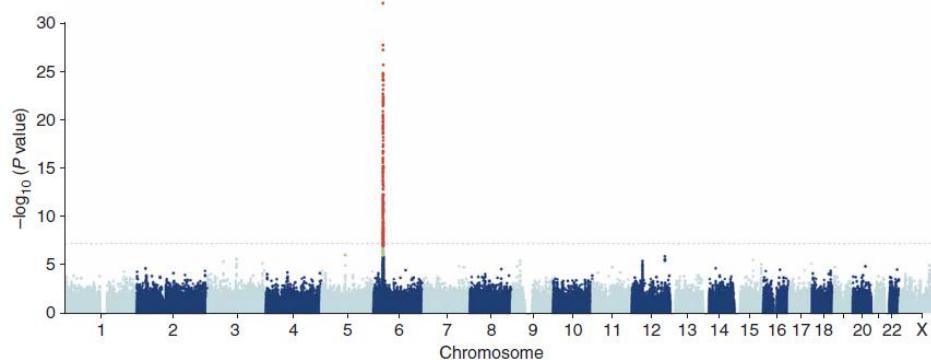
UAW-Phänotypen: Case Control Studien



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

DILI: Flucloxacillin

nature
genetics

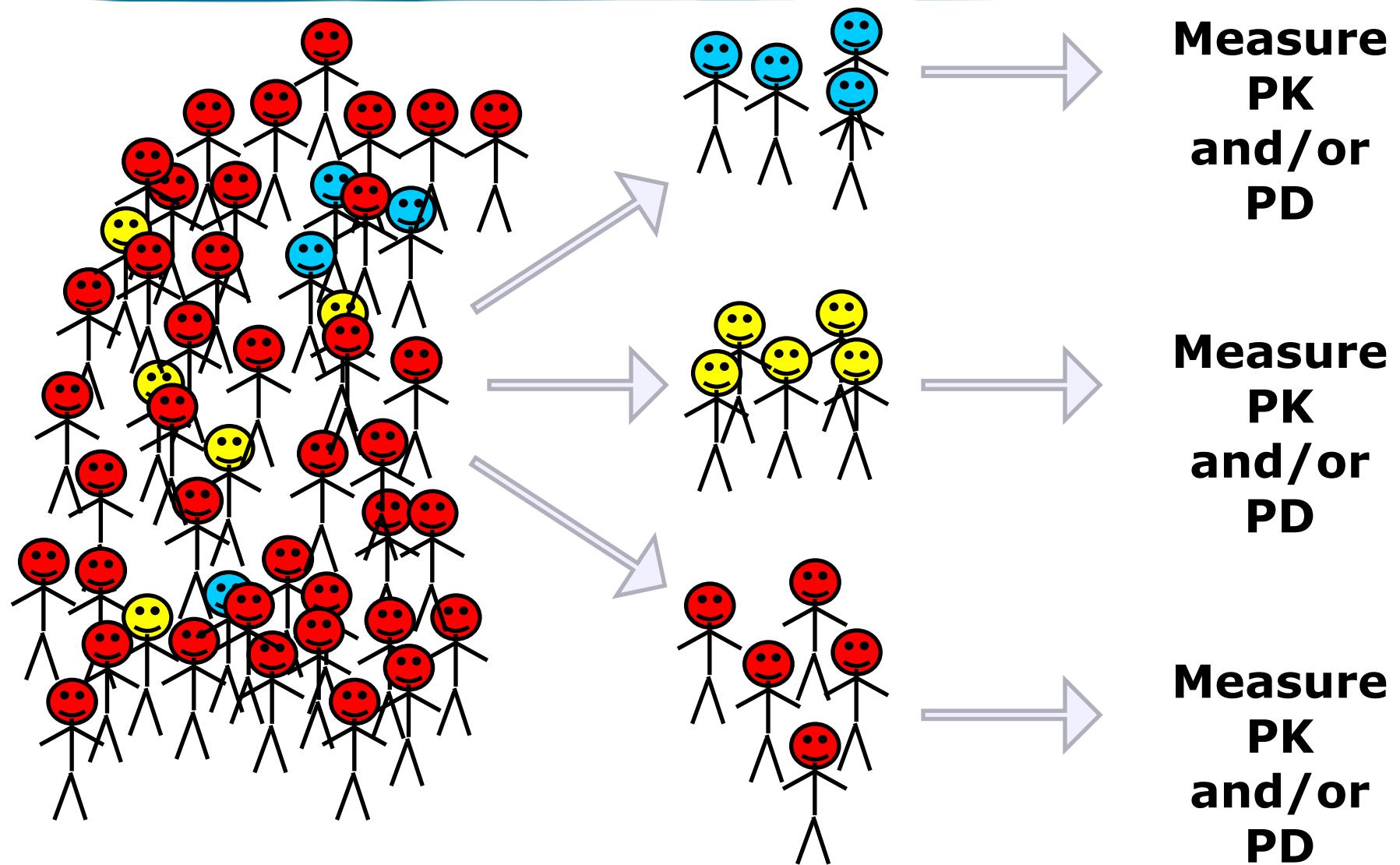


*HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin*

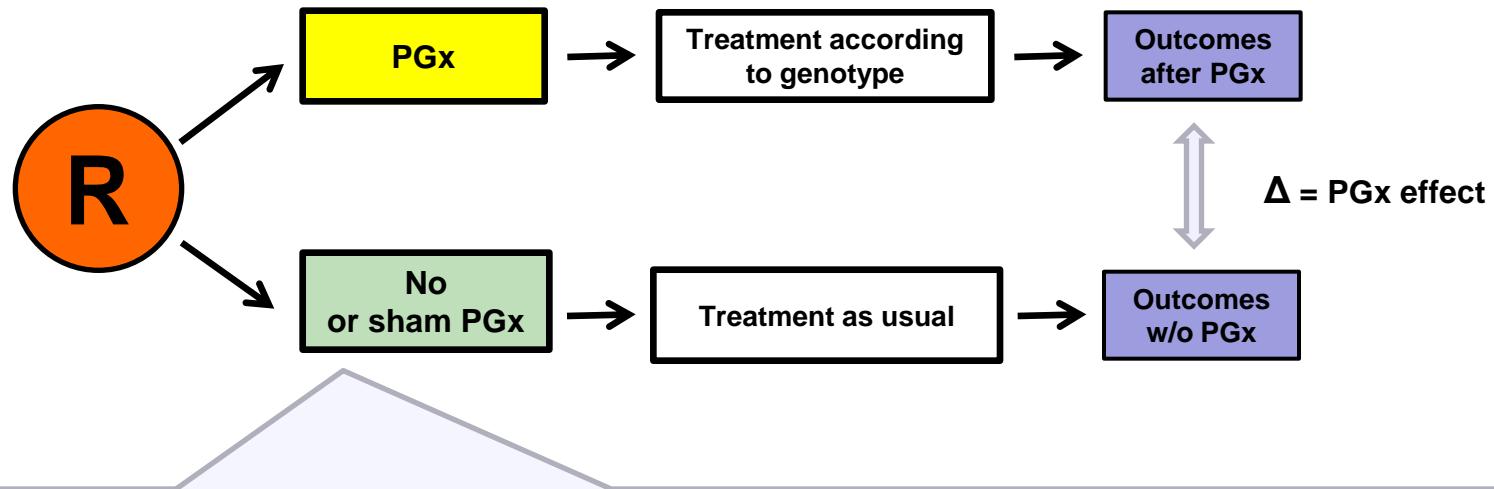
Ann K Daly¹, Peter T Donaldson¹, Pallav Bhatnagar¹, Yufeng Shen², Itsik Pe'er², Aris Floratos², Mark J Daly³, David B Goldstein⁴, Sally John⁵, Matthew R Nelson⁶, Julia Graham¹, B Kevin Park⁷, John F Dillon⁸, William Bernal⁹, Heather J Cordell¹, Munir Pirmohamed⁷, Guruprasad P Aithal^{10,11} & Christopher P Day^{1,11}, for the DILIGEN study¹² and International SAE Consortium¹²

- 51 Fälle und 487 Kontrollen

Panel-Studien



Randomisierte kontrollierte Studien



Vorteile:

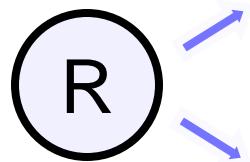
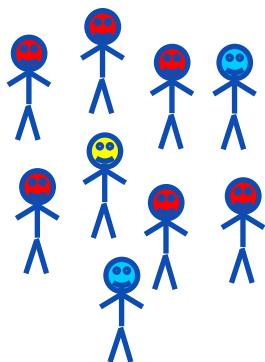
- Nutzen pharmakogenetischer Diagnostik untersucht

Limitations:

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

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

Patients with
oral
anticoagulation
(INR 2.0 – 3.0)



No genotyping

Genotyping

CYP2C9*2, *3

VCORC1
G-1693A



Dosing as usual

CYP2C9*1/*1,
*1/*2, *2/*2
VCORC1 GG

CYP2C9*1/*3,
*2/*3

VCORC1 AG

Medium
dose

CYP2C9*3/*3
VCORC1 AA

Low
dose

Van Schie et al., Pharmacogenomics
2009;10:1687-95

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

Landes-
behörde

Prüfzentrum
Prüfer

Anzeige
Inspektionen

Beteiligte an einer klinischen Prüfung

```
graph TD; A([Ethikkommission]); B([Bundesoberbehörde]); C([Sponsor]); D([Prüfzentrum  
Prüfer]); E([Landesbehörde]); F[Belange des Patienten  
Datenschutz  
Aufklärung]; G[Studiendurchführung  
Prüfpräparat]; H[Anzeige  
Inspektionen]; A --- F; B --- G; C --- D; E --- H;
```

Ethik-
kommission

Bundes-
oberbehörde

Belange des
Patienten
Datenschutz
Aufklärung

Studiendurchführung
Prüfpräparat

Sponsor

Landes-
behörde

Prüfzentrum
Prüfer

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

ohne Einfluss
auf Therapie

Zulassungsstudien
für neue Therapie:
BfArM oder PEI

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

für bestehende
Therapie

Nutzen in klinischen
Endpunkten
(AMG-Studie)

Diagnostische
Studien
(Gendiagnostik-
gesetz,
RiliBAEK)

Vielen Dank!

