

vfa-Positionspapier Pharmakogenetik

Zusammenfassung

Die Pharmakogenetik (Genetik der Reaktion auf Arzneimittel) hilft Ärzten, aufgrund von genetischen Markern die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels bei Patienten individuell besser abschätzen zu können. Neben der Steigerung des therapeutischen Nutzens können dadurch klinische Prüfungen gezielt an kleineren Patientengruppen durchgeführt werden. Dies trägt dazu bei, neue innovative Arzneimittel schneller zu entwickeln und den Patienten früher zur Verfügung zu stellen.

Seite 1/15

Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen investieren in erheblichem Umfang in die Pharmakogenetik und die Identifizierung von Biomarkern, die eine wesentliche Grundlage für die Personalisierte Medizin schaffen. Notwendige Voraussetzungen hierfür sind angemessene rechtliche Rahmenbedingungen und eine positive Bewertung der Pharmakogenetik durch Politik und Öffentlichkeit. Damit können potenzielle Risiken für den Einzelnen minimiert und gleichzeitig die Chancen für eine bessere Medizin in der Zukunft dank neuartiger Ansätze in der Genetik deutlich verbessert werden.

Mittlerweile gibt es einige Dutzend Medikamente, meist gegen Krebs, vor deren Anwendung in Deutschland ein pharmakogenetischer Vortest vorgeschrieben ist bzw. empfohlen wird. Damit hat sich die Pharmakogenetik etabliert und liefert für die Patientenbehandlung relevante Ergebnisse. Der Umgang mit diesen Ergebnissen im Rahmen der Therapie wird durch das Gendiagnostikgesetz von 2010 geregelt. Die medizinische Forschung ist nicht Gegenstand dieses Gesetzes, was sinnvoll ist, denn gendiagnostische Untersuchungen nehmen im Zusammenhang mit der medizinischen Forschung keine Sonderstellung im Vergleich zu anderen diagnostischen Untersuchungen ein. Sie haben damit auch keinen Sonderstatus, sondern unterliegen im Zusammenhang mit pharmakogenetischen Forschungsansätzen – wie alle diagnostischen Daten – dem Datenschutz.

Als notwendiges Forschungsinstrument sollten Aufbau, Pflege und Vernetzung von Biobanken weiter gefördert werden. Sie ermöglichen es, Grundlagen und Verläufe von Krankheiten viel besser zu analysieren und aufzuklären als bisher. Deswegen sind sie, wie genetische Untersuchungen auch, für die Pharmakogenetik und Fortentwicklung der Personalisierten Medizin sehr wichtig. Die Möglichkeiten, die sich der Forschung mit Hilfe von Biobanken und genetischen Proben öffnen, sind äußerst wertvoll für die Identifizierung pharmakogenetischer Biomarker.

Inhaltsverzeichnis

Seite 2/15

Zusammenfassung	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
A) Die Grundlagen	3
1. Was ist Pharmakogenetik?	3
2. Welche Vorteile bringt die Pharmakogenetik?	3
3. Limitierungen der Pharmakogenetik	4
B) Momentane Situation	4
1. Gesetzeslage in Deutschland	4
2. Vorteile für den Patienten	5
3. Wirtschaftliche Nutzung der Pharmakogenetik	6
4. Biobanken als Grundlage für die pharmakogenetische Forschung.....	7
C) Ausblick	8
Wird es durch die neuen pharmakogenetischen Verfahren den „gläsernen Patienten“ geben?.....	8
Wird die Pharmakogenetik den Arzneimittelmarkt verändern? ...	9
Führt die Anwendung von Pharmakogenetik letztlich dazu, dass bestimmte Medikamente nur noch für bestimmte Patientengruppen verschrieben werden?.....	9
Führt die Personalisierte Medizin zu Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem?	9
D) Position des vfa	10
E) Anhang	12
I – Geschichtliche Hintergründe	12
II - Beispiele für im Erforschungsstadium befindliche oder bereits vermarktete pharmakogenetische Anwendungen	13

A) Die Grundlagen

Seite 3/15

1. Was ist Pharmakogenetik?

Als Pharmakogenetik wird die Wissenschaft der genetischen Faktoren, die der Reaktion auf Arzneimittel zu Grunde liegen, bezeichnet.

Krankheiten werden üblicherweise nach ihren klinischen Symptomen/Befindlichkeitsstörungen und/oder abnormalen Laborwerten unterteilt (Phänotypen). Dies führt aber nicht selten zu einer falschen Entscheidung bei der Diagnose und Therapie, da ähnliche Symptome (z. B. Kopfschmerzen oder Bluthochdruck) völlig unterschiedliche Ursachen haben können. Mit Hilfe der Genetik kann die Medizin in bestimmten Indikationen eine exaktere Unterscheidung von Erkrankungen mit verschiedener Ursache treffen und damit die Voraussetzungen für eine gezieltere und wirksamere Behandlung schaffen. Ein weiteres Hilfsmittel neben der Pharmakogenetik ist die Pharmakogenomik. Sie beschäftigt sich mit den Faktoren, die im Genom des Patienten enthalten und von Bedeutung für die Entwicklung neuer und verbesserter Arzneimittel sind. Die Pharmakogenomik beinhaltet die Erforschung des gesamten Erbgutes und der verschiedenen Ausdrucksformen von Genen bzw. deren Veränderungen hinsichtlich der Weiter- und Neuentwicklung von therapeutischen Ansätzen, also insbesondere von Genen, die im jeweiligen Krankheitsgeschehen eine Rolle spielen oder von Genen, die zu Ansatzpunkten für neue Therapien werden können. Der Oberbegriff Pharmakogenomik schließt die speziellen Untersuchungen zur Pharmakogenetik mit ein.

Pharmakogenomik

Die im April 2003 abgeschlossene Entschlüsselung des menschlichen Erbguts (humanes Genom) hat zu bedeutenden Fortschritten in der genetischen Forschung geführt. Fortschritte in der Pharmakogenomik – der Analyse des Gesamtgenoms und seiner molekularen Ausdrucksformen – ermöglichten durch die Entschlüsselung von molekularen Mechanismen die Entwicklung von innovativen Medikamenten für nicht oder unzureichend behandelbare Erkrankungen und inzwischen eine schnelle und exakte Diagnose vor allem von Krebskrankheiten.

2. Welche Vorteile bringt die Pharmakogenetik?

Durch die Übertragung der Erkenntnisse der Genomforschung auf die Wirkung von Arzneimitteln wird eine verbesserte Behandlung des einzelnen Patienten durch Steigerung der Wirksamkeit bzw. Verminderung der Nebenwirkungen ermöglicht. Darunter fallen für die Arzneimittelwirkung wichtige Reaktionen wie der genetisch fest-gelegte Stoffwechsel, die Verfügbarkeit des Wirkstoffs im

Körper, seine Wechselwirkung mit den körpereigenen Zielsubstanzen am Angriffsort der Therapie und die genetisch bedingte Veranlagung für das Auftreten von Nebenwirkungen. Ziel ist es, durch einen vorgeschalteten diagnostischen Test „das für den jeweiligen Patienten richtige Arzneimittel“ auf Basis objektiver Laborergebnisse zu den molekularen Hintergründen einer Erkrankung auszuwählen – dies wird Personalisierte Medizin genannt (siehe dazu vfa-Positionspapier [Personalisierte Medizin](#)).

Wenn das Wissen über die genetischen Faktoren (Erbanlagen), die für die Unterschiede in der Wirkung eines Arzneimittels verantwortlich sind, zunimmt, kann viel besser bereits vor Verabreichung einer Arznei die Frage beantwortet werden, in welchem Maße und bei welcher Dosis ein Patient auf ein Medikament ansprechen wird bzw. ob bestimmte Nebenwirkungen auftreten werden oder nicht. Voraussetzung ist ein pharmakogenetischer Test, mit dessen Hilfe derartige Voraussagen getroffen werden können.

Der Arzt erhält damit für die Behandlung seiner Patienten ein zusätzliches Werkzeug, das seine Entscheidung über die geeignete Therapie unterstützt und sich dabei in sein Instrumentarium der Diagnostik einreicht - dieses beginnt mit der üblichen Befragung und Untersuchung des Patienten und führt über verschiedene diagnostische Methoden (z. B. Labortests, Bildgebung) zu einer immer spezifischeren Identifikation der vorliegenden Erkrankung.

3. Limitierungen der Pharmakogenetik

Der unmittelbare Nutzen für den einzelnen Patienten ist zumindest im Frühstadium der pharmakogenetischen Forschung meist begrenzt, da sich zunächst aus den Untersuchungen nur Hinweise auf mögliche Zusammenhänge von bestimmten genetischen Faktoren und der individuellen Reaktion eines Patienten auf die Verabreichung eines Medikamentes ergeben. Alle wissenschaftlichen Hypothesen müssen danach in weiteren klinischen Prüfungen mit größeren Patientenzahlen anhand der genetischen Ergebnisse und der klinischen Befunde überprüft werden, bevor sichere Aussagen möglich sind. Die pharmazeutische Industrie legt dabei sowohl international als auch in Deutschland anerkannte hohe rechtliche und ethische Maßstäbe an. Gleiches gilt für den Datenschutz zur Wahrung der Privatsphäre der Patienten und zum Schutz der Befunde vor einem Zugriff durch Dritte.

B) Momentane Situation

1. Gesetzeslage in Deutschland

Der deutsche Gesetzgeber hat sich mit der Pharmakogenetik lange Zeit nur von sicherheitsrechtlicher Seite befasst und Regelungen zur Arbeitssicherheit und zur Anwendung von sogenannten

Gentransfer-Arzneimitteln getroffen. Da auf internationaler oder europäischer Ebene bisher keine Vorgaben existieren, hat der deutsche Gesetzgeber bei der Regelung der Gendiagnostik weitgehend freie Hand. Nach jahrelangen Diskussionen wurde im Mai 2009 das Gendiagnostikgesetz verabschiedet; es trat am 1. Februar 2010 in Kraft. Dieses Gesetz erfasst genetische Untersuchungen bei Menschen im Rahmen der Therapie und regelt die Verwendung genetischer Proben und Daten.

Daneben existieren weitere diverse nationale, europäische bzw. internationale Regelwerke, die die medizinische Forschung umfassend regulieren. So greifen u. a. die entsprechenden Regelungen des Arzneimittelgesetzes und der GCP-Verordnung (Gute Klinische Praxis) sowie die europäischen und internationalen Regelwerke – z. B. die ICH-Leitlinien zur GCP und die Richtlinie 2001/20/EG, die künftig durch die EU-Verordnung für klinische Prüfungen abgelöst wird. Auch der Bereich des Datenschutzes ist bereits jetzt durch die bestehenden gesetzlichen Regelungen im Datenschutzgesetz und Arzneimittelgesetz ausreichend abgedeckt. Zusätzliche Spezialregelungen für die Erhebung gendiagnostischer Daten im Rahmen der medizinischen Forschung sind insofern insgesamt entbehrlich. Das Gendiagnostikgesetz fokussiert sich daher in sachgerechter Weise auf den Bereich des Arbeitsrechts, des Versicherungsrechts und einiger weiterer Aspekte im Umfeld genetischer Untersuchungen.

2. Vorteile für den Patienten

Arzneimittel werden nur dann zugelassen, wenn diese bei einer Mehrzahl von Patienten eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung aufweisen. Unter denjenigen, die das Arzneimittel erhalten, gibt es aber auch Patienten, bei denen ein Medikament keine Wirkung zeigt oder verstärkt Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten hervorruft. Ein Grund für diese Unterschiede können genetische Variationen oder bestimmte Kombinationen eines oder mehrerer Gene (o-der auch Allele) sein. Kennt ein Arzt beispielsweise das genetische Muster, das für das Auftreten einer schweren Nebenwirkung wie Blutbildstörungen bei Verabreichung eines bestimmten Medikaments verantwortlich zu machen ist, so kann er nach entsprechender Testung des Patienten diesem von vornherein – sofern verfügbar – ein anderes Arzneimittel verschreiben, das diese Nebenwirkung beim Patienten nicht hervorruft.

Ein weiteres Beispiel ist die genetische Testung, ob ein bestimmtes Arzneimittel bei einem Patienten wirkt. Dadurch erhält der Patient von Anfang an die für ihn passende Arznei, anstatt durch langwieriges Probieren verschiedener Arzneimittel unnötig Zeit zu verlieren. Diese optimierte Therapie könnte dazu beitragen, die Zufriedenheit des Patienten sowie dessen Einnahmезuverlässigkeit zu erhöhen und spart die Kosten für nicht wirksame Behandlungsversuche. Schließlich ergeben sich aus den gewonnenen Erkenntnissen

längerfristig Ansätze zur Entwicklung von neuen und besseren Arzneimitteln.

Seite 6/15

3. Wirtschaftliche Nutzung der Pharmakogenetik

Bei allen Forschungsprogrammen der pharmazeutischen Industrie spielen neben der Verbesserung der Patientenversorgung die Entwicklung neuer Produkte und damit auch wirtschaftliche Interessen eine Rolle. In den USA ist das enorme Potential der Genomforschung für die pharmazeutische Forschung und Entwicklung bereits früh erkannt worden. Dort sind die Rahmenbedingungen für die genetische Forschung und deren Nutzung aufgrund der längeren Erfahrung weiterentwickelt als in der EU. Ähnlich wie bei der Mikrochip- und Software-Entwicklung geschehen, wird sich in nächster Zukunft auch entscheiden, welche Rolle Deutschland bei der medizinischen, wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Nutzung dieser neuen technischen Möglichkeiten spielen wird.

Während auf der Seite der Forschung das Potenzial der Pharmakogenetik erkannt wurde, bestehen in Deutschland offene Fragen insbesondere bei der Erstattung der diagnostischen Tests, welche die Grundlage für eine sachgerechte Nutzung der Personalisierten Medizin bzw. der Arzneimittel mit empfohlenen oder vorgeschriebenen Tests sind.

Arzneimittel werden behördlich zugelassen und dann von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet. Ein zugehöriger diagnostischer Test (Companion Diagnostic) unterliegt dem Zulassungsverfahren für Diagnostika und ist nach dessen erfolgreichem Abschluss zwar verkehrsfähig, jedoch nicht in allen Bereichen sofort erstattungsfähig. Voraussetzung für den Zugang von Patienten zu pharmakogenetischen Ansätzen ist daher ein effizientes und flächendeckendes Erstattungssystem für die notwendigen diagnostischen Tests und die Therapeutika. Dies ist von hoher Bedeutung, um die Chancen der Pharmakogenetik und insbesondere der Personalisierten Medizin sachgerecht zu nutzen, denn in Fällen, in denen kein Testergebnis vorliegt, darf ein Arzneimittel (bei obligatorischen, von der Zulassungsbehörde vorgeschriebenen, diagnostischen Tests) mitunter nicht beim Patienten angewandt werden oder es bleiben Fragen zur Erstattung der Kosten des durchgeführten Tests ungeklärt.

2017 wurden mit dem GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) u. a. auch Regelungen für die zeitnahe Erstattung von Companion Diagnostics verabschiedet. Im August 2018 beschloss der G-BA dann auf dieser Basis eine Anpassung seiner Verfahrensordnung mit dem Ziel, die Zusammenarbeit zwischen Bewertungsausschuss und G-BA nach § 87 Abs. 5b Satz 6 SGB V zu regeln. Damit soll eine zeitnahe Finanzierung von Begleitdiagnostika im Rahmen der Personalisierte Medizin gewährleistet werden (definiert durch den Bewertungsausschuss im Einheitlichen Bewertungsmaßstab zur Vergütung ärztlicher Leistungen). Ob dieser

Ansatz die aufgezeigten Probleme wirklich nachhaltig lösen kann, bleibt aber abzuwarten. Der grundsätzlich unterschiedliche Zugang von Arzneimitteln und Companion Diagnostics in die GKV-Versorgung wird eine Reformbaustelle bleiben. Denn die Grundproblematik, dass Companion Diagnostics als ärztliche Maßnahmen eigenen und gegenüber Arzneimitteln abweichenden Regelungen im Hinblick auf den Zugang zur vertragsärztlichen Versorgung unterworfen sind, bleibt nach wie vor bestehen.

Neben der zeitlichen Erstattungslücke zwischen Zulassung bzw. Marktzugang des Arzneimittels und Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA bzw. „zeitgleicher“ Anpassung des EBM bleiben weitere Fragen unbeantwortet. So ist weiterhin unklar, wie beispielsweise vorgegangen werden soll, wenn die Durchführung einer Begleitdiagnostik in der Fachinformation des Arzneimittels nicht zwingend vorgeschrieben ist, sondern - was durchaus vorkommt - lediglich empfohlen wird.

Da die nationalen und europäischen Zulassungsbehörden - anders als die amerikanische Zulassungsbehörde – keine konkreten Tests in der Zulassungsentscheidung vorschreiben, bleibt ggf. unklar, welche Testung herangezogen und erstattet werden soll. Mit der EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR), werden auch sogenannte „*therapiebegleitende Diagnostika*“ definiert und deren klinische Entwicklung/Zulassung ab Anwendung der IVDR im Jahr 2022 neu reguliert. Aber auch hier bleiben die konkreten Auswirkungen – auch auf die Erstattungsfragen – im Gesamtsystem abzuwarten.

Es ist daher von besonderer Bedeutung, dass alle Stakeholder im System gemeinsam klare Eckpunkte und Standards für die notwendige Akzeptanz von Biomarkern und deren Einsatz diskutieren, festlegen und durchgängig anwenden.

4. Biobanken als Grundlage für die pharmakogenetische Forschung

Biobanken sind eine wesentliche Voraussetzung für die moderne medizinische Forschung. Mit der Verknüpfung von Proben und klinischen Daten ermöglichen sie die Aufklärung der Ursachen und des Verlaufs von Erkrankungen. Daher kommt Biobanken und genetischen Untersuchungen im Zusammenhang mit der pharmakogenetischen Forschung ein hoher Stellenwert bei der Fortentwicklung der Personalisierten Medizin zu. Forschungsarbeiten mit Biobanken und genetischen Proben sind unerlässlich, um mit modernsten biotechnologischen Methoden mit einer Krankheit verbundene pharmakogenetische Biomarker zu identifizieren, um die Entstehung komplexer Erkrankungen besser zu verstehen und daraus frühzeitige Diagnosemöglichkeiten oder gar Vorbeugungsmöglichkeiten entwickeln zu können.

Biobanken

Als Biobanken werden Sammlungen biologischer Proben bezeichnet, die dort mit ihren zugehörigen Daten hinterlegt sind. Im Falle von humanmedizinischen Biobanken gehören zu dem gespeicherten Material zum Beispiel DNA-, Blut- oder Gewebeproben von Patienten. Die Proben sind unter Beachtung datenschutzrechtlicher Maßgaben und nur nach Einwilligung des Patienten mit zugehörigen Daten wie etwa der Krankheitsgeschichte oder dem Alter und Geschlecht des Patienten bzw. proben-spezifischen Analysedaten verknüpft.

Seite 8/15

Ein gutes Beispiel ist hier die vom BMBF geförderte, 2014 gestartete bundesweite NAKO Gesundheitsstudie, die inzwischen die angestrebten 200.000 Menschen zwischen 20 und 69 Jahren umfasst. Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die Entstehung von Krankheiten wie Krebs, Diabetes, Herzinfarkt und anderen besser zu verstehen, um Vorbeugung, Früherkennung und Behandlung in Deutschland zu verbessern. Die zu Beginn gesunden Teilnehmer geben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Langzeitstudie und sollen über zehn bis zwanzig Jahre hinweg regelmäßig untersucht werden. Dies umfasst Fragebögen, um psychosoziale Faktoren (z.B. akuter oder chronischer Stress, Angst, soziale Isolation) und den jeweiligen Lebensstil (z.B. sportliche Aktivitäten, Ernährung, Rauchen) sowie die medizinische Vorgeschichte, die etwaige Einnahme von Arzneimitteln und dergleichen zu erheben. Des Weiteren werden allen Probanden Blutproben entnommen und für spätere Forschungszwecke in einer zentralen Biobank gelagert.

Im Mai 2017 haben sich elf deutsche Biobankstandorte in der „German Biobank Alliance“ zusammengeschlossen. Gemeinsam lagern sie fast 14 Millionen Bioproben, die für die Forschung zur Verfügung stehen. Bis 2020 werden sie mit Förderung des BMBF daran arbeiten, dass diese Proben und Daten zwischen Biobanken in Deutschland und Europa ausgetauscht werden können. Dafür werden gemeinsame IT-Infrastrukturen erarbeitet, Qualitätsstandards implementiert sowie rechtliche und ethische Standards harmonisiert.

C) Ausblick

Wird es durch die neuen pharmakogenetischen Verfahren den „gläsernen Patienten“ geben?

Nein. Bereits heute ist der Arzt auf eine Reihe naturwissenschaftlicher Verfahren angewiesen, die ihm für die Diagnose und Therapie zur Verfügung stehen; darunter fallen z.B. klinisch-chemische Untersuchungen von Blut, Urin oder anderen Körperflüssigkeiten oder von Gewebe, aus deren Ergebnissen er zusammen mit der

klinischen Symptomatik seine therapeutischen Schlussfolgerungen zieht. Die Anwendung pharmakogenetischer Verfahren soll dem behandelnden Arzt ein zusätzliches Hilfsmittel in die Hand geben, bei je-dem Patienten die bestmögliche Therapiemaßnahme auszuwählen.

Seite 9/15

Wird die Pharmakogenetik den Arzneimittelmarkt verändern?

Die Methoden der Pharmakogenetik eröffnen neue Einblicke in die Wirkungsweise von Medikamenten und darüber auch in die Entstehung von Krankheiten. Man erhofft sich dadurch eine genauere Unterteilung von bisher nur anhand der Symptomatik abgegrenzten Krankheiten. Die Möglichkeit, durch einen einfachen pharmakogenetischen Test die Patienten zu identifizieren, die in besonderer Weise von einer Behandlung profitieren und jene von vornherein auszuschließen, für die eine Behandlung keinen Vorteil hat oder sogar mit besonderen Nebenwirkungen verbunden ist, dürfte zu einem verbesserten Kosten/Leistungs-Verhältnis bei der Verschreibung von Arzneien führen. Die Wettbewerbsfähigkeit der Pharmunternehmen, die sich dieser Zielsetzung widmen, wird dadurch verbessert.

Führt die Anwendung von Pharmakogenetik letztlich dazu, dass bestimmte Medikamente nur noch für bestimmte Patientengruppen verschrieben werden?

Das ist das Ziel der Personalisierten Medizin: Bestimmte Medikamente werden bei konsequenter Anwendung der Pharmakogenetik zukünftig nur noch bestimmten Patientengruppen verschrieben werden können (Stratifizierung). Dies bedeutet jedoch keinen Nachteil, da der Arzt die Information erhält, welcher Patient besonders gut von einer bestimmten Arznei profitiert und welcher nicht. Nur die Patienten, bei denen der Arzt mit guter Wirksamkeit und/oder geringen Nebenwirkungen rechnen kann, bekommen diese Arznei tatsächlich verschrieben. Diejenigen Patienten, die aufgrund ihres Genotyps von der Behandlung ausgeschlossen werden, hätten ohnehin (auch ohne Feststellung des Genotyps) nicht von dem Medikament profitiert, sondern möglicherweise sogar Nachteile gehabt. Daher werden sie mit anderen Medikamenten behandelt.

Führt die Personalisierte Medizin zu Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem?

Ein Ziel der Pharmakogenetik ist eine effektivere Nutzung der Ressourcen im Gesundheitswesen: Heutzutage wird ein Medikament oftmals längere Zeit einem Patienten verschrieben, bis klar wird, ob der Patient tatsächlich von dessen Einnahme profitiert. Kann man durch eine vorherige pharmakogenetische Analyse aber abschätzen, für welchen Patientenkreis ein Medikament besonders gut geeignet ist und für welchen nicht, dann kann man wirkungslose, aber kostenträchtige Verschreibungen vermeiden.

Natürlich verursachen die pharmakogenetischen Analysen und diagnostischen Vortests Kosten. Es ist aber zu erwarten, dass dies durch Einsparungen aufgrund des gezielteren und effektiveren Arzneimitteleinsatzes aufgewogen wird.

Personalisierte Medizin macht die medizinische Versorgung damit nicht unbedingt preiswerter, aber effizienter. Patienten erhalten schneller die für sie passende Therapie; unnötige – weil unwirksame – Behandlungen können vermieden und Nebenwirkungen vermindert werden. Die Personalisierte Medizin wird somit zu einer höheren Versorgungs- sowie einer verbesserten Lebensqualität für die Patienten führen. Neben diesem patientenbezogenen Nutzen kann eine verstärkte Personalisierung in der Arzneimitteltherapie auch helfen, die Leistungsfähigkeit unseres Gesundheitssystems durch eine verbesserte Effizienz der Mittelverwendung (Kosteneffizienz) auf dem heutigen hohen Niveau zu erhalten. Dies ist gerade im Hinblick auf die demographische Entwicklung von höchster Relevanz.

D) Position des vfa

Die forschenden Arzneimittelhersteller Deutschlands stellen sich der Herausforderung, mit den Methoden der Pharmakogenetik eine auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten zugeschnittene Arzneimitteltherapie mit einem besseren Nutzen-Risikoverhältnis zu entwickeln.

Eine zentrale Bedeutung kommt dabei der Sammlung von Proben für pharmakogenetische Untersuchungen innerhalb von klinischen Studien zu. Die forschenden Pharma-Unternehmen haben sich verpflichtet, die Sammlung von Proben und die pharmakogenetischen Untersuchungen, die mit diesen Proben durchgeführt werden, innerhalb anerkannter ethischer Standards durchzuführen und gegebenenfalls selbst die Rahmenbedingungen dafür zu schaffen, dass der Schutz der persönlichen Daten des Patienten gewährleistet ist.

Auf europäischer und internationaler Ebene besteht erheblicher Harmonisierungsbedarf, da es derzeit in den einzelnen Staaten sehr unterschiedliche und sich zum Teil auch widersprechende Vorschriften oder Empfehlungen gibt. Um die viel versprechenden Möglichkeiten der Pharmakogenetik nutzen zu können, fordert der vfa daher die Vereinheitlichung der Rahmenbedingungen hinsichtlich der Erhebung und Verwendung pharmakogenetischer Daten.

Der Bereich der medizinischen Forschung ist nicht Gegenstand des Gendiagnostikgesetzes. Dies hält der vfa für sachgerecht, da gendiagnostische Untersuchungen im Zusammenhang mit der medizinischen Forschung keine besondere Stellung im Vergleich zu anderen diagnostischen Untersuchungen haben, die bereits seit Jahren

angewendet werden. Der vfa weist darauf hin, dass es keinen Sonderstatus genetischer Daten ("genetischer Exzeptionalismus") gibt, sondern dass die genetischen Daten im Zusammenhang mit pharmakogenetischen Forschungsansätzen – wie alle diagnostischen Daten – dem Datenschutz unterliegen.

Seite 11/15

Im Hinblick auf die Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandortes Deutschland kommt es darauf an, die regulatorischen Rahmenbedingungen so zu setzen, dass dieser zukunftssträchtige Bereich der Forschung nicht durch unnötige oder überzogene Vorgaben ausgebremst wird. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang z. B. die Diskussionen um ein Biobankengeheimnis. Hier wird erneut völlig verkannt, dass gendiagnostische Untersuchungen im Zusammenhang mit der medizinischen Forschung keine besondere Stellung im Vergleich zu anderen diagnostischen Untersuchungen haben, die bereits seit Jahren angewandt werden.

Stand: Mai 2019

E) Anhang

Seite 12/15

I – Geschichtliche Hintergründe

Während Unterschiede in der Aufnahme und der Umwandlung von Arzneimitteln zwischen einzelnen Patienten schon seit mehr als 100 Jahren beobachtet wurden, finden die genetischen Hintergründe der Arzneimittelwirkung erst in letzter Zeit mehr Beachtung. Im Jahr 1957 hat Motulsky zum ersten Mal darauf hingewiesen, dass bestimmte Nebenwirkungen durch genetisch bedingte Unterschiede in der Aktivität von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen in der Leber hervorgerufen werden können. Kurz danach (1959) wurde von Vogel der Begriff Pharmakogenetik geprägt, um die Abhängigkeit zwischen genetischer Information und Arzneimitteltherapie zu beschreiben.

Die genetischen Ursachen für die unterschiedliche Verstoffwechslung von Arzneimitteln stellen ein wichtiges Anwendungsgebiet der Pharmakogenetik dar. So wurden in den letzten 40 Jahren mehr als 100 Beispiele beschrieben, bei denen genetische Unterschiede als Ursache übermäßiger Arzneimittelwirkung nach "normaler" Dosis nachgewiesen wurden. Die beobachteten interindividuellen metabolischen Unterschiede lassen sich dabei häufig auf genetisch bedingte Unterschiede bei verschiedenen Enzymen in der Leber zurückführen. Viele Arzneimittel werden in der Leber abgebaut, bevor sie aus dem Körper ausgeschieden werden. Von diesem Schritt hängt die Geschwindigkeit des Ausscheidungsvorganges ab, und damit der bei einer bestimmten Dosis eines Arzneimittels erreichte Wirkspiegel im Blut.

Eine unterschiedliche Wirksamkeit einer Arzneimitteltherapie kann aber auch durch genetisch bedingte Unterschiede am Angriffsort der Therapie bedingt sein. So können Variationen in den körpereigenen Zielsubstanzen, an denen ein Medikament angreift, und der den Zielsubstanzen nachgeschalteten Komponenten dazu führen, dass die Wechselwirkung mit dem Arzneimittel eingeschränkt ist oder das Arzneimittel ohne Wirkung bleibt.

In der Literatur sind Beispiele beschrieben, in denen bei manchen Menschen aufgrund von punktuellen Veränderungen in ihrer Erbsubstanz bestimmte Proteine ganz fehlen, die als Angriffspunkt einer medikamentösen Therapie dienen können. In entsprechender Weise kann auch die genetische "Ausstattung" von Tumorzellen über die Wirksamkeit einer Tumorthherapie entscheiden. So wirkt zum Beispiel ein seit 2000 speziell für die Behandlung von Frauen mit einer bestimmten Brustkrebsart zugelassenes Arzneimittel mit dem Wirkstoff Trastuzumab nur bei einer Untergruppe von Patientinnen, die etwa 25 % aller Brustkrebspatientinnen umfasst, die aufgrund ihrer genetischen Ausstattung ein bestimmtes Protein (den HER2-Rezeptor) im Tumorgewebe überexprimieren. Das Arzneimittel richtet sich gegen dieses spezifische Protein und wurde zusammen mit einem speziellen Test zugelassen, mit dem zuvor

diejenigen Patientinnen ermittelt werden, bei denen das Arzneimittel wirkt.

Seite 13/15

II - Beispiele für im Erforschungsstadium befindliche oder bereits vermarktete pharmakogenetische Anwendungen

- Mit einem Genchip lässt sich aus einer Blutprobe innerhalb eines Tages die Aktivität einiger sehr wichtiger Enzyme in der Leber abschätzen, die 25 % aller Arzneistoffe abbauen. So können die Patienten in vier Gruppen eingeteilt werden, die entsprechende Medikamente langsam, eingeschränkt, normal oder sehr schnell umsetzen. Dies hilft dem Arzt bei der Auswahl und Dosierung von Medikamenten gegen Depressionen, Krebs, Herz-Kreislauf-Krankheiten sowie Schmerzen. Dieser Test ist seit 2015 Pflicht vor der Behandlung von Morbus Gaucher-Patienten mit einem neuen Präparat.
- Medikamente gegen HER2 bei Brustkrebs: Abhängig von ihrer Entwicklung weisen die Tumoren große molekulare Unterschiede auf. Bereits in den 1980er Jahren konnte gezeigt werden, dass etwa 25 % aller Brustkrebserkrankungen durch eine stark erhöhte Produktion des Proteins "humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2" (HER2) an der Oberfläche der Tumorzellen gekennzeichnet sind. Dem gegenüber weisen die übrigen ca. 75 % der Brustkrebspatientinnen eine normale HER2-Expression auf. Die Überexpression von HER2 verstärkt die Proliferation (Vermehrung) dieser Zellen und vermittelt eine anti-apoptische (Zelltod-hemmende) Wirkung. Diese Eigenschaften führten dazu, dass HER2-überexprimierende Tumoren früher mit einer wesentlich schlechteren Prognose für den Krankheitsverlauf verbunden waren als Tumoren mit normaler HER2-Expression.
- Der seit 2000 in der EU zugelassene monoklonale Antikörper Trastuzumab macht sich diesen Unterschied der Brustkrebszellen zunutze, indem er spezifisch an das HER2-Protein bindet. Ein vorgeschalteter genetischer Test des Tumorgewebes liefert die Erkenntnis, ob dieser Wirkstoff bei den betroffenen Patientinnen wirken kann (eben bei 25%) oder nicht (die restlichen 75%). Nur die HER2-positiven Patientinnen erhalten dann den Wirkstoff, der nur bei Ihnen seine spezifische Wirkung entfalten kann. Während die Überexpression von HER2 früher mit einer deutlich schlechteren Prognose für die Brustkrebspatientin einherging, sind die Heilungschancen bei dieser Tumorart – eine frühzeitige Behandlung mit Trastuzumab vorausgesetzt – heute sogar besser als für Tumoren mit normaler HER2-Expression. Inzwischen gibt es weitere Krebsmittel, die am HER2-Rezeptor ansetzen.
- Monoklonale Antikörper gegen EGFR bei Darmkrebs: Alle kolorektalen Tumoren zeichnen sich durch eine starke Expression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors EGFR aus. Die

Aktivierung des Rezeptors durch die Bindung verschiedener körpereigener Liganden (EGF, TGF α) verstärkt über unterschiedliche Signalkaskaden das Überleben, das Wachstum und letztlich die Metastasierung der Tumoren.

Seite 14/15

- An diesem molekularen Schalthebel setzen zwei zur Darmkrebstherapie zugelassene monoklonale Antikörper – Cetuximab und Panitumumab – an. Aus Studien mit Cetuximab und Panitumumab wurde deutlich, dass diese Wirkstoffe nicht bei allen Patienten mit EGFR-positiven kolorektalen Tumoren ihre volle Wirkung entfalten. Durch molekulargenetische Untersuchungen von entnommenem Tumormaterial konnte gezeigt werden, dass Mutationen im K-RAS-Gen, wie sie bei ca. 40 % der Patienten auftreten, die tumorhemmende Wirkung der Anti-EGFR-Antikörper unterbinden.
- KRAS ist ein Protein, das in besagten Signalkaskaden infolge der EGFR-Aktivierung eine zentrale Rolle spielt. Diese Signalwege führen – wenn aktiviert – letztendlich zu Tumorstadium und -proliferation. Bei einer Mutation von KRAS ist dieses durchgehend aktiviert und somit nicht mehr auf eine Aktivierung durch den EGFR angewiesen. Eine Blockade des Rezeptors durch den entsprechenden monoklonalen Antikörper ist damit wirkungslos, da die Signalkaskaden, bedingt durch das konstitutiv aktive KRAS, ungehindert weiter ablaufen. Die entsprechenden Patienten zeigen demzufolge keine Veränderung im progressionsfreien Überleben gegenüber mit Standard-Chemotherapie Behandelten und profitieren nicht von einer Antikörpertherapie. Da andererseits bei 60 % der Patienten diese Mutation nicht vorliegt (Wildtyp), ist vor der Anwendung der beiden monoklonalen Antikörper Cetuximab und Panitumumab eine diagnostische Testung des Tumorgenoms auf den KRAS-Mutationsstatus verpflichtend vorgesehen. Dadurch wird eine personalisierte Therapie dieser durch hohe Mortalitätsraten gekennzeichneten Tumorerkrankung ermöglicht. Die damit erhöhte Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs macht die personalisierte Anti-EGFR-Therapie aus Sicht der Behandler und Patienten wie auch der Kostenträger zu einer attraktiven Behandlungsoption.
- PARP-Inhibitoren bei Vorliegen einer BRCA-Mutation: PARP-Inhibitoren wirken über das Prinzip der „Synthetischen Letalität“. Hierbei führt die parallele Ausschaltung zweier Gene, jedoch nicht die jeweilige Ausschaltung der einzelnen Gene zum Zelltod. Die beiden Gene BRCA1 und BRCA2 kodieren für Bestandteile des Doppelstrangbruch-Reparatur-Systems. Zellen, bei denen eine BRCA1/2-Mutation vorliegt, müssen dann auf andere DNA-Reparaturmechanismen wie die Poly-ADP-ribose-Polymerase-1 (PARP) ausweichen. Werden auch die PARP-Enzyme durch einen PARP-Inhibitor außer Kraft gesetzt, kommt es zu einem Wachstumsstopp der Krebszellen. Ein großer

Vorteil in der Ausnutzung des Prinzips der Synthetischen Letalität liegt in der hohen Spezifität dieser Therapieoption. Ein erster Vertreter dieser neuen Klasse von Krebsmitteln, Olaparib, wurde Ende 2014 in der EU zugelassen. Inzwischen sind einige weitere PARP-Hemmer zugelassen worden.

Seite 15/15

- Genetische Testung im Hinblick auf Nebenwirkungen: Diese erfolgt z. B. beim Wirkstoff Abacavir zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten. Eine schwerwiegende Nebenwirkung ist das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen bei ca. 5 % der Patienten. Ob ein Patient diese Überempfindlichkeitsreaktion zeigt, kann mit einem genetischen Test abgeschätzt werden, denn hierfür ist eine genetische Prädisposition bekannt: Bei Patienten mit dem Allel mit der Bezeichnung „HLA-B*5701“ treten diese Überempfindlichkeitsreaktionen in bis zu 50 bis 80 % der Fälle auf. Deshalb ist vor Beginn einer Therapie mit Abacavir ein genetischer Test auf das Vorhandensein des entsprechenden Gens seit 2008 verpflichtend in der Fachinformation vorgesehen.
- Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit, bei der sich aufgrund eines fehlerhaften Ionenkanals (CFTR) kontinuierlich Sekrete in der Lunge ansammeln und diese zu schweren Infektionen führen können. Die Wirkstoffkombination Tezacaftor / Ivacaftor kann bei bestimmten Mukoviszidose-Patienten mit einer Restaktivität des betroffenen CFTR-Kanals dessen Bildung verstärken und so die Symptome lindern. Seit Oktober 2018 muss mit einem Pflichttest vor Anwendung der Wirkstoffkombination geprüft werden, ob beim Patienten Mutationen des CFTR-Gens vorliegen, die noch eine Restfunktion zulassen (etwa F508Δ).