

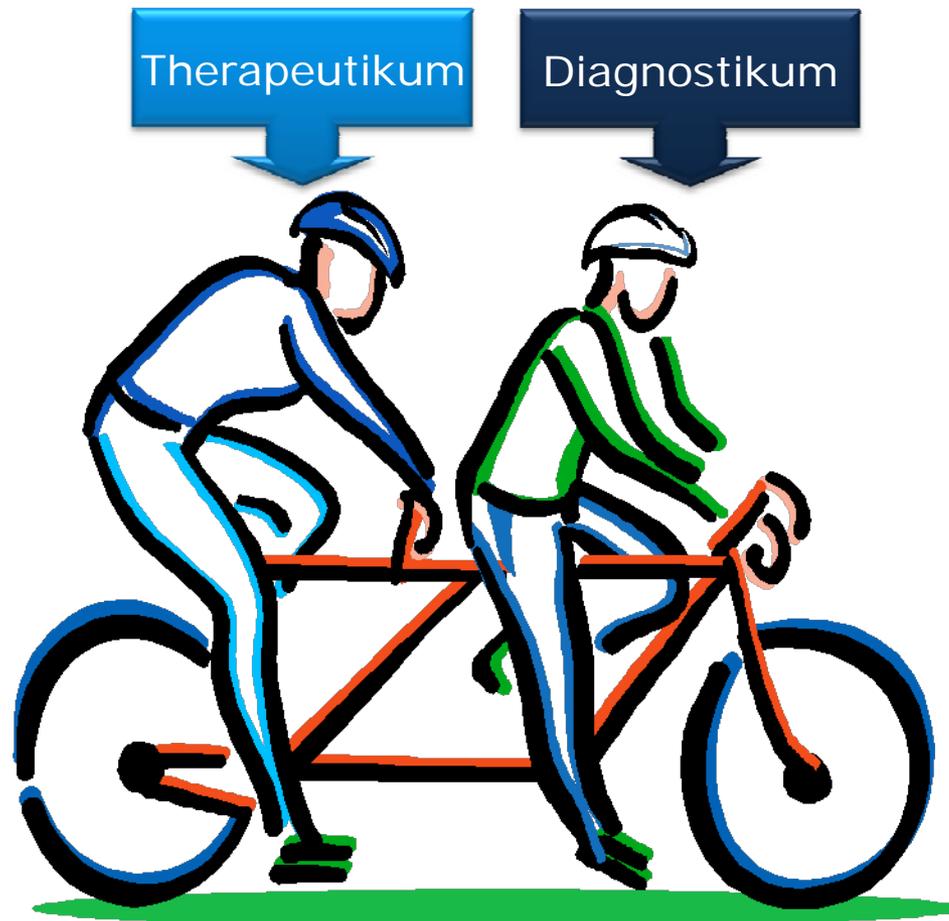


# 19. vfa-Round-Table mit Patienten-Selbsthilfegruppen

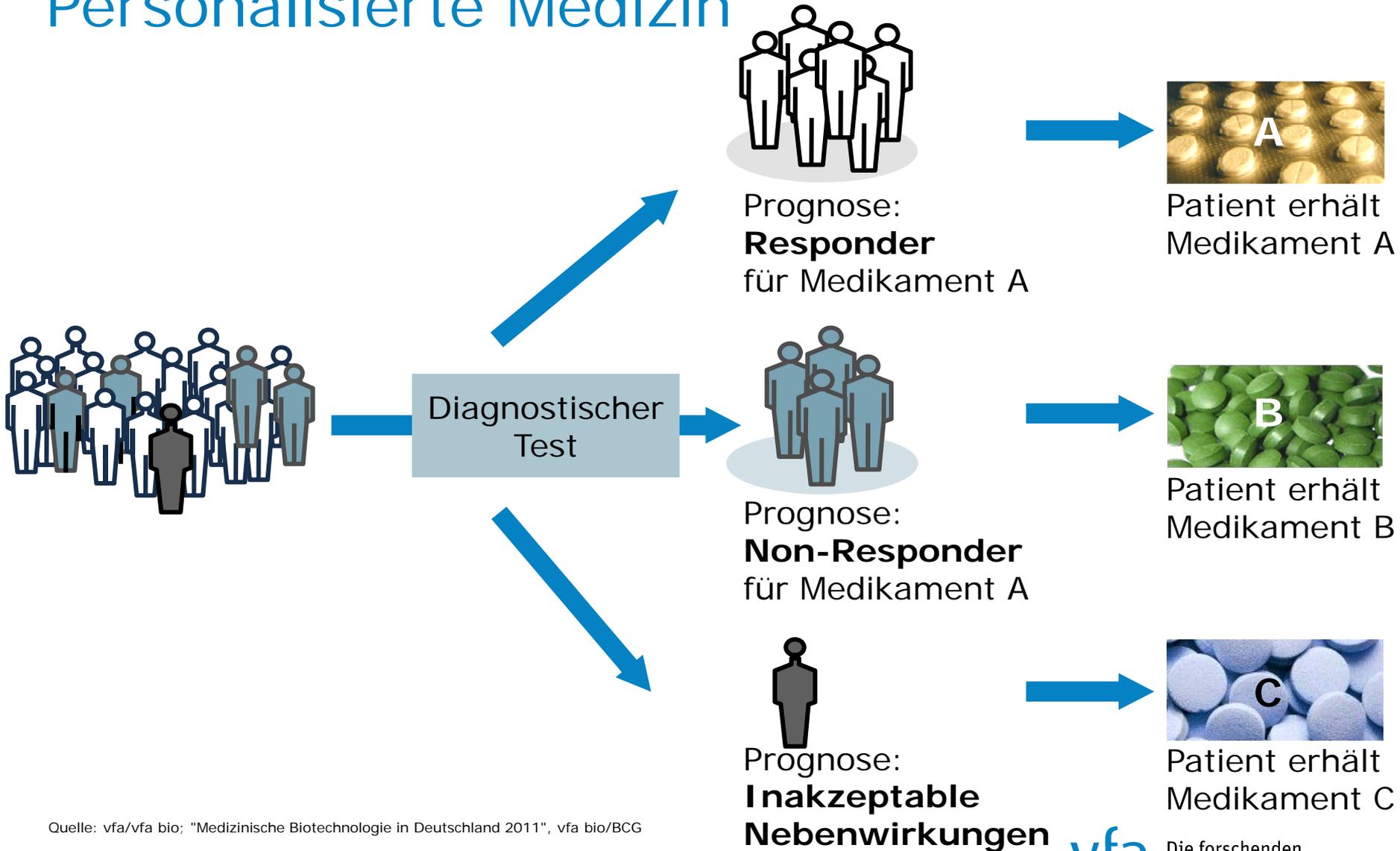
Was heißt Personalisierte Medizin und wo stehen wir?

Dr. Sabine Sydow und Dr. Thorsten Ruppert

# Die Personalisierte Medizin: Definierte Tandems aus Diagnostikum und Therapeutikum führen zum Ziel

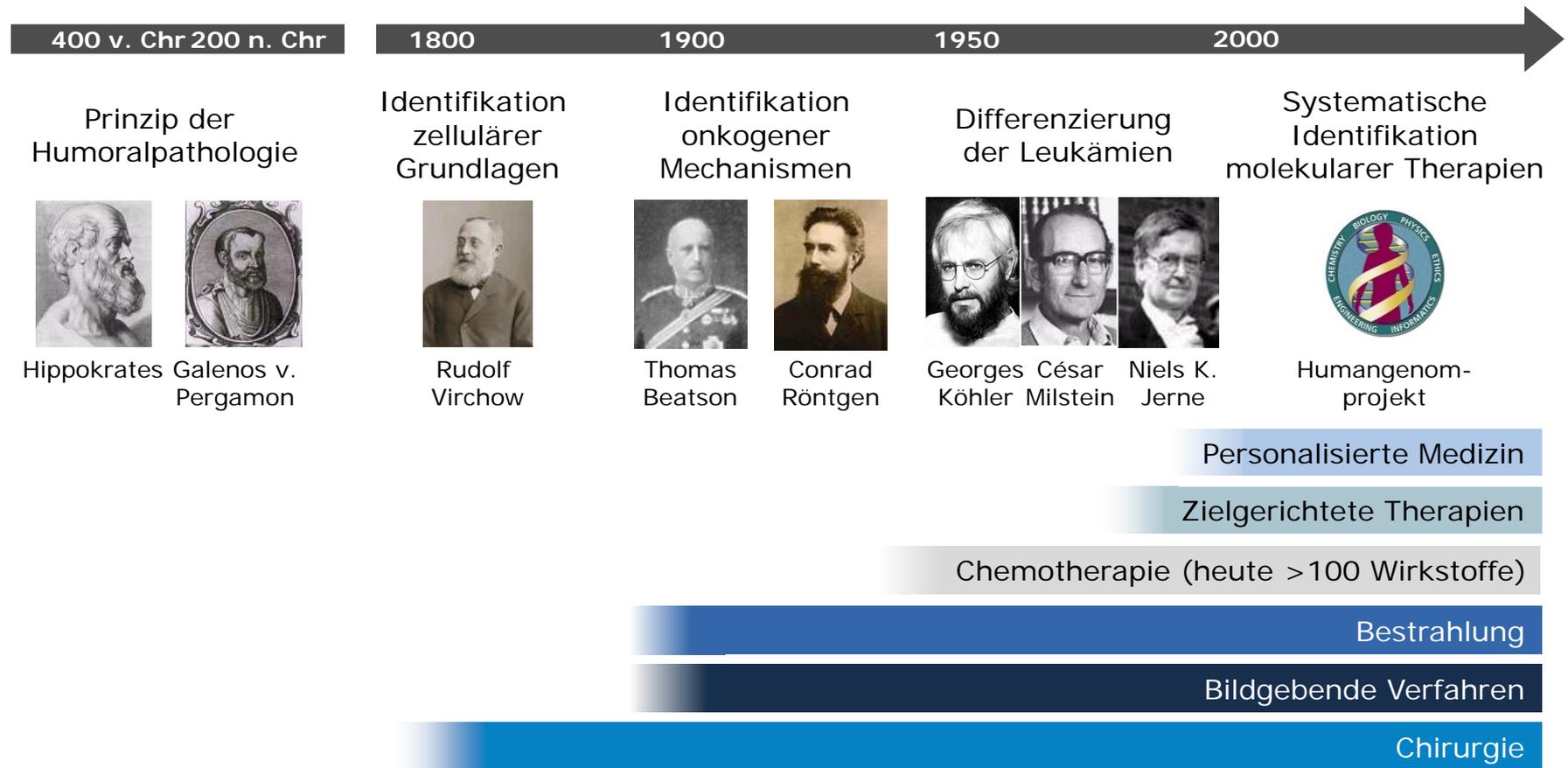


# Mehr Effizienz im Gesundheitswesen durch Personalisierte Medizin



Quelle: vfa/vfa bio; "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011", vfa bio/BCG

# Die Personalisierte Medizin als Ergebnis der medizinischen Forschung und Entwicklung am Beispiel der Onkologie



Aderlass

Quelle: [www.cancer.org](http://www.cancer.org); BCG research: "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011", vfa bio/BCG

# Gene spielen eine Rolle bei Krankheiten

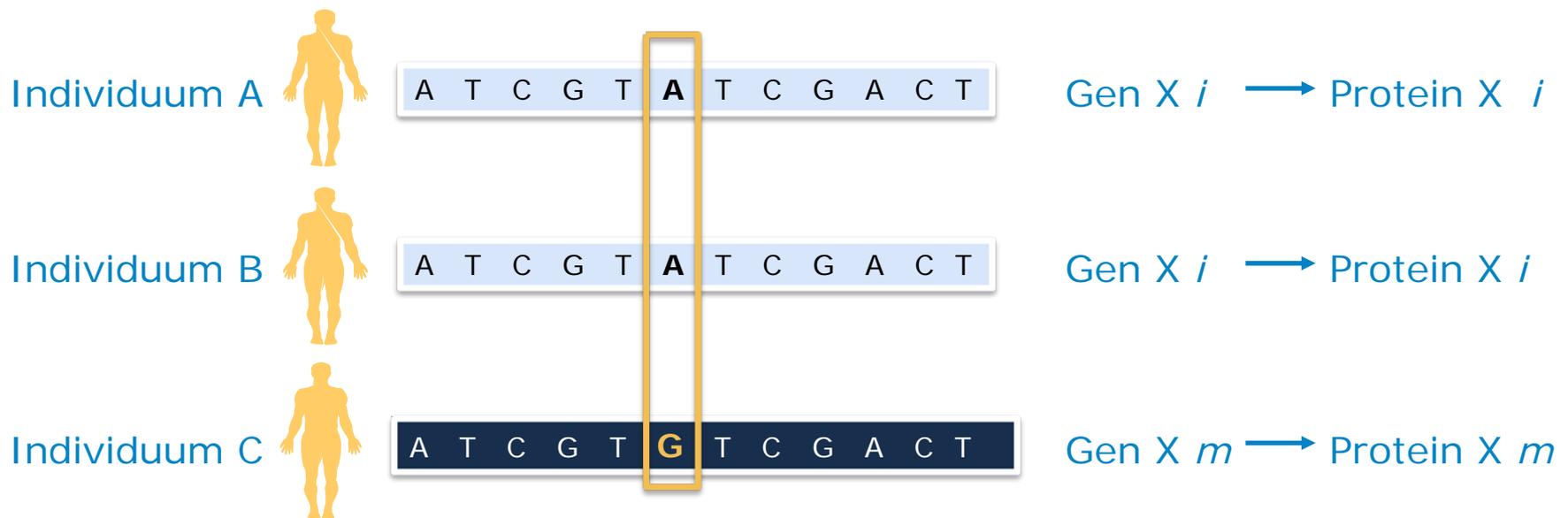
„Gen-Signatur“  
der Krankheit -  
genetischer Einfluss auf  
Entstehung und Verlauf  
einer Krankheit

„Gen-Signatur“  
des Patienten -  
genetischer Einfluss auf  
Aufnahme, Wirkung und  
Abbau/Ausscheidung von  
Arzneimittel-Wirkstoffen

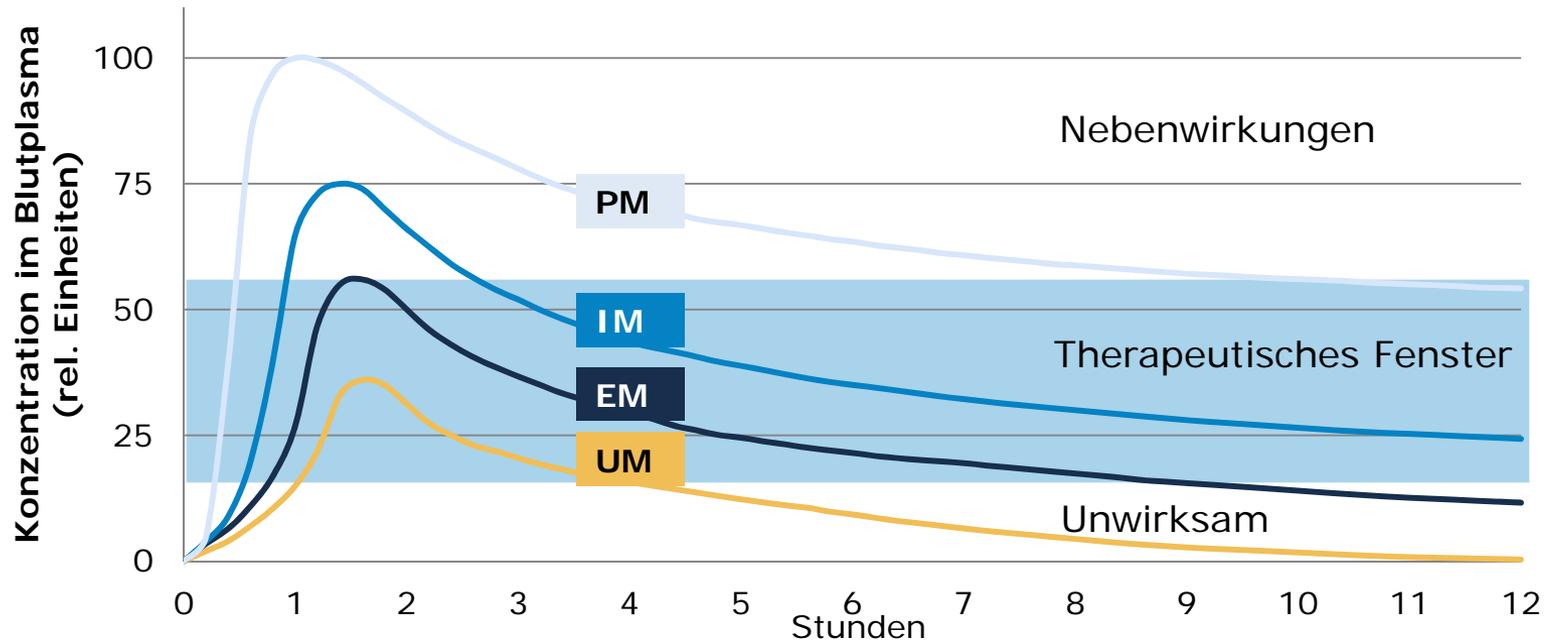
Entwicklung von Medikamenten für eine bestimmte  
Patientengruppe – Personalisierte Medizin  
für verbesserte Sicherheit & Wirksamkeit

# Genvarianten ursächlich für interindividuelle Unterschiede

- Alle Menschen tragen ein fast identisches Genom (etwa 25.000 Gene)
- Gensequenzen unterscheiden sich geringfügig von Mensch zu Mensch
- Sequenzvarianten mit einer unterschiedlichen Aminosäure nennt man „SNPs“



# Metabolisierer-Phänotypen



- EM** Normaler Metabolisierer (extensive metabolizer); normale bis leicht schnelle Enzymtätigkeit/Verstoffwechslung, an ihm werden Dosierung und Einnahmehäufigkeit für optimale Ausnutzung des therapeutischen Fensters ausgerichtet
- IM** eingeschränkter Metabolisierer (intermediate metabolizer); verlangsamte Verstoffwechslung längere Wirkdauer, Nebenwirkungen wahrscheinlicher
- PM** Langsamer Metabolisierer (poor metabolizer), langsame Verstoffwechslung, verstärktes Auftreten von Nebenwirkungen bis hin zu Vergiftungen
- UM** Ultraschneller Metabolisierer (ultra rapidmetabolizer), schneller Abbau von Wirkstoffen, ggf. nur kurze, geringer oder gar keine therapeutische Wirkung

# Konzept der personalisierten Behandlung

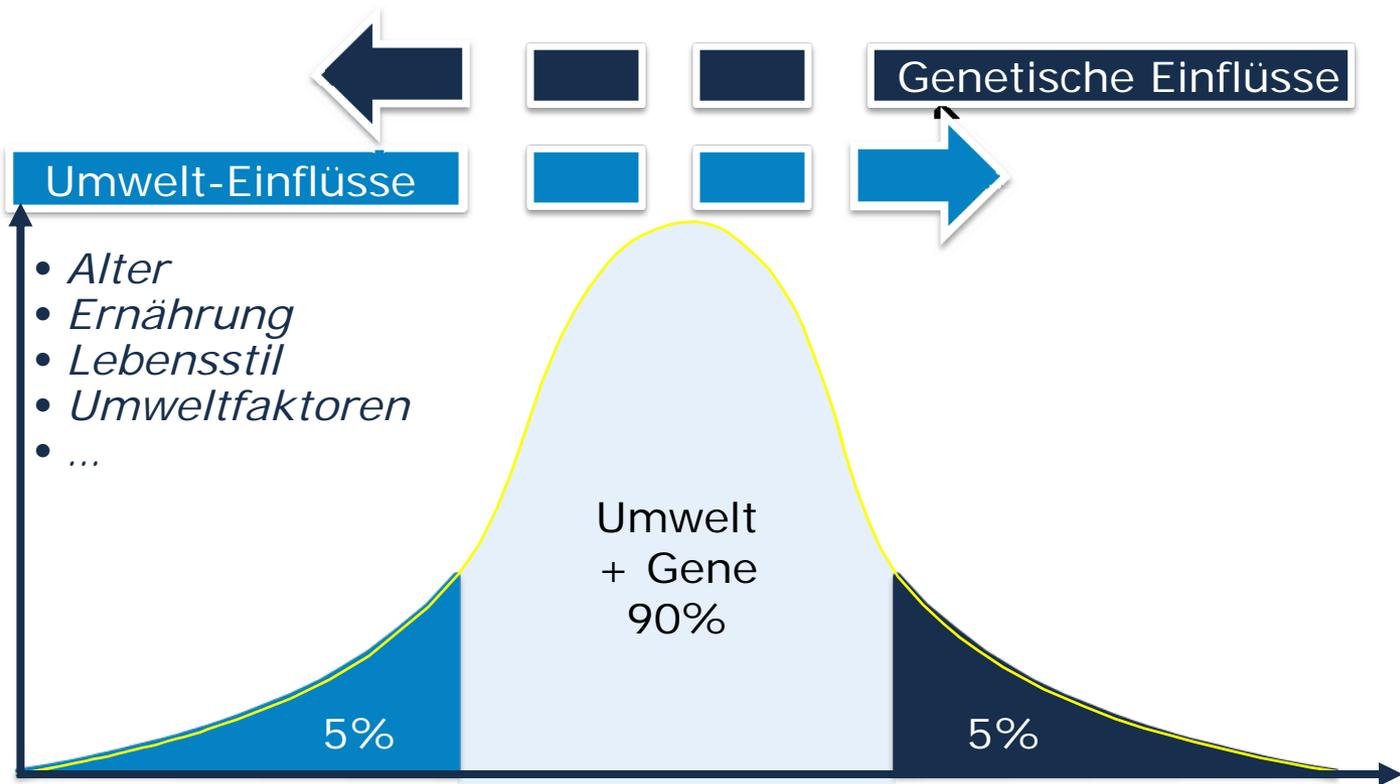
Beispiel: Wirksamkeit zweier Medikamente

Untergruppe	Medikament 1 wirkt bei	Medikament 2 wirkt bei
Subpopulation D1 (30 % aller Patienten)	D1	
Subpopulation D2 (60 % aller Patienten)		D2
Subpopulation D3 (10 % aller Patienten)	D3	D3

<u>Gesamtpopulation</u> (D1 + D2 + D3) Wirkrate bei <b>ungezieltem</b> Einsatz	40 %	70 %
---	------	------

Fazit: Können mittels eines Tests die Patienten identifiziert werden, die auf ein bestimmtes Medikament ansprechen (Responder), so können im angegebenen Beispiel 60 % bzw. 30 % erfolgloser Behandlungen eingespart und alle Patienten optimal versorgt werden.

# Aber: Nicht alles ist genetisch bedingt...



Charakteristik  
der Gene

Häufiges Auftreten,  
niedrige Penetranz  
(Ausprägung)

Seltenes Auftreten,  
hohe Penetranz  
(Ausprägung)

Anwendung

„Normale“  
Krankheiten

Reine Erbkrankheiten

Beispiel

Lungenkrebs,  
Vergiftungen

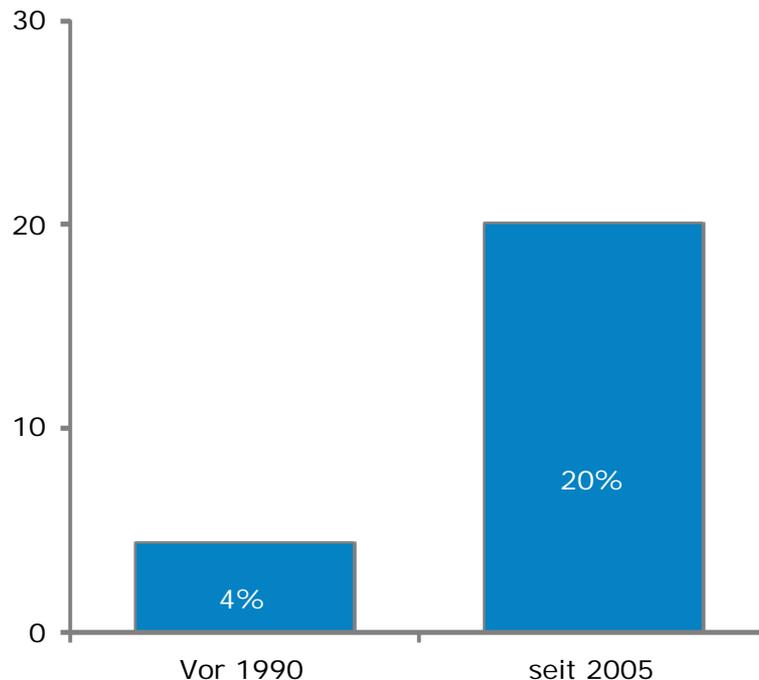
ApoE (Alzheimer)

Mukoviszidose

# Starker Anstieg des Biomarker-Einsatzes seit 1990 - Hauptfokus auf Phase I und Phase II

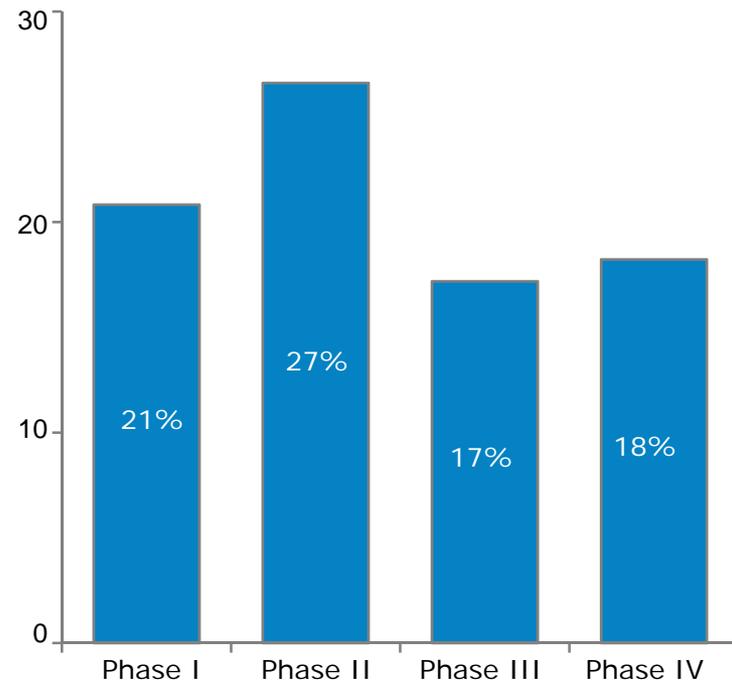
## Starker Anstieg des Biomarker-Einsatzes in klinischen Studien seit 1990

Anteil der Studien mit Biomarker-Verwendung (%)



## Phase I und Phase II mit dem häufigsten Biomarker-Einsatz (Fokus auf 2005 – 2011\*)

Anteil der Studien seit 2005 mit Biomarker-Verwendung je Studienphase (%)



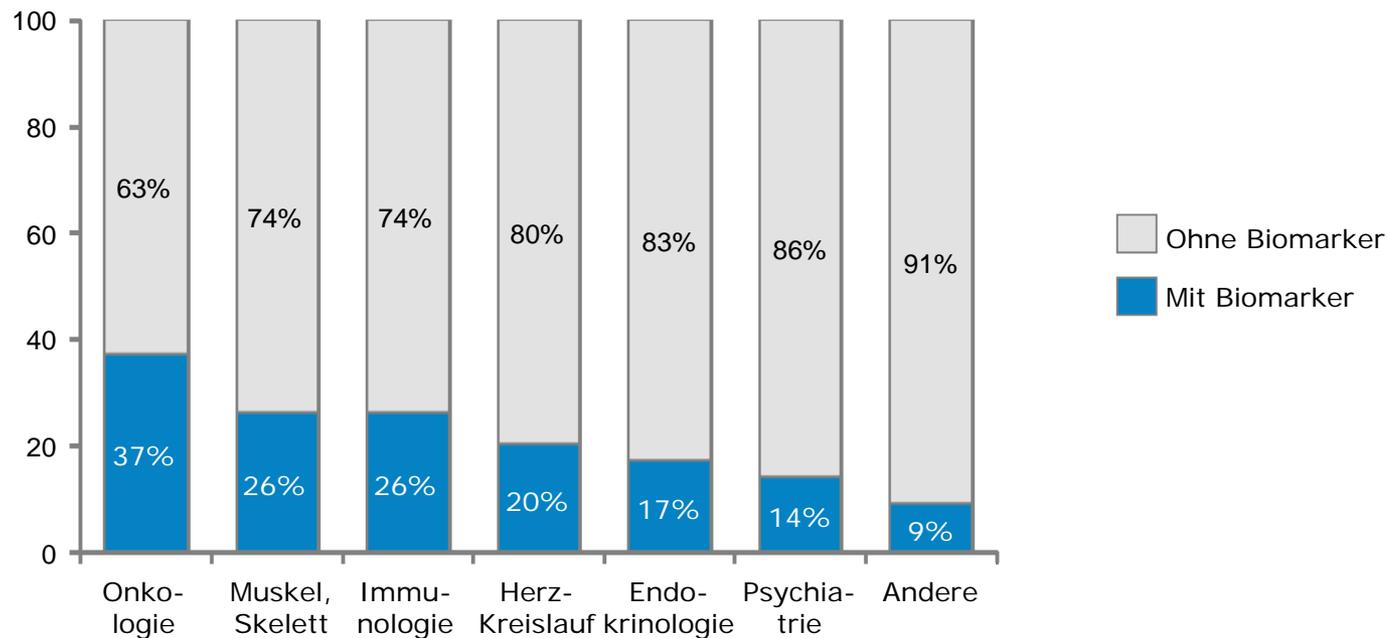
Anmerkung: Datengrundlage: Sämtliche industriegesponserte Wirkstoff-Studien in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (ca. 30.000 Studien seit -1970); \*Stand: Februar 2011

Quelle: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), BCG Analyse; "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011", vfa bio/BCG

# Onkologie ist Vorreiter bei Biomarkern

## Über 1/3 aller Studien in der Onkologie mit Biomarker-Verwendung

Anteil der Studien je therapeutischem Gebiet



Anmerkung: Datengrundlage: Sämtliche industriegesponserte Wirkstoff-Studien in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (ca. 30.000 Studien seit ~1970 bis Februar 2011)  
Quelle: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), BCG Analyse; "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011", vfa bio/BCG

# Ethische Implikationen

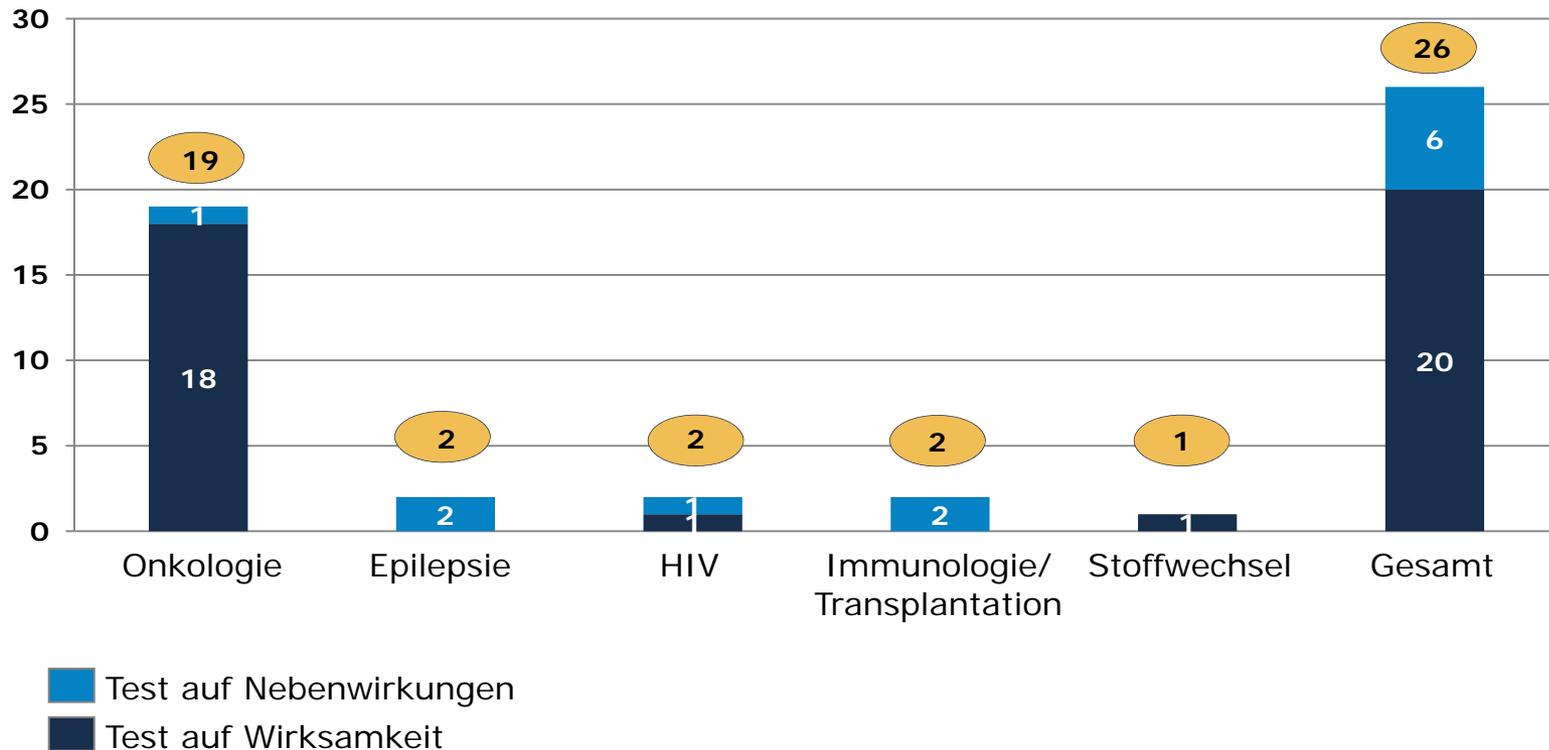
- Datenschutz (Pseudonymisierung/Anonymisierung)
- Abgrenzung Forschung vs. Therapie (wg. Gendiagnostikgesetz)
- Recht auf Wissen/Recht auf „Nicht-Wissen“
- Weitergehende Informationen
- Freiheit der Forschung
- Einverständniserklärungen
- Widerruf des Einverständnisses
- Löschung von Daten (bei Widerruf der Einverständniserklärung im Rahmen von klinischen Studien)

# Schon jetzt hoch regulierter Bereich

- GCP-Leitlinien, Arzneimittelgesetz AMG, GCP-Verordnung
- Ärztliches Standesrecht (u.a. Schweigepflicht)
- Datenschutzgesetz
- Prüfplan, Patienteninformation und Einwilligungserklärung sind all diesen Regelungen unterworfen; diese Dokumente werden den Bundesoberbehörden und den Ethik-Kommissionen vorgelegt, von diesen geprüft und müssen genehmigt bzw. zustimmend bewertet werden.

# Aktuelle Wirkstoffe aus der Personalisierten Medizin stark auf Onkologie fokussiert

Anzahl der in Deutschland aktuell zugelassenen Arzneimittel mit verpflichtender oder empfohlener Personalisierung



Quelle: [www.vfa.de/Personalisiert](http://www.vfa.de/Personalisiert): "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011", vfa bio/BCG - aktualisiert

# Aktuelle personalisierte Arzneimittel

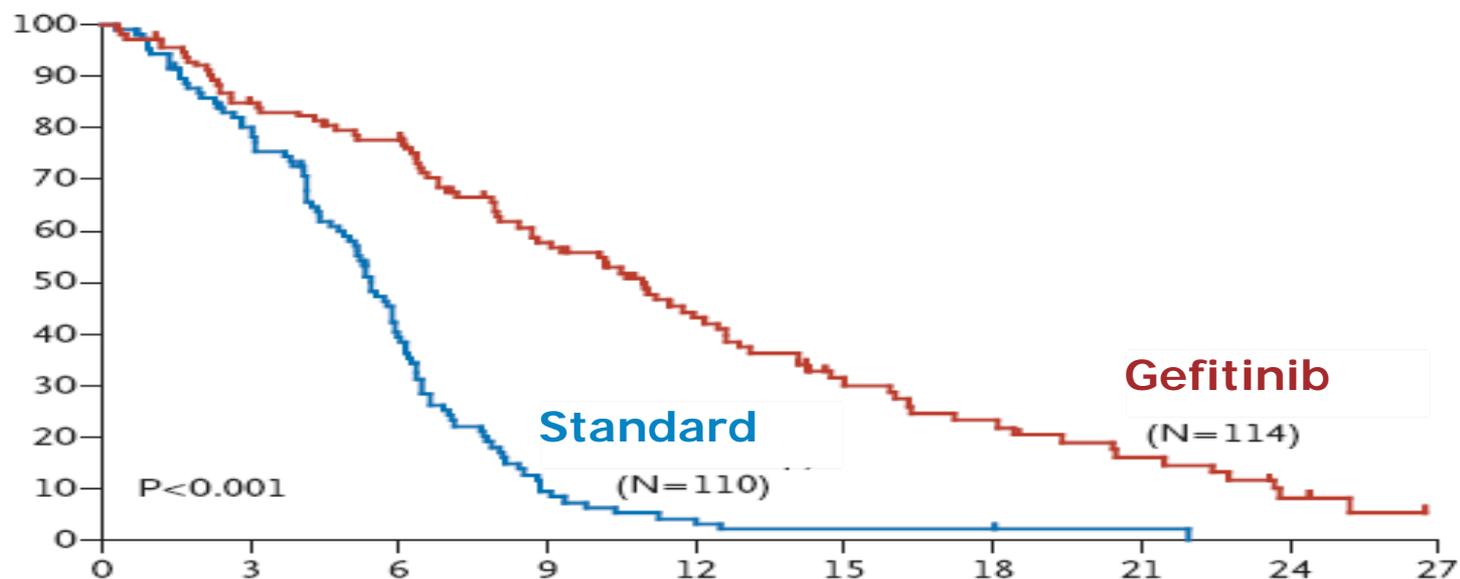
<b>Abacavir</b>	HIV	Nebenwirkung	Pflicht
<b>Anastrozol</b>	Brustkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Arsentrioxid</b>	Leukämie	Wirkung	Pflicht
<b>Azathioprin</b>	Transplantation	Nebenwirkung	Empfohlen
<b>Carbamazepin</b>	Epilepsie	Nebenwirkung	Empfohlen
<b>Cetuximab</b>	Darmkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Dasatinib</b>	ALL	Wirkung	Pflicht
<b>Erlotinib</b>	Lungenkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Exemestan</b>	Brustkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Fulvestrant</b>	Brustkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Gefitinib</b>	Lungenkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Imatinib</b>	ALL/CLL	Wirkung	Pflicht
<b>Ivacaftor</b>	Stoffwechsel	Wirkung	Pflicht
<b>Lapatinib</b>	Brustkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Letrozol</b>	Brustkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Maraviroc</b>	HIV	Wirkung	Pflicht
<b>Mercaptopurin</b>	Leukämien	Nebenwirkung	Empfohlen
<b>Natalizumab</b>	Multiple Sklerose	Nebenwirkung	Empfohlen
<b>Nilotinib</b>	CML	Wirkung	Pflicht
<b>Oxcarbazepin</b>	Epilepsie	Nebenwirkung	Empfohlen
<b>Panitumumab</b>	Darmkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Tamoxifen</b>	Brustkrebs	Wirkung	Empfohlen
<b>Toremifen</b>	Brustkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Trastuzumab</b>	Brustkrebs	Wirkung	Pflicht
<b>Vandetanib</b>	Schilddrüsenkrebs	Wirkung	Empfohlen
<b>Vemurafenib</b>	Hautkrebs	Wirkung	Pflicht

# Personalisierte Medizin zum Nutzen der Patienten in der Lungenkrebstherapie

Progressionsfreies Überleben doppelt so lang

Lungenkrebspatienten mit EGFR-Mutation überlebten unter Gefitinib 10,8 Monaten progressionsfrei gegenüber 5,4 Monaten unter Standardmedikation;

42,1 % der Patienten lebten länger als ein Jahr gegenüber nur 3,2 % unter Standardmedikation

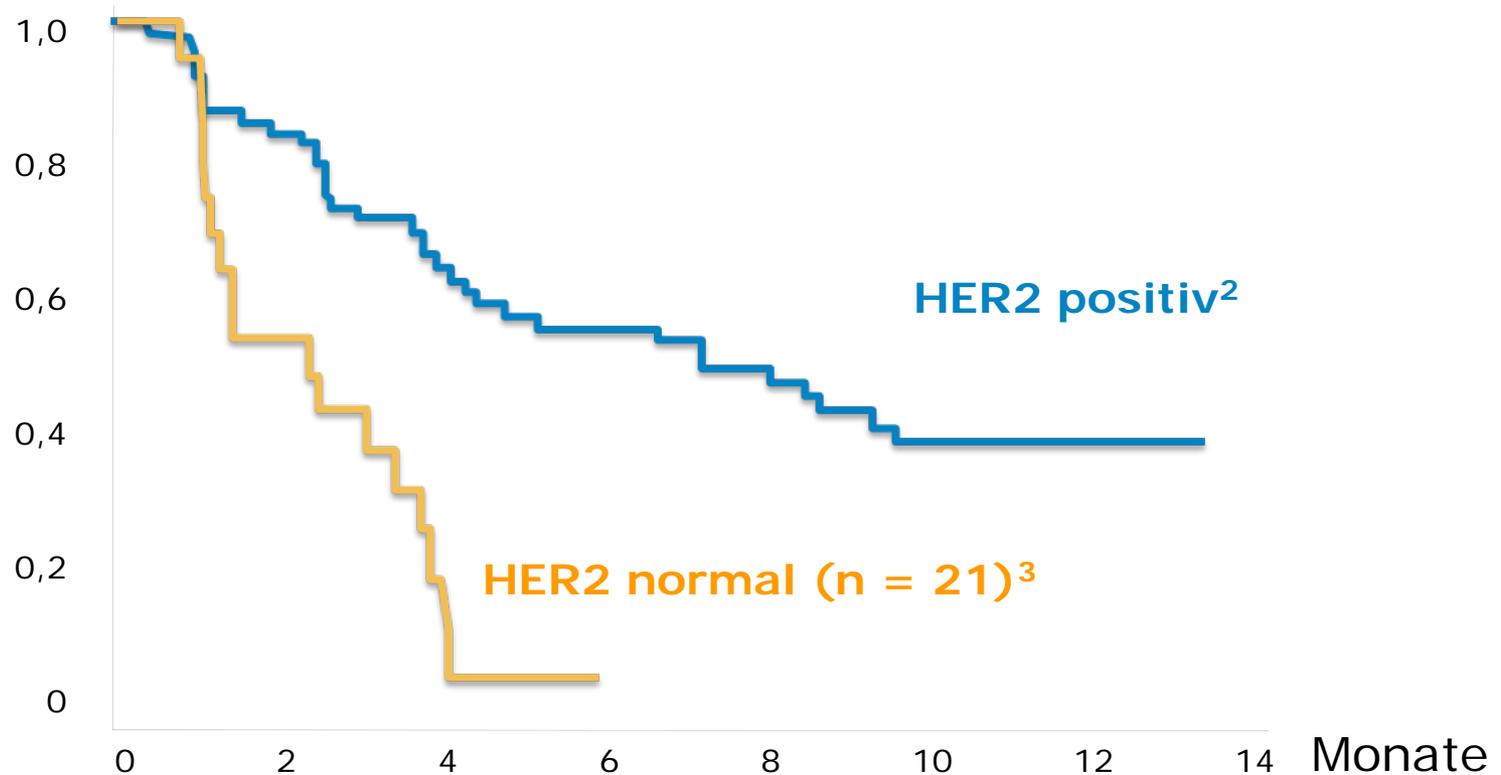


Quelle: N Engl J Med 2010; 362: 2380-2388

# Nutzen der Personalisierten Medizin in der Brustkrebstherapie

Verlängertes progressionsfreies Überleben durch mAbs gegen HER2  
am Bsp. von T-DM1

Progressionsfreies Überleben<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Bei Patientinnen mit Brustkrebs im fortgeschrittenem Stadium nach vorausgegangener Trastuzumab-Therapie

<sup>2</sup>(n = 74) mittel, 8,2; 95 % CI, 4,4 bis nicht bestimmbar <sup>3</sup>mittel, 2,6; 95 % CI, 1,4 – 3,9

Quelle : Roche; Kaplan-Meier-Darstellung aus der Veröffentlichung einer Phase-II- Studie zu T-DM1; Burris H. et al, J. Clin. Oncol., 2010; "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011", vfa bio/BCG

# Personalisierte Medizin schafft Zusatznutzen und Kosteneffizienz

## Nutzen der Personalisierten Medizin

- Effizientere Behandlung durch bessere Einschätzung des Behandlungserfolgs
- Unnötige Behandlungen werden vermindert: Patient erhält schneller die für ihn richtige Therapie
- Nebenwirkungen können vermindert werden
- Höhere Versorgungsqualität und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten
- Aufrechterhaltung der hohen Leistung des Gesundheitssystems durch Steigerung der Kosteneffizienz

## Voraussetzungen für Personalisierte Medizin

- Identifikation immer neuer und z. T. mehrerer Biomarker für eine Indikation benötigt
- Zusätzlicher Diagnostik- und IT-Systemaufwand
- Lernende Systeme erforderlich, die mit der ständigen Entwicklung Schritt halten können

## Politische Rahmenbedingungen

- Zusatznutzen anerkennen
  - Hohe Effektivität und Spezifität personalisierter Arzneimittel
- Kosteneffizienz anerkennen
  - Personalisierte Medizin als wichtiges Element für die bestmögliche medizinische Versorgung in der Zukunft
- Adäquate Erstattung für Diagnostika und personalisierte Arzneimittel gewährleisten
- Angemessene Kompensation des Arztes für höheren Entscheidungs- und Beratungsaufwand sicherstellen

# Frühe Nutzenbewertung des ersten personalisierten Arzneimittels

## Vemurafenib

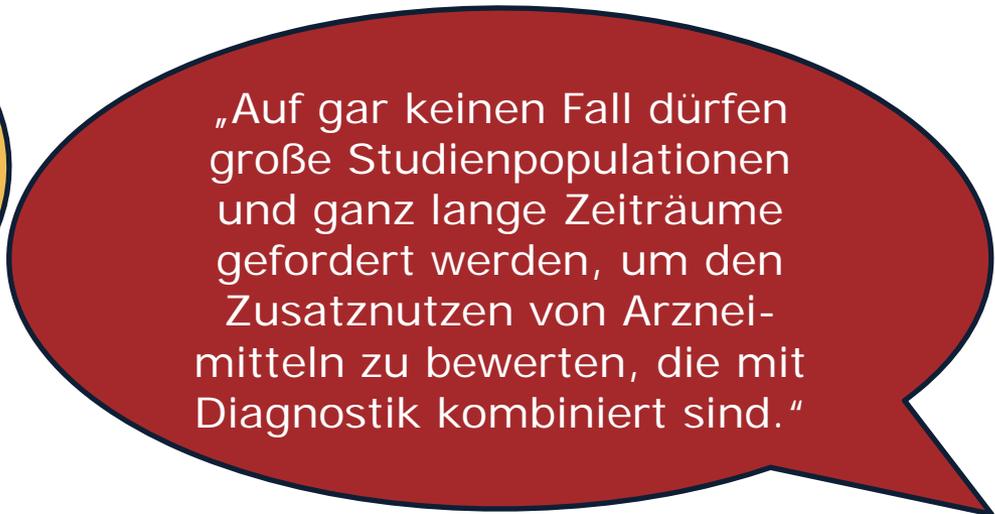
- Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen **Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem** nicht resezierbaren oder metastasierten **Melanom**
- G-BA attestiert einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**
- G-BA-Beschluss ist **auf ein Jahr befristet**
- Abrechnung des erforderlichen Pflichttests vor Anwendung von Vemurafenib erfolgt analog der bestehenden **EBM-Ziffer für die humangenetische Testung** zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation

# Personalisierte Medizin braucht besondere Bewertungsregularien

Diese Auffassung vertritt der unabhängige Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschusses Josef Hecken:



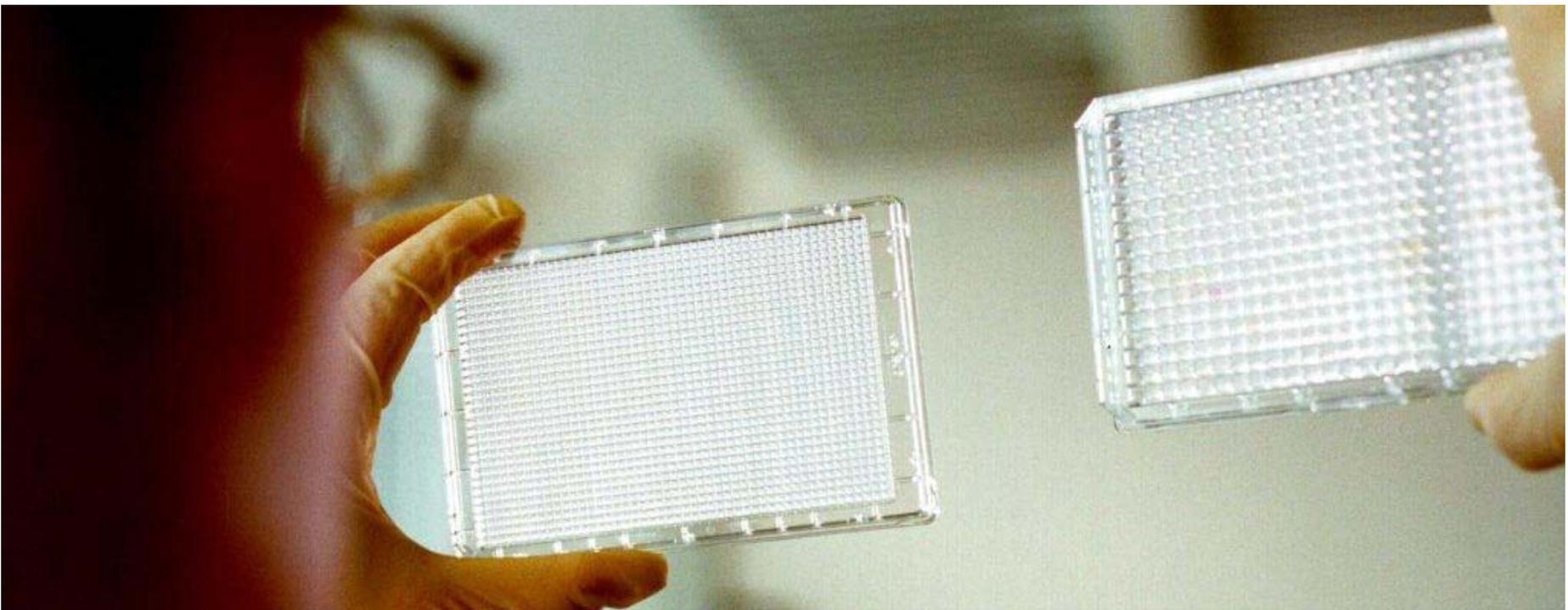
„Wenn man mit den klassischen Anforderungen an diese Dinge herangeht, kann man alles totprüfen.“



„Auf gar keinen Fall dürfen große Studienpopulationen und ganz lange Zeiträume gefordert werden, um den Zusatznutzen von Arzneimitteln zu bewerten, die mit Diagnostik kombiniert sind.“

[Hecken beim Cognomed Branchentreff zur Personalisierten Medizin am 24.08.2012

Quelle: Ärzte Zeitung, 27.08.2012]



VIELEN DANK FÜR IHRE  
AUFMERKSAMKEIT!