

Stellungnahme der GfH zum Entwurf der „Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei der Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG“

12.1.2016

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) hat sich mit dem Entwurf der „Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei der Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG“ in der Fassung vom 6.11.2015 befasst und nimmt hierzu wie folgt Stellung:

Der Richtlinienentwurf thematisiert die Notwendigkeit der Beurteilung genetischer Eigenschaften des Menschen auf dem Hintergrund des sinnvollen Einsatzes von Arzneimitteln (Companion Diagnostics).

Zentrales Anliegen des Richtlinienentwurf ist die Klassifikation pharmakogenetischer Untersuchungen hinsichtlich einer Indikationsempfehlungseinstufung in: 1) *notwendige (Begleit-)Diagnostik*, 2) *empfehlenswerte (Begleit-)Diagnostik* und 3) *rein informative Diagnostik*.

Leider wird für uns der Zweck des Richtlinienentwurfs weder durch die getroffene Einstufung (Klassifizierung) noch durch die Ausführungen unter *Nr. II. Zweck und Anwendungsbereich der Richtlinie*, eindeutig ersichtlich.

Die Richtlinie soll sich an Ärzte richten, die genetische Untersuchungen mit dem Zweck der Optimierung der Arzneimitteltherapie durchführen. Bedeutet dies, dass die vorgenommene Klassifizierung nur dann gilt, wenn eine Arzneimitteltherapie gezielt optimiert werden soll oder bedeutet die Zuordnung einer pharmakogenetischen Untersuchung in die Kategorie *notwendige (Begleit-)Diagnostik*, dass diese Untersuchung unabhängig von diesem Bestreben in jedem Fall als medizinisch notwendig zu betrachten und demzufolge durchzuführen ist?

In Zeile 94-97 wird ausgeführt, dass ein und dieselbe genetische Untersuchung in Abhängigkeit vom Kontext in seltenen Fällen sowohl eine pharmakogenetische Begleitdiagnostik zur Behandlungsoptimierung als auch eine diagnostische genetische Untersuchung zur Diagnosesicherung/-findung sein kann. Vorstellbar wäre sogar, dass die hier beispielhaft gewählte Untersuchung des CFTR-Gens bei Gesunden auf eine therapeutisch relevante, familiäre CFTR-Genvariante prä-

german society of human genetics
www.gfhev.de

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Klaus Zerres, Aachen

Stellvertretende Vorsitzende

Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach, Lübeck

Prof. Dr. biol. hum. Hildegard Kehrer-Sawatzki, Ulm

Schatzmeister

Dr. rer. nat. Wolfram Kress, Würzburg

Schriftführerin

Dr. rer. nat. Simone Heidemann, Kiel

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Kutsche, Hamburg

Prof. Dr. med. Judith Fischer, Freiburg

Prof. Dr. med. Thomas Haaf, Würzburg

Prof. Dr. med. Jörg Epplen, Essen (Tagungspräsident 2017)

Adresse des Vorsitzenden

Institut für Humangenetik
Universitätsklinik der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52057 Aachen
Tel. 0049 (0)241-80 80 178
Fax 0049 (0)241-80 82 580
kzerres@ukaachen.de

Geschäftsstelle

Dr. rer. biol. hum. Christine Scholz
Inselkammerstraße 5
82008 München-Unterhaching
Tel. 0049 (0)89-55 02 78 55
Fax 0049 (0)89-55 02 78 56
organisation@gfhev.de

gfh Bankverbindung

Deutsche Apotheker- und Ärztebank
Konto Nr. 0 006 456 030
BLZ 300 606 01
IBAN DE68 3006 0601 0006 4560 30
BIC DAAEDED3

Vereinsregister München

VR 12341

Finanzamt München f. Körperschaften
Steuernummer 143/212/60471

diktiven Charakter haben kann. Deshalb wäre es von praktischem Nutzen, würde bei dieser Gelegenheit klargestellt werden, dass sich durch die Anwendbarkeit der Ergebnisse einer diagnostischen/prädiktiven genetischen Untersuchung als pharmakogenetische Begleitdiagnostik die Erfordernisse der §§ 7 (Arztvorbehalt) Absatz 1 und 3 sowie 10 (genetische Beratung) Absatz 2 - 4 nicht automatisch erübrigen.

Selbstverständlich kann sich die Richtlinie wie in Zeile 32 ff. ausgeführt ausschließlich mit der Relevanz hereditärer genetischer Eigenschaften befassen. Allerdings gibt es zahlreiche genetische Normvarianten, die sowohl als somatische Mutation als auch als Keimbahnmutation pharmakogenetisch relevant sein können. Aktuelles Beispiel dafür sind die *BRCA*-Mutationen im Zusammenhang mit einer Olaparib-Therapie. Hier wäre eine Klarstellung wünschenswert, wie die Grenze zwischen Keimbahndiagnostik und somatischer Diagnostik praktisch gezogen werden soll, also ob die Tatsache, dass im Tumormaterial auch eine Keimbahnmutation gefunden werden könnte, ausreicht, um den Anwendungsbereich dieser Richtlinie zu eröffnen.

Desgleichen ergibt sich in der Praxis immer häufiger die Situation, dass Keimbahnanalysen lediglich zu Vergleichszwecken durchgeführt werden, um die Bedeutung einer somatischen Mutation beurteilen zu können. Auch hier wäre es für die praktische Arbeit hilfreich zu wissen, ob eine derartige Keimbahnanalyse, die nicht das eigentliche Ziel der genetischen Untersuchung darstellt, sondern nur Vergleichsbasis einer genetischen Diagnostik auf somatische genetische Eigenschaften ist, in den Anwendungsbereich dieser Richtlinie fällt.

Des Weiteren erlauben wir uns, Hinweise zur strukturellen und sprachlichen Verbesserung des Textes zu geben:

In Kapitel IV geben die Autoren der Richtlinie einen Problemaufriss, der thematisch besser vor das jetzige Kap. III gesetzt werden sollte.

Im Kap. „Anforderungen“ müsste ergänzt werden: ...dass ein genetisches Merkmal Einfluss auf eine Arzneiwirkung hat. Dies kann sich ausdrücken z.B. in Form von:

- a) Auftreten einer unerwünschten Arzneimittel-Wirkung
- b) Veränderung des Arzneimittelmetabolismus
(Dosierungsanpassung)
- c) Fallspezifische Wirksamkeit/Unwirksamkeit
(Individualisierte Therapie)

Bei der *Definition von Pharmakogenetik, Zweck der Untersuchung* wird Pharmakogenetik im Sinne des GenDG definiert. Das GenDG enthält jedoch keinerlei Definition dieses Begriffs. Daher sollte hier u. E. anstelle von „Pharmakogenetik im Sinne des GenDG“ besser „Pharmakogenetik im Sinne dieser Richtlinie“ stehen.

Grundsätzlich halten wir eine Richtlinie, die in weiten Teilen die Klassifizierung zur Beurteilung der Notwendigkeit von Companion Diagnostics, die auf konkrete Diagnostikbeispiele verweist, für wenig hilfreich: Therapieempfehlungen können sich ändern, neue wissenschaftliche Ergebnisse können zu einer anderen Einschätzung der Evidenz beitra-



gen, ein Analogschluss für die Begründung einer Indikation bleibt dem Anwender überlassen.

Wir hoffen, die GEKO mit diesen Anregungen bei Ihrer wichtigen Aufgabe der Erstellung von Richtlinien zur Umsetzung des GenDG unterstützen zu können.

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Klaus Zerres'.

Prof. Dr. med. Klaus Zerres

Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik