



GESUNDHEITSWESEN AKTUELL 2017

BEITRÄGE UND ANALYSEN

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

Gerhard Schillinger
Qualitätsanforderungen in der personalisierten Medizin

AUSZUG aus:
BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2017 (Seite 262–277)

Gerhard Schillinger

Qualitätsanforderungen in der personalisierten Medizin

Der Beitrag beschäftigt sich mit dem Thema der neuen Möglichkeiten durch die personalisierte Medizin in der Onkologie. Diagnostische Differenzierungen haben es in der Vergangenheit immer wieder möglich gemacht, teilweise beträchtliche Verbesserungen in der Therapie bestimmter Erkrankungen erreichen zu können, allerdings nur dann, wenn die Ergebnisse der Tests eine therapeutische Konsequenz haben. Ein Beispiel hierfür sind personalisierte Medikamente, die nur dann wirken und zugelassen sind, wenn bestimmte meist molekulargenetische Testergebnisse vorliegen. Für diese neuen Möglichkeiten müssen hohe Anforderungen sowohl für die Qualität der Diagnostik als auch für das hochspezialisierte Expertenwissen bei den resultierenden Therapieentscheidungen formuliert werden, damit die betroffenen Patienten den größtmöglichen Nutzen erhalten.

Einleitung

Neue diagnostische Möglichkeiten haben in der Geschichte der Medizin immer wieder neue Stratifizierungen von Krankheiten ermöglicht. Ein Test, der eine Krankheit in Subgruppen unterteilen kann, hat jedoch erst dann für die betroffenen Patienten einen Nutzen, wenn es für diese neu unterscheidbaren Untergruppen spezifische Therapien mit gegenüber der bisherigen Standardtherapie überlegenem Nutzen gibt. Dieser Nutzen kann darin liegen, dass gegenüber der bisherigen Standardtherapie eine höhere Wirksamkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nachgewiesen wird, wie beispielsweise längeres Überleben oder Verminderung tumorbedingter Symptome, oder dass die gleiche Wirksamkeit mit geringeren Nebenwirkungen erreicht werden kann.

Mit dem Mikroskop konnte Virchow 1845 beispielsweise nur „Weißes Blut“, die Leukämie, erkennen; bereits um 1900 konnte man durch Färbemethoden unterschiedliche Leukämieformen ihren Ursprungszellen zuordnen, die zu den bis heute gültigen Bezeichnungen myeloische und lymphatische Leukämie führten. Aber erst Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelte man unterschiedliche Therapien für die myeloische und die lymphatische Leukämieform. Zytogenetische Untersuchungen und Immunfärbungen erlaubten weitere Differenzierungen der Leukämien. In China wurde 1985 die Entdeckung

gemacht, dass die Gabe der Trans-Retinoinsäure (Vitamin A) gute Ansprechraten bei der akuten myeloischen Leukämie erzielen kann. Diese Entdeckung wurde weltweit aufgegriffen; es zeigte sich aber, dass nur Patienten mit einer sogenannten Promyelozyten-Leukämie von einer Therapie mit Vitamin A profitieren, also eine Subgruppe, bei der die Standardchemotherapie vorher nur sehr schlechte Ergebnisse gezeigt hatte.

Eine weitere große diagnostische Differenzierungsmöglichkeit wurde in jüngster Zeit durch die Molekulargenetik eröffnet, die von vielen schon euphorisch als personalisierte Medizin bezeichnet wird, da sehr viele molekulare Marker für eine Untergruppierung von Krebserkrankungen infrage kommen. Obgleich die Doppelhelixstruktur der DNA seit 1953 entdeckt und das humane Genom seit 2003 entschlüsselt ist, haben erst moderne molekulargenetische Methoden in den letzten Jahren die Möglichkeit eröffnet, Gene schnell und mit schnell fallenden Kosten zu sequenzieren. Wissenschaftliche Projekte, bei denen alle Tumore in einem Zentrum sequenziert werden, um nach Treibermutationen zu suchen, sind möglich geworden und eröffnen neue mögliche Therapieansätze. Gleichzeitig wurden in den vergangenen Jahren Medikamente entdeckt, die nur bei bestimmten Genmutationen wirken, aber bei diesen Patienten teilweise beträchtliche Verbesserungen in der Therapie erreichen können.

Seither gibt es eine wachsende Zahl von Wirkstoffen, deren Zulassung auf das Vorliegen beziehungsweise die Abwesenheit von klinisch relevanten Mutationen begrenzt ist; die allermeisten dieser Wirkstoffe sind Tyrosinkinasehemmer. Die Anwendung dieser Medikamente betrifft bislang allerdings nur wenige Tumorentitäten. Die oft kleinen Subgruppen der infrage kommenden Patienten stellen dabei neue Anforderungen an den Nutzenbeleg in methodisch ausreichend hochwertigen Studien. Aber auch an die Qualität der Diagnostik und an das für die Therapieentscheidung notwendige spezialisierte Wissen müssen hohe Anforderungen gestellt werden, wodurch die Strukturen der Krebsbehandlung überdacht werden müssen.

Medikamente der personalisierten Medizin und deren Nutzen

Die neu entwickelten Tyrosinkinasehemmer haben in einigen onkologischen Indikationen erhebliche Therapieverbesserungen erzielt, bei denen vorher die Behandlungsergebnisse

über Jahre unbefriedigend waren. Das erfolgreichste Beispiel ist sicherlich Imatinib (Glicvec®), das erste Medikament dieser Substanzgruppe, das aus der chronischen myeloischen Leukämie eine chronische Erkrankung gemacht hat. Bei der chronischen myeloischen Leukämie gibt es eine seit Langem bekannte Besonderheit. Durch eine Verlagerung von Chromosomenteilen, einer sogenannten Translokation, zwischen den Chromosomen 9 und 22 besteht ein verkürztes Chromosom 22, das sogenannte Philadelphia-Chromosom, das man bereits im Mikroskop erkennen kann. Bei dieser Verlagerung werden das ABL1-Gen aus Chromosom 9 mit dem BCR-Gen aus Chromosom 22 zusammengebracht, die ein Fusionsgen bilden. Dieses BCR-ABL1-Gen führt zu einer Tyrosinkinase, die ständig angeschaltet ist und zu einer unkontrollierten Zellteilung führt. Der Wirkstoff Imatinib wurde in den 1990er-Jahren gezielt zur Hemmung dieser Kinase entwickelt und 2001 durch die FDA zugelassen. Das Ausmaß des Nutzens dieser Therapie bei der chronischen myeloischen Leukämie und anderen hämatologischen Erkrankungen mit BCR-ABL1-Translokation war gegenüber der bisherigen Standardtherapie überwältigend (Dalziel et al. 2004), wurde aber in dieser Größenordnung seither von keinem weiteren Medikament mehr erreicht.

Tyrosinkinasen spielen bei der Entwicklung von Tumoren eine wichtige Rolle, sodass seit der Entwicklung von Imatinib nach weiteren Inhibitoren von Tyrosinkinasen gesucht wurde. Solche sogenannten personalisierten Therapien mit molekularen Markern gibt es bislang für vier Indikationen bei soliden Tumoren (nicht-kleinzelliger Lungenkrebs, metastasiertes Melanom, Ovarialkarzinom, kolorektales Karzinom).

Ein Beispiel einer molekular stratifizierten Medizin ist das inoperable nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC). Ende der 1990er-Jahre entdeckte man mit Gefitinib einen Inhibitor der Tyrosinkinase des Rezeptors des epidermalen Wachstumshormons (EGF-Rezeptor), der bei dem Wachstum von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs eine Rolle spielt. Gefitinib wurde erstmals 2002 in Japan zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, später auch in den USA. Man glaubte, dass dieses Medikament bei Nichtrauchern und Frauen der bisherigen platinhaltigen Chemotherapie überlegen ist. Nachdem 2004 in der ISEL7-Studie (Thatcher et al. 2005) keine Überlegenheit von Gefitinib gegenüber Placebo für die Gesamtgruppe gefunden wurde, fand man ein

außergewöhnlich gutes Ansprechen bei einer Subgruppe der Betroffenen mit einer Mutation im EGF-Rezeptor. 2009 ergab die IPASS9-Studie (Mok et al. 2009), dass Gefitinib bei Patienten mit einer aktivierenden Mutation im EGF-Rezeptor hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einer platinhaltigen Chemotherapie sogar überlegen ist, während diese Therapie für die Patienten mit intaktem EGF-Rezeptor deutlich unterlegen ist, bei Frauen und bei Nichtrauchern. In diesem Fall überwiegt für diese Patienten der Schaden den Nutzen. Die Anwendung dieses und folgender ähnlicher Medikamente wurde daraufhin in der Primärtherapie des inoperablen NSCLC auf Patienten mit nachgewiesener Mutation im EGF-Rezeptor begrenzt.

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom wurden neben Gefitinib inzwischen weitere Tyrosinkinasehemmer entwickelt und zugelassen, bei aktivierenden Mutationen im EGF-Rezeptor neben Gefitinib auch Erlotinib und Afatinib. Bei Nachweis einer EML4-ALK-Fusion können Crizotinib und Ceritinib aufgrund eines in Studien nachgewiesenen Nutzens angewendet werden. Crizotinib hat zudem nach sehr überzeugenden Studienergebnissen eine Zulassung für nicht-kleinzellige Lungenkarzinome mit ROS1-Mutation.

Bei aktivierenden Mutationen im EGF-Rezeptor entwickelt sich unter Therapie mit den genannten Tyrosinkinasehemmern bei etwa 60 Prozent der Patienten im Verlauf eine sogenannte T790M-Mutation im EGF-Rezeptor, für die Osimertinib entwickelt und zugelassen wurde. Aufgrund der eingereichten Studien konnte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für dieses Medikament im September 2016 keinen Zusatznutzen gegenüber der bisherigen Standardtherapie feststellen. Der Hersteller nahm das Medikament daraufhin vom deutschen Markt, weil er eine Preisfestsetzung auf Höhe der Vergleichstherapie für unzumutbar hielt. Bei Permetrexed wären dies immerhin 70.600 Euro pro Jahr; die Jahrestherapiekosten für Gefitinib liegen bei 39.000 Euro, für Erlotinib bei 32.000 Euro (G-BA 2016a). Der Hersteller hat inzwischen mit der AURA3-Studie eine abgeschlossene Phase-III-Studie vorgelegt, bei der allerdings leider nur die Daten zum progressionsfreien Überleben und nicht die zum Gesamtüberleben berichtet werden (Mok et al. 2016). Eine erneute Aufnahme der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss und eine Bewertung der neuen Studiendaten kann erst dann erfolgen, wenn das Medikament wieder auf dem deutschen Markt erhältlich ist.

Auch das metastasierte Melanom ist eine onkologische Erkrankung mit einer sehr schlechten Lebenserwartung. Beim metastasierten Melanom findet man in etwa 50 Prozent der Tumore eine Mutation im BRAF-Gen. Der erste Hemmer der betroffenen Tyrosinkinase war Vemurafenib. Mit diesem konnte bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Dacarbacin das mittlere Überleben von 10,3 Monaten auf 13,6 Monate verlängert werden, sodass der Gemeinsame Bundesausschuss am 6. März 2014 für dieses Medikament einen Hinweis auf einen beachtlichen Zusatznutzen feststellte (G-BA 2014). In der Folge wurden weitere Inhibitoren dieser Tyrosinkinase entwickelt, die dann auch in Kombinationstherapien angewendet wurden. In der Kombinationstherapie unter Dabrafenib und Trametinib konnte bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation das mediane Überleben gegenüber der inzwischen als Standardtherapie geltenden Monotherapie mit Vemurafenib von 18 Monaten auf 25,6 Monate verlängert werden (G-BA 2016b), mit der Kombination aus Vemurafenib plus Cobimetinib eine Lebensverlängerung vergleichbaren Ausmaßes von 17,3 Monaten auf 22,3 Monate (G-BA 2016c).

Beim Darmkrebs ist hingegen die Wirksamkeit der Medikamente Cetuximab und Panitumumab auf die Patienten beschränkt, bei denen das RAS-Gen nicht mutiert ist. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit intaktem RAS-Gen, bei denen andere Therapiemaßnahmen erfolglos blieben, das Gesamtüberleben verlängert werden kann (Jonker et al. 2007).

Interessanterweise kann die Wirksamkeit der Tyrosinkinasehemmer nicht ohne Weiteres auf andere Tumore mit gleicher Mutation in den betroffenen Genen übertragen werden. Bei Melanomen mit BRAF-Mutationen können zum Beispiel die genannten zugelassenen Tyrosinkinasehemmer das Überleben verlängern. Bei Darmtumoren mit BRAF-Mutationen wirken diese Medikamente hingegen nicht, zumindest nicht in einer Monotherapie (Prahallad et al. 2012). Dass es nicht gerechtfertigt ist, einfach personalisierte Therapien auf andere Tumore mit gleicher Mutation zu übertragen, hat sehr eindrucksvoll die SHIVA-Studie (MLe Tourneau et al. 2015) gezeigt, sodass die Anwendung von sogenannten personalisierten Medikamenten außerhalb der Zulassung nur innerhalb von Studien erfolgen sollte.

Beschleunigte Zulassungsverfahren

Die Zulassung neuer Onkologika erfolgt häufig bereits aufgrund niedriger Evidenzstufen, oft sogar schon aufgrund des Ansprechens der Tumore auf die neue Therapie. Grundlage dieser beschleunigten Zulassungen sind Ausnahmeregelungen der europäischen Zulassungsbehörde EMA wie Conditional Marketing Authorisation oder Orphan Drug Designation. Beschleunigte Zulassungsverfahren sind sinnvoll bei hohem „unmet medical need“ bei schnell fortschreitenden schwerwiegenden Krankheiten und großen Effekten in Studien mit niedrigerer methodischer Qualität. Allerdings sind für die Patientensicherheit im Anschluss hochwertige Studien notwendig und werden von der Zulassungsbehörde den Herstellern zur Auflage gemacht. Leider erfolgt die Erfüllung der Bedingungen, unter anderem die Durchführung der für den Nutzenbeleg erforderlichen hochwertigen Studien, erst nach Jahren und oft mit weniger Unterlagen als zunächst verlangt. So erfolgte zum Beispiel für Lapatinib eine bedingte Zulassung im Jahr 2008, die hochwertigen Studien wurden erst viele Jahre später vorgelegt, sodass die reguläre Zulassung im Jahr 2015 erfolgte.

Der deutlich verringerte Aufwand der Unternehmen bei Produktentwicklung und Überprüfung des Nutzens in klinischen Studien korrespondiert in keiner Weise mit der Preisentwicklung. Um den notwendigen Druck zur Durchführung der erforderlichen Studien aufrechtzuerhalten, sollte eine bedingte Zulassung (Conditional Approval) unter einem Preisabschlag erfolgen, der die Unsicherheit berücksichtigt (Conditional Pricing). Die Anwendung sollte bis zum Vorliegen der notwendigen Evidenz auf Zentren beschränkt bleiben, die die notwendigen kontrollierten Studien und Fallserien durchführen (Conditional Use). Hierdurch hätten alle Patienten Zugang zu diesen neuen Therapien, und man würde dennoch die Evidenzgenerierung sicherstellen können.

Finanzierung personalisierter Medizin

Zugelassene Medikamente werden von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland mit der Zulassung erstattet. Im ersten Jahr nach Zulassung erfolgt dies zu dem vom Hersteller festgelegten Preis, anschließend wird der Preis abhängig vom durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgestellten Zusatznutzen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller verhandelt.

Auch die für die Anwendung vorgeschriebenen molekularen Tests werden vergütet. Im stationären Sektor erfolgt dies durch die DRGs. In den allermeisten Fällen gehört die molekulare Companiondiagnostik in der Onkologie integrativ zur stationären primären Tumorbehandlung, die von der Diagnostik über die Probengewinnung, gegebenenfalls Operation bis zur Therapieentscheidung, durch das Tumorboard reicht. Die molekulare Diagnostik ist in den DRGs enthalten beziehungsweise wird dort automatisch in die Höhe der Vergütung eingehen, wenn die Kalkulationshäuser diese durchführen. Diese Anpassung erfolgt mit einem Zeitverzug von zwei Jahren, da nach den Berechnungen des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) kein NUB-Entgelt vereinbart werden kann. Bei Einführung neuer diagnostischer Methoden ist dies für die Krankenhäuser eine Belastung; da aber auch der exponentiell fallende Preis für die Diagnostik erst mit Zeitverzug in die Kalkulation eingeht, gleicht sich dieser Nachteil schnell aus. Allerdings verschieben einige Krankenhäuser diese für die Patienten lebenswichtige Diagnostik auf den vertragsärztlichen Sektor und geben damit die für den Patienten lebenswichtige Therapieentscheidung aus den Händen des onkologischen Zentrums und Tumorboards, was ein erhebliches Qualitätsrisiko darstellt. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Kosten für die Tests auf diese Weise auf Dauer nicht in die DRGs aufgenommen werden und damit der vorgesehene Automatismus für die Abbildung der Kosten in den DRGs außer Kraft gesetzt wird.

Im ambulanten Sektor war eine Vergütung für die molekularen Tests durch die Abrechnungsfähigkeit von molekulargenetischen Verfahren als Methode von Anfang an über den EBM möglich. Lediglich die Methode des sogenannten Next Generation Sequencing war nicht abgebildet, was bei dem langen BRCA-Gen in formalinfixiertem Gewebe problematisch sein konnte. Seit dem 1. Juli 2016 gibt es im EBM ein eigenes Kapitel für Companiondiagnostik, in dem auch Next Generation Sequencing berücksichtigt wird.

Qualität der Testdurchführung

Die Qualität der Testdurchführung ist essenziell. Hohe Abweichungen in der diagnostischen Genauigkeit sind bekannt. So fanden sich in der Studie von Penzel (Penzel et al. 2011) zwischen den Zentren auffallende Abweichungen des Anteils der gefundenen Mutationen in den verschiedenen Exons, die unterschiedlich diskutiert werden. Auf jeden Fall wäre

jede dritte aktivierende Mutation, die mit Sequenzierung identifiziert werden konnte, mit dem Standard-PCR-Test übersehen worden. Dennoch findet sich in den Abrechnungsdaten der Vertragsärzte weiterhin eine hohe Zahl an Abrechnungen von PCRs für diese Indikation. Da die betreffenden Medikamente einen Zusatznutzen haben, wenn der Test positiv ist, bei negativem Test aber unterlegen sind, besteht für die Patienten ein hohes Risiko, wenn Testergebnisse falsch sind. Ist der Test falsch positiv, das bedeutet, es liegt keine Mutation vor, obgleich der Test ein positives Ergebnis hat, so erhält ein Patient eine Behandlung mit dem personalisierten Medikament, das bei ihm schlechter wirkt als die Standardtherapie. Ist der Test falsch negativ, das heißt, die vorliegende Mutation wird nicht erkannt, erhält ein Patient die neue Therapiemöglichkeit nicht, obgleich er hierdurch einen Nutzen hätte.

Sind mehrere Treibermutationen in mehreren Genen für einen Tumor bekannt, sollten diagnostische Verfahren zur Anwendung kommen, die alle die Mutationen entdecken können, für die zugelassene Medikamente zur Verfügung stehen. Wird für jedes Gen ein eigener Test durchgeführt, so braucht man für jeden dieser Tests eigenes Untersuchungsmaterial, sodass möglicherweise weitere Proben notwendig sind, deren Entnahmen für die Patienten mit schwerwiegenden Risiken verbunden sind. Solche Multiplex-Tests, die mehrere Gene auf einmal untersuchen können, sind hochkomplex, sodass sie nur von besonders kompetenten Zentren in der erforderlichen höchsten Qualität erbracht werden können. Die modernen Methoden der Gensequenzierung haben außerdem einen deutlichen Skaleneffekt: Bei gleichzeitiger Testung mehrerer Proben sind die Kosten pro Probe viel geringer, als wenn nur einzelne oder wenige Proben analysiert werden. Daher ist eine Zentralisierung der Diagnostik sowohl aus Qualitäts- als auch aus Kostengründen in besonders qualifizierten Zentren geboten.

In den USA lässt die FDA personalisierte Medikamente in der Regel gekoppelt an einen bestimmten Test zu. Dies hat erhebliche Nachteile. Gibt es für eine Treibermutation unterschiedliche Medikamente, so müssen dieselben Zielmutationen durch unterschiedliche Tests untersucht werden, die unterschiedlich modern sind. Wurden seit der Zulassung weitere klinisch relevante Treibermutationen entdeckt, so werden diese in diesen Tests nicht berücksichtigt. Multiplex-Analysen, die aus einer Tumorprobe

mehrere Gene untersuchen können, kommen dabei nicht zur Anwendung. Durch die hohe Zahl der notwendigen Tests wird dann sehr viel Probenmaterial benötigt, dessen Entnahme mit relevanten Nachteilen und Risiken für die Patienten verbunden ist beziehungsweise für spätere Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung steht.

Qualität der Befundbewertung und Therapieentscheidung

Jedoch erfordern auch die Befundbewertung, die Einordnung in das klinische Gesamtbild und die daraus resultierende Therapieentscheidung eine profunde und aktuelle Kenntnis der sich schnell entwickelnden wissenschaftlichen Studienlage. Wie problematisch dies sein kann, zeigt das Beispiel der platinhaltigen Chemotherapie beim Hodenkarzinom. Diese steigert die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Hodentumor von 70 auf 90 Prozent und bei Teratomen sogar von 45 auf 90 Prozent. Die Studie von Einhorn und Donohue, die das zeigen konnte, erschien 1977 (Einhorn und Donohue 1977). 1991 untersuchten Hölzel und Altwein, wie schnell sich dieses Wissen in Deutschland in der Versorgung durchgesetzt hatte (Hölzel und Altwein 1991). Anhand der analysierten Überlebenskurven konnte man sehen, dass es mehr als 20 Jahre dauerte, bis die mit der neuen Therapie erreichbaren Überlebensraten auch erreicht wurden. Besonders tragisch zeigte sich dies bei der Gruppe der jungen Männer, bei denen Teratome überwiegen und die daher noch über viele Jahre eine besonders schlechte Überlebenschance hatten, obgleich mit der platinhaltigen Chemotherapie bereits eine effektive Therapie zur Verfügung stand.

Während das Wissen, dass eine platinhaltige Chemotherapie das Überleben bei Hodenkarzinomen verbessert, relativ einfach ist und sich in den anschließenden Jahrzehnten kaum veränderte, gibt es eine sehr schnelle Entwicklung des Wissens im Bereich der personalisierten Medizin. Daher erscheint es notwendig, Maßnahmen zu ergreifen, die sicherstellen, dass das Wissen und die richtige Therapie auch schnell bei den Patienten ankommen. Therapieentscheidungen sollten daher zukünftig in Zentren oder in einer Vernetzung mit Zentren getroffen werden.

Es wird auch diskutiert, diese Kompetenz einfach auf Computer zu übertragen. Therapieentscheidungen in der personalisierten Medizin würden durch Computerprogramme

getroffen, die die aktuelle Studienlage berücksichtigen und aufgrund der genetischen Befunde, der Bildgebung und klinischen Daten die Therapieentscheidung treffen. Sicherlich kann es sinnvoll sein, wenn Experten durch Computer unterstützt werden, aber Computer können Experten, die die aktuelle Studienlage und den klinischen Fall kennen und einschätzen können, nicht ersetzen. Die Übertragung von Therapieentscheidungen auf Computer wäre, ohne dass diese Strategie durch hochwertige Studien abgesichert ist, für die Patienten hochgefährlich. Daneben dürfen wirtschaftliche Interessen daran, welche Studien in welcher Weise in die Algorithmen eingehen, in dem Milliardenmarkt der Onkologika nicht außer Acht bleiben. Außerdem wäre die kontinuierliche Anpassung an die aktuelle Studienlage eine Herausforderung. Auch die Vorstellung, dass ein Computer aufgrund von Mutationen Off-Label-Use-Entscheidungen trifft, ist nicht hinnehmbar. Ein Off-Label-Use kann zwar nach § 2 Absatz 1 SGB V begründet sein, wenn ein nicht entfernt liegender Hinweis auf einen Nutzen besteht und keine zugelassene Standardtherapie zur Verfügung steht. Allerdings bestehen hier durch die Rechtsprechung des BSG auch klare und gut begründete Kriterien, dass der nicht weit entfernte Hinweis auf einen Nutzen belegt sein muss. Die Anwendung solcher Medikamente außerhalb der Zulassung sollte zudem nur im Rahmen von Studien erfolgen dürfen, sodass man für zukünftige Patienten weiß, ob diese Medikamente bei anderen Indikationen überhaupt helfen.

Mondpreise der Medikamente

Die Preise für die personalisierten Medikamente sind inzwischen exorbitant und haben jegliche Beziehung zu den Entwicklungs- und Herstellungskosten verloren. Da diese Medikamente häufig schon aufgrund von Phase-1/2-Studien auf den Markt kommen, sind die Zulassungskosten sogar gering. Monoklonale Antikörper und Proteinkinasehemmer verursachten 2015 mit 2,63 Milliarden Euro 53 Prozent der Kosten bei nur 8,5 Prozent der verordneten Tagesdosen (Ludwig und Schwabe 2016).

Die Preise orientieren sich dabei im Konzept des geschickt gewählten Begriffs des value-based pricing am Wert der neuen Therapie. Bei einem value-based pricing müsste auch ein Sicherheitsgurt oder ein Airbag im Auto viele tausend Euro kosten, hat er doch das Potenzial, Leben zu retten und schwere Verletzungen zu verhindern.

Beim value-based pricing in der Onkologie hat man den Eindruck, dass der Preis so hoch angesetzt wird, dass die Gesellschaft gerade noch bereit ist, diesen Preis zu bezahlen und die Ärzte gerade noch bereit sind, diese Medikamente zu verordnen. Die Toleranz gegenüber Mondpreisen nimmt dabei immer mehr zu. Im Jahr 2013 gab es noch einen offenen Brief von Hunderten namhaften Krebsexperten gegen die Preispolitik von Novartis bei Imatinib (Lauterbach 2015). Inzwischen werden neue Onkologika ohne großes Aufsehen mit Jahrestherapiekosten von 80.000 bis 130.000 Euro auf den Markt gebracht – auch wenn dies Patienten in einigen Ländern von der Versorgung ausschließt, sei es durch Einschränkungen in der Kostenübernahme oder weil Patienten sich die Zuzahlung nicht leisten können. Wenn diese für die Patienten auch bedeutend sein können, bestehen in der Regel nur kleine Verbesserungsschritte durch die neuen Medikamente, die die Krankheit nicht heilen, sondern durch die sich das mittlere Überleben um wenige Monate verlängert. Wenn dann der nächste Wirkstoff das Überleben nochmals verlängern kann, gehen die Preise über die Stufen der bisherigen Therapie in immer schwindelerregendere Höhen. Werden die Wirkstoffe gar noch kombiniert, resultieren exorbitante Jahrestherapiekosten.

Der oben genannte Fall der metastasierten Melanome mit BRAF-Mutation ist hierfür ein hervorragendes Beispiel. Vemurafenib konnte mit Jahrestherapiekosten von 93.000 Euro das Überleben von zehn Monaten auf etwa 13 bis 18 Monate verlängern. In der Kombination mit Cobimetinib war eine Überlebensverlängerung um weitere fünf Monate möglich zu Jahrestherapiekosten der Kombination von 180.000 Euro. Die Kombinationstherapie von Trametinib mit Dabrafenib erreicht mit 25,6 Monaten eine vergleichbare Überlebenszeit, die Jahrestherapiekosten dieser Kombination liegen bei 196.000 Euro. In einer Kombination mit sogenannten Checkpointinhibitoren könnte das Überleben nochmals verlängert werden, sodass dann zu den 196.000 Euro bei Kombination mit Pembrolizumab 144.000 Euro hinzukommen. Aber auch damit wird die mittlere Überlebenszeit noch unter drei Jahren bleiben, und weitere Verbesserungsschritte werden zu diesen Mondpreisen nochmals weitere Mondpreise addieren.

Jahrestherapiekosten solcher Kombinationstherapien mit mehr als 350.000 Euro haben selbst für seltene Tumorerkrankungen das Potenzial, ganze Gesundheitssysteme zu

sprengen, und in einigen europäischen Ländern gibt es bereits eine Rationierung solcher Medikamente. Daher werden dort Menschen eine solche Chance auf eine Verlängerung des Überlebens nicht bekommen, obgleich sie prinzipiell zur Verfügung stünde. Diese Gewinnmaximierung ist umso fraglicher, als die Grundlagen der neuen Therapien und häufig auch die neuen Wirkstoffe selbst mit öffentlichen Geldern in öffentlichen Universitäten entwickelt wurden, die Milliardengewinne dann aber den Arzneimittelherstellern zufließen.

Fazit

Damit vielversprechende personalisierte Medikamente auch für die Patienten einen größtmöglichen Nutzen haben können, müssen die Strukturen der Krebsbehandlung im stationären und im ambulanten Sektor angepasst werden, damit sie den neuen Anforderungen genügen können.

Die Behandlung von Krebs sollte in zertifizierten Tumorzentren erfolgen. Dies alleine bringt schon einen Überlebensvorteil für die Betroffenen.

Auf jeden Fall aber müssen molekulare Diagnostik und Therapieentscheidung in Zentren oder in einem Netzwerk mit Zentren erfolgen. Diagnostische Tests müssen hierbei von Laboren durchgeführt werden, die die Multiplexanalyse (also die Untersuchungen mehrerer Gene) mit einem Test mit einer nachweislich hohen diagnostischen Genauigkeit durchführen können. Durch eine Zentralisierung müssen Skaleneffekte erzielt werden. Dass und auf welche Weise dies erfolgreich umgesetzt werden kann, zeigt Frankreich, wo dieses Konzept bereits zu einer flächendeckenden Durchführung der molekularen Diagnostik und zu einer Steigerung des Gesamtüberlebens beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs geführt hat.

Die Beurteilung der Testergebnisse und die Therapieentscheidung erfordern die Kenntnis der aktuellen Studienlage und müssen unter Einbindung von Spezialisten erfolgen, eingebettet in die Entscheidung des Tumorboards.

Den immer exorbitanteren Mondpreisen der Hersteller müssen effektive Grenzen gesetzt werden, damit solche Therapien zumindest überall in Europa für die betroffenen Menschen bezahlbar bleiben. Bei bedingten Zulassungen aufgrund niedriger Evidenzstufen sollte auch ein bedingter niedriger Preis gelten, der die Unsicherheit über den Nutzen berücksichtigt und den Anreiz aufrechterhält, nach dem Marktzugang die notwendigen Studien durchzuführen. Bis zum Vorliegen eines ausreichenden Wissens über Nutzen und Risiken der neuen Medikamente ist es notwendig, diese auf die Zentren zu begrenzen, die die notwendigen Studien und Fallserien durchführen. So erreicht man einen Zugang aller betroffenen Patienten und sichert gleichzeitig die Erfassung der Therapieergebnisse. Dies gilt insbesondere, wenn Medikamente außerhalb der Zulassung im Off-Label-Use angewendet werden. Auch dies erfordert die Behandlung in Zentren oder in einem Netzwerk unter Einbindung spezialisierter Zentren, um für zukünftige Patienten zu wissen, ob sie von solchen Therapien profitieren können.

Literatur

- Dalziel, K., Round, A., Stein, K., Garside, R., Price, A. (2004): Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. In: *Health Technol Assess* 2004. July, 8 (28) iii. S. 1–120.
- Einhorn, L. H., Donohue, J. (1977): Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. In: *Ann Intern Med* 1977, Sep 87 (3). S. 93–98.
- G-BA (2016a): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Osimertinib vom 15. September 2016. www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf (Download am 28. Mai 2017).
- G-BA (2016b): www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf (Download am 22. Mai 2017).
- G-BA (2016c): www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_BAnz.pdf (Download am 22. Mai 2017).

- G-BA (2014): www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemura-fenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf (Download am 22. Mai 2017).
- Hölzel, D., Altwein, J. E. (1991): Hodentumoren: Ist der Rückgang der Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland zu langsam erfolgt? In: *Deutsches Ärzteblatt* 88, 1991 (43). A 4123–4130.
- Jonker, D. J., O’Callaghan, C. J., Karapetis, C. S., Zalcberg, J. R., Tu, D., Au, H. J., Berry, S. R., Krahn, M., Price, T., Simes, R. J., Tebbutt, N. C., van Hazel, G., Wierzbicki, R., Langer, C., Moore, M.J. (2007): Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. In: *N Engl J Med* 2007 Nov 15 357 (20). S. 2040–2048.
- Lauterbach, K. (2015): *Die Krebs-Industrie. Wie eine Krankheit Deutschland erobert.* Berlin.
- Ludwig, W. D., Schwabe, U. (2016): *Onkologika.* In: Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2016.* Berlin, Heidelberg. S. 585–619.
- MLe Tourneau, C., Delord, J. P., Gonçalves, A., Gavoille, C., Dubot, C., Isambert, N., Campone, M., Trédan, O., Massiani, M. A., Mauborgne, C., Armanet, S., Servant, N., Bièche, I., Bernard, V., Gentien, D., Jezequel, P., Attignon, V., Boyault, S., Vincent-Salomon, A., Servois, V., Sablin, M. P., Kamal, M., Paoletti, X. SHIVA investigators (2015): Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. In: *Lancet Oncol* 2015 Oct 16 (13). S. 1324–1334.
- Mok, T. S., Wu, Y. -L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T., Saijo, N., Sunpaweravong, P., Han, B., Margono, B., Ichinose, Y., Nishiwaki, Y., Ohe, Y., Yang, J. J., Chewaskulyong, B., Jiang, H., Duffield, E. L., Watkins, C. L., Armour, A. A., Fukuoka, M. (2009): Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. In: *N Engl J Med* 2009 Sep 3 361 (10). S. 947–957.
- Mok, T. S., Wu, Y.-L., Ahn, M.-J., Garassino, M. C., Kim, H. R., Ramalingam, S. S., Shepherd, F. A., He, Y., Akamatsu, H., Theelen, W. S., Lee, C. K., Sebastian, M., Templeton, A., Mann, H., Marotti, M., Ghiorghiu, S., Papadimitrakopoulou, V. A., AURA3 Investigators (2016): Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. In: *N Engl J Med.* 2017 Feb 16 376 (7). S. 629–640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6.

- Penzel, R., Sers, C., Chen, Y., Lehmann-Mühlenhoff, U., Merkelbach-Bruse, S., Jung, A., Kirchner, T., Büttner, R., Kreipe, H. H., Petersen, I., Dietel, M., Schirmacher, P (2011): EGFR mutation detection in NSCLC-assessment of diagnostic application and recommendations of the German Panel for Mutation Testing in NSCLC. In: *Virchows Arch* 2011 Jan 458 (1). S. 95–98.
- Prahallad, A., Sun, C., Huang, S., Di Nicolantonio, F., Salazar, R., Zecchin, D., Beijersbergen, R. L., Bardelli, A., Bernards, R. (2012): Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(-V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. In: *Nature* 2012 Jan 26 483 (7387). 100–3. doi: 10.1038/nature10868
- Thatcher, N., Chang, A., Parikh, P., Rodrigues Pereira, J. (2005): Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). In: *Lancet* 2005 Oct 29–Nov 4 366 (9496). S. 1527–1537.

