

Perspektiven der Präzisionstherapie

Präzisionstherapie für jeden Krebspatienten – realistisches Versprechen oder unrealistisches Ziel?

PROFESSOR DR. EVA SUSANNE DIETRICH, INSTITUT FÜR EVIDENZBASIERTE POSITIONIERUNG
IM GESUNDHEITSWESEN, BONN



Der Begriff Präzisionsmedizin wird gegenwärtig einerseits für die stratifizierte Medizin verwendet, andererseits für eine Medizin, die neben Genvarianten eine Vielzahl weiterer Faktoren und Daten berücksichtigt, welche den Erfolg einer Therapie und den Verlauf einer Krankheit beeinflussen können. Der vorliegende Beitrag beschreibt den aktuellen sozialrechtlichen Rahmen und mögliche Probleme in der praktischen Implementierung. Der noch geringe Umfang verfügbarer Evidenz, der weitgehend fehlende Zugang zu den erforderlichen Daten, ein Paradigmenwechsel in der Zulassung und Arzneimittelversorgung sowie eine mögliche Einschränkung der ärztlichen Autonomie stellen dabei besondere Herausforderungen dar. Zudem ist aktuell nicht absehbar, wie sich das Selbstverständnis des Bürgers mit Blick auf seine Gesundheitsdaten in Zukunft entwickelt.

1. Einleitung

Versprechen sind einseitige Zusagen und immer an ein Vertrauensverhältnis gebunden. Das Versprechen „Präzisionsmedizin für jeden Krebspatienten“ erfordert das Vertrauen des Patienten oder Versicherten und suggeriert, dass die versprochene Leistung einen Vorteil bringt sowie verfügbar und finanzierbar ist. Sind diese Voraussetzungen erfüllt? Ehe der vorliegende Beitrag diese Frage näher untersucht, ist klarzustellen, was unter Präzisionsmedizin zu verstehen ist. Gegenwärtig sind zwei Definitionen in Gebrauch (Ferryman und Pitcan 2019).

1.1 Enge Definition

Mit der Erforschung des menschlichen Genoms beginnend in den 70er Jahren wurden sowohl Zusammenhänge zwischen Genen und dem Ansprechen auf Medikamente (Pharmakogenetik), als auch zwischen Genen und dem Auftreten von Erkrankungen entdeckt (genetische und genetisch komplexe Krankheiten) (Ritchie 2012).

In der Folge wurden neue Arten von Medikamenten entwickelt, die das Wachstum von Krebszellen blockieren, indem sie die für die Karzinogenese und das Tumorstadium erforderlichen spezifischen Zielmoleküle stören. Imatinib war die erste dieser zielgerichteten Therapien (targeted therapies), die zugelassen wurde. Sowohl seine Effekte als auch die Umsatzentwicklung waren eindrucksvoll. Neue Biomarker wurden entdeckt und weitere zielgerichtete Medikamente entwickelt. Zwischen 2008 und 2018 stiegen die Marktanteile zielgerichteter Therapien in den USA und den EU5 von 46 auf 71 Prozent (Pharma-Fakten e.V. 2019).

Begleitdiagnostika wurden entwickelt. Genlabors schossen wie Pilze aus dem Boden. Neue spezialisierte Hochschulzentren wurden und werden gegründet. Allein auf der Website der paneuropäischen Forschungsinfrastruktur für das Biobanking BBMRI-ERIC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium) laufen über 600 Biobanken zusammen (Holub et al. 2016). Außerdem wurden Datenbanken wie der britische GWAS Catalog (Genome-wide association study) initiiert, die Studien zu genetischen Zusammenhängen katalogisieren und interaktiv abgefragt werden können (Buniello et al. 2019). Die enge Definition umfasst damit die stratifizierte Medizin. Diese setzt Medikamente ein, die bei speziellen molekularen Veränderungen besonders gut ansprechen.

1.2 Weite Definition

Um ein optimales Verhältnis von Wirksamkeit und Sicherheit zu erzielen, reicht es jedoch nicht aus, den Genotyp zu kennen. Das Ansprechen auf Medikamente oder das Auftreten unerwünschter Ereignisse werden durch weitere Faktoren beeinflusst, wie Clarke et al. anschaulich am Beispiel der Fettleber erläutern (Clarke und Cherrington 2015): Da die Leber ein zentrales Organ bei Prozessen der Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung ist, können Lebererkrankungen den metabolischen Phänotyp, d.h. physiologische Eigenschaften des Körpers, massiv beeinflussen, ohne dass sich dabei der Genotyp ändert.

Es genügt somit nicht, den Genotyp zu bestimmen, sondern es muss auch eingehend der Phänotyp untersucht

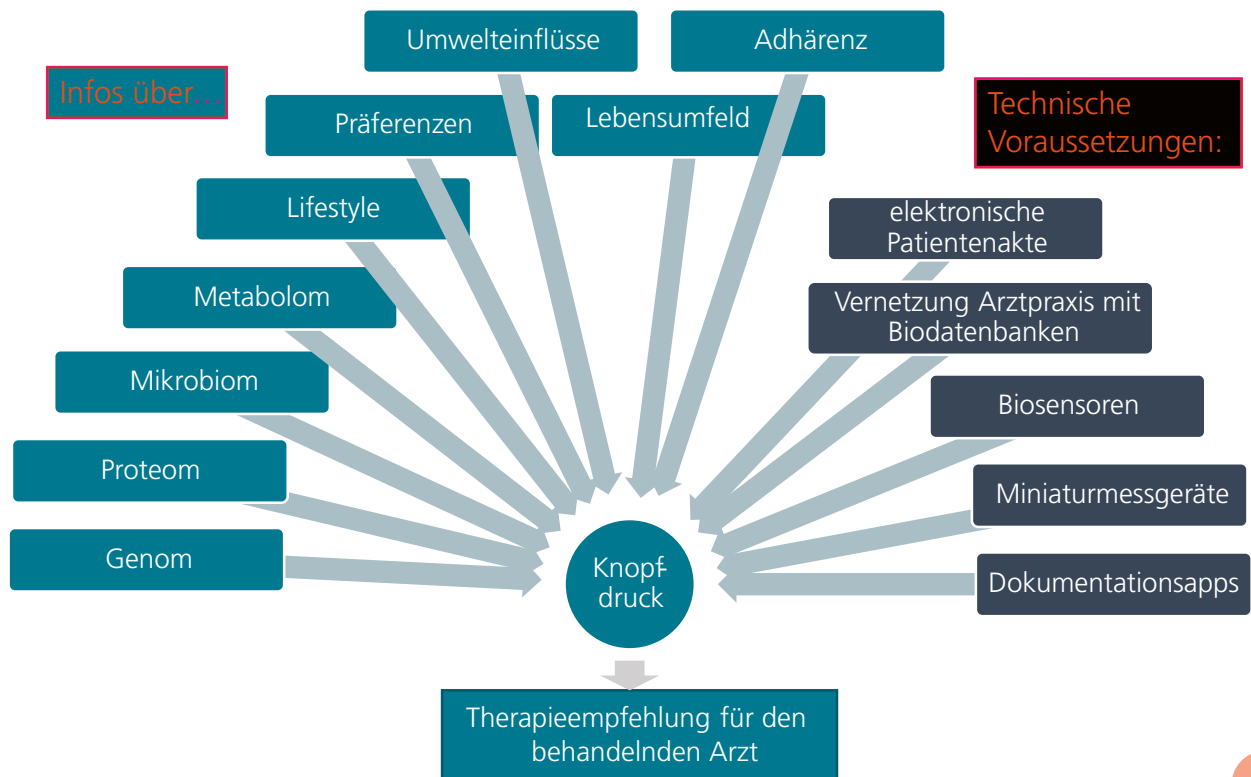
werden. Doch auch dies reicht nicht aus, um die Verstoffwechslung mit einer hohen Sicherheit zu prognostizieren, da verschiedene phänotypische Faktoren zusammenspielen und darüber hinaus auch das Vorliegen extrahepatischer Erkrankungen oder Faktoren einen Einfluss hat.

Die Herausforderung besteht „in der gigantischen Zahl möglicher Assoziationen von Biomarkern, Medikamenten und klinischen Bedingungen, die für zuverlässige Empfehlungen analysiert werden müssen. Viele Gene sind redundant, ergänzen sich gegenseitig oder interagieren miteinander, weshalb auch ihre Kombinationen zu analysieren sind. Dabei besteht ein grosses «Bonferroni-Problem», nämlich das Risiko, aufgrund der hohen Zahl der untersuchten Assoziationen zufällige Korrelationen als Prädiktoren zu ermitteln“ (Buclin 2019).

Ausgehend von den zahlreichen potenziellen Einflussfaktoren hat sich die Idee entwickelt, neben dem Genom auch Metabolom, Proteom, Mikrobiom und klinische Daten in die Therapieentscheidung einzubeziehen (Petrosino 2018). Doch grundsätzlich erfordert eine echte Präzisionsmedizin darüber hinaus eine Berücksichtigung von historischen Therapie- und Outcome-Daten, des pathophysiologischen und therapeutischen Werdegangs des Patienten, von Lifestyle, Präferenzen, Umwelteinflüssen und Adhärenz des Patienten, sowie ggf. der Daten von Biosensoren, Miniaturmessgeräten und Dokumentations-Apps (Ferryman und Pitcan 2019). Technische Grundvoraussetzungen sind eine Vernetzung der Arztpraxis mit Biobanken und all diesen Informationsquellen sowie eine elektronische Patientenakte.

Auf Knopfdruck könnte der Arzt oder therapeutisch Verantwortliche der Zukunft damit einen Therapievorschlag erhalten, den er annehmen oder ablehnen kann. Insbeson-

Präzisionsmedizin im „weiteren“ Sinne erfordert ...



Quelle: Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich



Abbildung 1: Um ein optimales Verhältnis von Wirksamkeit und Sicherheit zu erzielen, reicht es nicht aus, den Genotyp zu kennen. Die Zahl möglicher Assoziationen von Biomarkern, Medikamenten und klinischen Bedingungen ist schwer überschaubar.

dere im Fall der Ablehnung wären die juristischen Implikationen jedoch zu klären. Der enorme Umfang der dahinter stehenden Daten lässt sich nur erahnen.

Die Daten könnten jedoch nicht nur für die Therapiewahl sondern auch für Prognosen herangezogen werden. So könnten beispielsweise Prädispositionen für Herz-Kreislauf- oder Diabeteserkrankungen bestimmt und Präventionsmaßnahmen angeboten werden. Zu erwarten ist, dass dabei nicht primär eine gesunde Lebensweise im Vordergrund stehen würde, sondern vielmehr der kommerzielle Einsatz bestimmter Therapien.

An dieser Stelle finden wir eine Weggabelung im Hinblick auf die erweiterte Definition der Präzisionsmedizin. Die Ausführungen machen klar, dass wir mit unseren Kenntnissen noch ganz am Anfang stehen. Die Präzisionsmedizin, die nicht nur einzelne Genveränderungen sondern viele potentielle Einflussfaktoren berücksichtigt, wird bisher nur in sehr wenigen Fällen – wenn überhaupt – in der Therapie zum Einsatz kommen können.

Bevor Therapieentscheidungen mit validierten Algorithmen auf der Basis aller relevanten Faktoren getroffen werden können, muss viel Grundlagenarbeit geleistet werden. Unter einer Präzisionsmedizin im erweiterten Sinn ist aktuell somit eher die Forschung als eine tatsächliche individualisierte Therapie zu verstehen.

Liegen eines Tages ausreichende Datengrundlagen vor, so wird ein menschliches Gehirn jedoch kaum in der Lage sein, eine nicht nur qualitative sondern auch quantitative Abwägung aller Einflussfaktoren vorzunehmen.

An dieser Stelle kommen neue Akteure ins Spiel, die Unterstützung anbieten und sich einen lukrativen Anteil am zur Zeit 230 Milliarden Euro schweren Kuchen versprechen. Mit der Präzisionsmedizin entsteht ein neuer Wirtschaftszweig, der nicht nur Pharmafirmen, Diagnostikherstellern, Laboren, Ärzten und Hochschulen zusätzliche Einkünfte garantiert. Auch ganze Nationen liefern sich ein Rennen um eine Vormachtstellung, wie die Beispiele USA (Barack Obamas Precision Medicine Initiative 2015) und Schweiz (Swiss Per-

sonalized Health Network 2016) zeigen. Es geht dabei nicht nur um eine Verbesserung der Patientenversorgung sondern auch um neue Chancen für die heimische Wirtschaft.

Im ersten Schritt sind jedoch organisatorische Herausforderungen zu bewältigen. Hürden des Datenschutzes müssen überwunden, bereits verfügbare Datensammlungen zugänglich gemacht, weitere Daten von ausreichender Repräsentativität gesammelt und die Zusammenhänge zwischen den erhobenen Parametern erforscht werden. Von einer Präzisionsmedizin im erweiterten Sinn, die nicht nur Genvarianten sondern auch andere relevante Faktoren berücksichtigt und alle grundsätzlich verfügbaren Daten nutzt, sind wir somit noch weit entfernt.

2. Sozialrechtlicher Rahmen

Gemäß Wirtschaftlichkeitsgebot hat der Versicherte keinen grundsätzlichen Anspruch auf die neueste oder beste Therapie. Sie kann ihm zwar im Rahmen von Satzungsleistungen der Krankenkassen gewährt, nicht jedoch als Grundleistung der GKV versprochen werden.

De facto hat die stratifizierte Medizin jedoch bereits vor vielen Jahren Einzug in die Versorgung gehalten. Grundsätzlich wird jedes zugelassene Arzneimittel, das in Deutschland auf den Markt gebracht wird, auch von den Krankenkassen bezahlt. Zu verhandeln ist lediglich der Preis.

Da zielgerichtete Therapien meist eine Begleitdiagnostik erfordern, ist diese auch im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) bereits zu finden. Seit 2016 gibt es im EBM einen eigenen Abschnitt mit Gebührenpositionen für die Companion Diagnostic. Die Kosten liegen zwischen 50 und 3000 Euro. Die Bestimmung der BRCA-Gene (Breast Cancer) kostet beispielsweise knapp über 2100 Euro (Stand April 2019). Hinzu kommen diverse ergänzende Pauschalen sowie Gebührenpositionen zur Diagnostik genetischer Veränderungen.

Die Arzneimittel selbst müssen das AMNOG-Verfahren durchlaufen, dessen Leitidee simpel ist: Ist der Zusatznutzen eines neuen Präparats gegenüber der Standardtherapie hoch, darf auch der Preis hoch sein. Ist der Zusatznutzen gering oder nicht vorhanden, kann der Hersteller seine Preisvorstellung ggf. nicht durchsetzen. Für alle neuen Medikamente gilt somit grundsätzlich: Es muss ein Vergleich mit der Standardtherapie geführt werden.

Hierzu als Beispiel das zum Zeitpunkt der Veranstaltung letzte abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren

in der Onkologie: Auf dem Jahreskongress der ASCO 2018 (American Society of Clinical Oncology) wurden für Pembrolizumab vielversprechende Daten gezeigt. Darauf basierend erhielt Pembrolizumab im September 2018 die Zulassung für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) exprimierenden Tumoren (TPS [Tumor Proportion Score] \geq 50 Prozent) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

In der Studie war der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes verglichen worden, die auf verschiedenen Chemotherapeutika basierte. Zwischenzeitlich avancierte jedoch Nivolumab, ebenfalls ein Checkpoint-Inhibitor, gemäß Leitlinien zur Therapie der Wahl und wurde daher nicht nur vom G-BA sondern auch von onkologischen Experten als zweckmäßige Vergleichstherapie befürwortet. Nivolumab ist nicht gezielt für PD-L1-exprimierende Kopf-Hals-Tumoren zugelassen, zeigte jedoch bereits in einem vorangegangenen AMNOG-Verfahren gegenüber dem früheren Standard, einer Therapie nach Wahl des Arztes, einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Pembrolizumab kostete bei Markteintritt über 103.000 Euro pro Jahr und Patient und lag damit um ein Vielfaches über den Kosten der früheren Standardtherapien (1000 bis 12 000 Euro) und auch noch deutlich über den Jahrestherapiekosten von Nivolumab in Höhe von knapp 78 000 Euro (vor Preisverhandlung; (G-BA 2017, G-BA 2019)). Daher musste sich Pembrolizumab auch mit der aktuellen Standardtherapie messen lassen, so zumindest die Philosophie des AMNOG. Der Hersteller konnte jedoch keine direkt vergleichenden Daten vorlegen und somit auch keinen Zusatznutzen von Pembrolizumab vs. Nivolumab nachweisen.

Andere Rahmenbedingungen finden sich für die intensiv diskutierten Orphan-Bewertungen, unter die auch einige zielgerichtete Therapien fallen. Bei Orphan Drugs gilt nach dem Willen des Gesetzgebers ein Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller muss daher nicht die Existenz, sondern nur das Ausmaß des Zusatznutzens aufzeigen. Außerdem wird keine Vergleichstherapie durch den G-BA vorgegeben.

Faktisch weist über die Hälfte aller Orphan Drugs einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auf. Nicht quantifizierbar bedeutet, dass nach Auffassung des G-BA

keine ausreichende Evidenz für die Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens vorliegt. Der Preis der Arzneimittel durfte bisher dennoch in der Höhe anderer vergleichbarer Therapien liegen. Dies führte zu Tagestherapiekosten von etwa 200 Euro gegenüber 6,64 Euro für durchschnittliche neue Arzneimittel, die ein AMNOG-Verfahren durchlaufen (GKV-Spitzenverband 2019a).

Das Label „Orphan“ bedeutet jedoch nicht, dass es sich um unbedeutende Marktsegmente handelt. Vielmehr steigt der Marktanteil von Orphan Drugs sukzessive und lag 2018 bereits bei 29 Prozent am Gesamtmarkt und 40 Prozent am AMNOG-Markt (GKV-Spitzenverband 2019b).

Dieser Trend wird anhalten, da die schrittweise Ausweitung der Indikationen (Line Extensions) Teil des Lifecycle Managements und der patentrechtlichen Strategien der Firmen ist. Mit Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro müssen sich neue Arzneimittel zwar einer vollständigen Nutzenbewertung unterziehen. Das einmal erreichte Preisniveau ist jedoch gesetzt und Ausgangspunkt für die weiteren Preisverhandlungen.

Trotz hoher Preise, Umsatzzuwächse und oft fraglichen Zusatznutzens sahen Politik und G-BA für die Präzisionsmedizin bisher keine eigenen Regeln vor. Bei einer Veranstaltung der Techniker Krankenkasse im Februar 2018 äußerte Regina Klakow-Franck, man sei im G-BA gegenüber der Präzisionsmedizin aufgeschlossen, allerdings dürfe man sich gerade bei der Präzisionsmedizin nicht unter falschen Druck setzen lassen. Patientennutzen und Patientensicherheit seien hier die Leitkriterien.

Claudia Wild, Leiterin des österreichischen Ludwig Boltzmann Instituts Health Technology Assessment, formulierte in der „Wiener Zeitung“ sehr akzentuiert: „Präzisionsmedizin ist ein Marketingbegriff, mit dem suggeriert wird, dass eine Therapie zu hundert Prozent wirkt“ (Madner 2018). Die Politik schafft daher gerade mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) ergänzende Regulierungsinstrumente.

2.1 Weiterentwicklungen

2.1.1 Begleitende Datenerhebungen

Eine vieldiskutierte Maßnahme ist die Möglichkeit begleitender Datenerhebungen, die der G-BA bei Orphan Drugs und Medikamenten mit bedingten Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen fordern kann. Wenn diese Erhebungen keinen quantifi-

zierbaren Zusatznutzen nachweisen können, muss der Preis der Präparate unterhalb des ursprünglich verhandelten Erstattungsbetrags liegen.

2.1.2 IV-Verträge

Einen anderen Weg hat die TK hingegen eingeschlagen und einen Selektivvertrag mit der Berliner Universitätsklinik Charité abgeschlossen. Bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierten und refraktären Karzinomen wird dabei das Genom des Tumors analysiert. Anschließend recherchiert die Heidelberger Firma Molecular Health anhand der gewonnenen Daten, welche Therapien bei Patienten mit ähnlichen Genen erfolgreich waren. Die Gensequenzen werden dann mit denen anderer Menschen in einer Datenbank abgeglichen, die auch Informationen zur Therapie erhält (Lissat 2018).

Trendweisend ist die Aussage einer Molekularpathologin in einem Video der „Deutschen Welle“ über das Projekt. Sie erklärt, dass man sich aufgrund der großen Datenmengen davon verabschieden müsse, die Daten selbst in der Hand zu haben zu wollen (Deutsche Welle und Molecular Health 2019).

2.1.3 Synergien durch neue Dienstleistungen im Pharmasektor

Die Industrie selbst bietet vergleichbare Konzepte an. So ging die Roche Pharma AG eine strategische Partnerschaft mit einer amerikanischen Firma für Molekularforschung und Verarbeitung von molekularen Daten ein und vertreibt in Europa die Dienstleistungen des US-Unternehmens.

Onkologen können die Tumor-DNA ihrer Patienten in den USA analysieren lassen und erhalten ein molekulares Tumorprofil für etwa 300 Gene, die mit der Entstehung von Krebs in Verbindung stehen. Finden sich im eingeschickten Tumorgewebe relevante genetische Veränderungen, werden das betreffende Gen und die Veränderung aufgelistet und mit klinischen Daten aus veröffentlichten Studien, Therapien, die bei anderen Tumorarten zugelassen sind, sowie Informationen zu laufenden klinischen Studien abgeglichen und in einem Bericht zusammengeführt (Roche Pharma AG 2018).

2.1.4 Forschung

Die Forschungsförderung im Bereich der personalisierten Medizin ist vielfältig. Beispiele sind das Deutsche Konsor-

tium für translationale Krebsforschung (DKTK), welches 2012 als gemeinsame langfristige Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), den teilnehmenden Bundesländern und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) gegründet wurde. Hauptziel des DKTK ist die Entdeckung, Entwicklung, Erprobung und Anwendung neuer Strategien für die personalisierte Onkologie (DKTK 2019).

Oder auch das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN), das 2001 noch vor dem Abschluss des Humangenomprojekts startete, durch das BMBF gefördert wird und auf die Erforschung der genetischen Ursachen häufig vorkommender Krankheiten fokussiert (NGFN 2010). Und schließlich hat auch der Innovationsfonds das Thema aufgegriffen und fördert Forschungsprojekte zur Präzisionsmedizin (MedMix 2017).

3. Ökonomischer Rahmen

Den umfangreichen Investitionen stehen nach Aussagen der neuen Player Milliarden an Einsparungen gegenüber: „[...] das Gesundheitssystem kann mit dieser Präzisionsmedizin Milliarden einsparen“ (Bohlen 2016).

3.1 Preise

Dieser attraktiven Vorstellung gilt es auf den Grund zu gehen. Wie sollen die Einsparungen zustande kommen? Zuerst einen Blick auf die Investitionen. Die Jahrestherapiekosten der letzten sieben abgeschlossenen AMNOG-Bewertungen zu zielgerichteten Therapien lagen bei zwischen 64 000 und 174 000 Euro. Diese Kosten übersteigen deutlich diejenigen anderer neuer Therapien.

Nach dem Arzneiverordnungsreport 2018 lagen unter den 34 neuen Wirkstoffen des Jahres 2017 „die Jahrestherapiekosten von 24 Patentarzneimitteln über 20 000 Euro, bei 9 der 10 neuen Onkologika sogar über 60 000 Euro, während Patentarzneimittel im Durchschnitt insgesamt nur 2500 Euro pro Jahr kosten.“

3.2 Budget Impact

Das schlägt sich auch in der budgetären Wirkung nieder. Der Anteil von Onkologika an den Gesamtarzneimittelnkosten erhöhte sich von gut acht Prozent in 2005 auf fast 16 Prozent in 2017 (Quellen: Kosten Krebstherapeutika: Nettokosten nach Arzneiverordnungsreporten; Kosten alle Arzneimittel: Pressemitteilungen Arzneiverordnungs-

Tabelle 1: Beispiele für die Jahrestherapiekosten (pro Patient) neuer zielgerichteter Therapien

Wirkstoff	Indikation	
Pembrolizumab	Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie	103.757 €
Trametinib / Dabrafenib	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	132.635 €*
Binimetinib / Encorafenib	Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	173.798 €*
Gemtuzumab Ozogamicin	Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie	64.000 €*
Osimertinib	Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors (EGFR)	81.719 €
Ipilimumab	In Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Melanomen	136.541 €*
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	174.635 €

* Kombinationstherapie
Quelle: G-BA-Beschlüsse


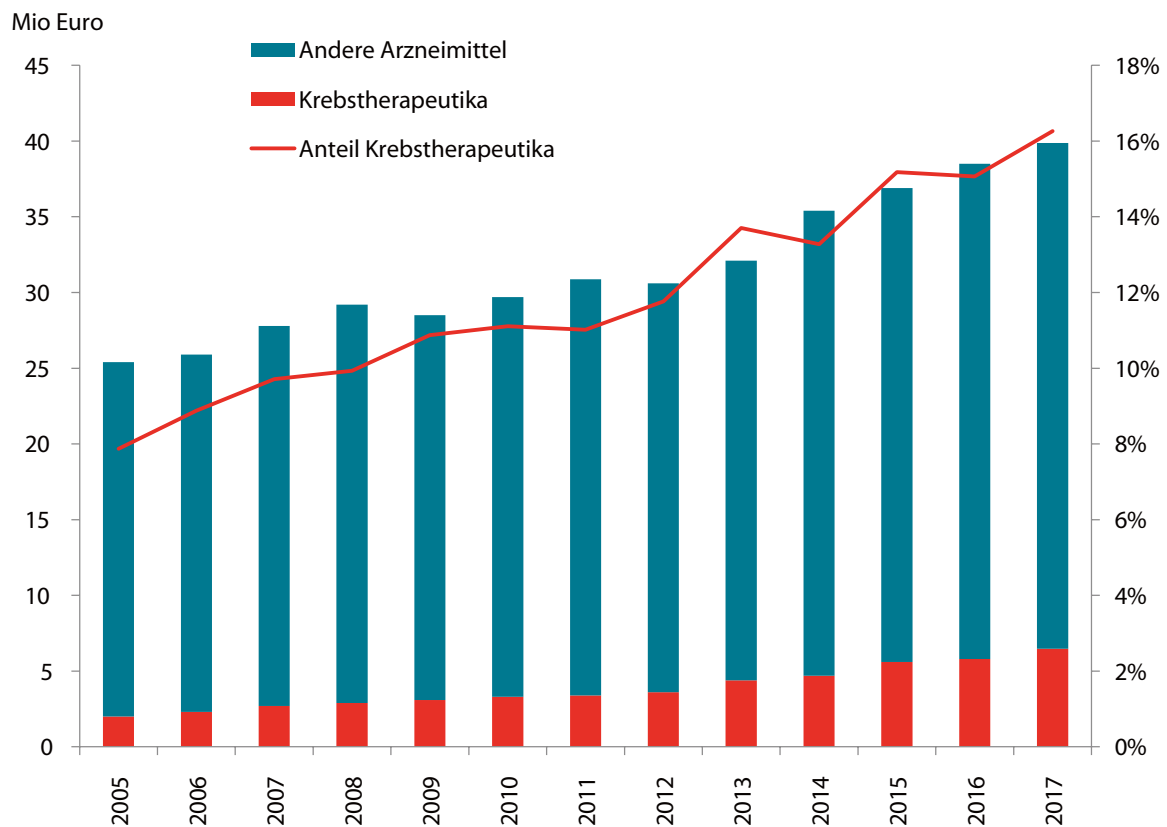


Tabelle 1: Die Jahrestherapiekosten der sieben jüngsten AMNOG-Nutzenbewertungen zu zielgerichteten Therapien belaufen sich auf 64 000 bis fast 175 000 Euro. Zum Vergleich: Die Jahrestherapiekosten von Patentarzneimitteln betragen im Durchschnitt 2500 Euro.

Entwicklung der GKV-Ausgaben für Onkologika



Kosten Krebstherapeutika: Nettokosten nach AVR 2006 bis 2018; Kosten alle Arzneimittel: Pressemitteilungen AVR

Quelle: Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich



Abbildung 2: Der Anteil von Onkologika an den Gesamtarzneimittelausgaben in der GKV hat sich von etwa acht Prozent im Jahr 2005 auf fast 16 Prozent im Jahr 2017 erhöht.

reporte). Dem gegenüber steht eine relativ geringe Zahl an Verordnungen. Für GKV-Patienten mit Krebserkrankungen wurden 2017 insgesamt nur 1,1 Prozent aller Rezepte ausgestellt. Andererseits verursachen die Onkologika mit 6,49 Milliarden Euro die höchsten Kosten des GKV-Arzneimittelmarktes, wie Wolf-Dieter Ludwig im Arzneiverordnungsreport 2018 ausführte.

3.3 Kosteneffektivität

An dieser Stelle wird gern die Kosteneffektivität bemüht, und – wie bereits oben ausgeführt – soll es sogar Einsparpotentiale geben. In der Tat gibt es Beispiele dafür, dass Therapien eingespart werden können.

In einer großen prospektiven Studie mit (HER2)-negativen, Lymphknoten-negativen Brustkrebspatientinnen zeigte sich bei 69 Prozent ein genetisch bestimmter Rück-

fallscorewert von 11 bis 25. Die 6711 Patientinnen wurden in der Folge randomisiert auf eine Hormontherapie oder eine Kombination aus Hormon- und Chemotherapie. Die beiden Therapieansätze zeigten ähnliche Effekte. Nach neun Jahren fand sich ein vergleichbares Gesamtüberleben von über 80 Prozent in beiden Behandlungsarmen. Die Autoren schlussfolgern, dass entsprechende Patientinnen in Zukunft nicht mit einer Kombinationstherapie belastet werden müssten, und man sich so zudem Kosten sparen könne (Sparano et al. 2018).

Die Kosten für den Test liegen in den USA bei etwa 4000 US-Dollar. Angesichts des Preises und der großen Patientenzahl wurden entsprechende Kosteneffektivitätsanalysen durchgeführt. Und zu diesen gibt es wiederum systematische Übersichtsarbeiten.

Das Ergebnis eines umfassenden Reviews von Wang et al. ist eher ernüchternd. In 18 der 27 identifizierten

Analysen wurden Parameter, die üblicherweise in eine Entscheidung über eine Chemotherapie einbezogen werden, wie Tumorgroße, Differenzierungsgrad etc. nicht in der Modellierung berücksichtigt. Die meisten Studien überschätzten die Vorteile des Tests. Generell fielen die industriegesponserten Studien eher positiv aus. Alle fünf Studien, nach denen der Test Geld einspart, waren industriegesponsert. Die beiden Analysen hingegen, die ein Kosteneffektivitätsverhältnis von über 50 000 US-Dollar pro QALY berechneten, waren nicht industriegesponsert (Wang et al. 2018). Dies wirft Fragen auf hinsichtlich der Aussagekraft von Studien, die belegen sollen, dass Präzisionsmedizin im Gesundheitswesen „Milliarden einsparen“ kann.

4. Versorgungsrahmen

4.1 Kenntnis der Ärzte

Doch wie sieht es mit dem Versorgungsrahmen aus? Können die Ärzte überhaupt mithelfen, das Versprechen einzulösen? Und sind die Patienten und Versicherte überhaupt an einem solchen Versprechen interessiert?

Dem medizinischen Laien kann sich die Frage stellen, ob Ärzte in Deutschland den Überblick behalten über die zunehmende Zahl genetischer Varianten und immer weiter verzweigter Therapiealgorithmen. Erste Erkenntnisse liefern die Daten des CRISP-Registers (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients), nach denen Ärzte immer häufiger eine entsprechende Diagnostik anfordern (Redaktion Deutsches Ärzteblatt 2019).

Die Anforderung oder Durchführung eines Tests bedeutet jedoch erfahrungsgemäß noch nicht, dass dies auch therapeutische Konsequenzen nach sich zieht und am besten noch sinnvolle. Und selbst bei fachkundiger Interpretation und Umsetzung der Ergebnisse kann ein Versprechen im Sinne von „erfolgreiche Präzisionsmedizin für alle Krebspatienten“ nicht erfüllt werden. Dazu der Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Carsten Bokemeyer: „Würde man unselektiv bei jedem Krebspatienten eine molekulare Tumordiagnostik durchführen, würden Pathologen etwa bei jedem Vierten eine sinnvolle molekulare Aberration finden. Bei der Hälfte dieser Patienten gäbe es ein entsprechendes Medikament, das wiederum

aber nur bei etwa jedem Zweiten wirken würde“ (Redaktion Deutsches Ärzteblatt 2019). Diese Einschätzung wird durch die Zahlen einer US-amerikanischen Untersuchung untermauert. In einer prospektiven Analyse des MD Anderson Cancer Center in Houston wurden Patienten einer genomischen Untersuchung von Hotspot-Mutationen unterzogen. Sechs Monate nach der Sequenzierung erhielten die behandelnden Ärzte Fragebögen für diejenigen Patienten, die eine genetische Veränderung zeigten, und wurden zur Relevanz und den Konsequenzen für die Therapie befragt. Parallel wurden diese Fragen auch Genomexperten des Zentrums gestellt.

250 von 288 Fragebögen wurden ausgefüllt (87 Prozent Rücklaufquote). Die Ärzte sahen bei 168 von 250 Patienten (67 Prozent) eine relevante genetische Veränderung, was deutlich unter den Angaben des Expertenteams lag (98 Prozent). 71 Prozent der Ärzte besaßen für diese Patienten Kenntnis von einer Genotyp-angepassten Therapie. 40 Prozent dieser Ärzte wandten sie auch an. Bei etwa 46 Prozent der Patienten, bei denen Ärzte Veränderungen als nicht relevant ansahen, sah jedoch das Expertenteam eine durchaus relevante genetische Änderung. Allerdings waren viele von diesen aufgrund fehlender Studien bzw. Therapien nur theoretisch relevant.

Lediglich ein Drittel der Patienten mit angepasster Therapie erhielt zugelassene zielgerichtete Therapien. 58 Prozent wurden in Studien eingeschleust und sechs Prozent off-label therapiert (Brusco et al. 2018).

Die Aufnahme in eine Studie war wohl auch einer der wichtigsten Gründe, warum bei etlichen Patienten keine Umstellung der Therapie erfolgte. Sie wollten näher an ihrem Zuhause behandelt werden, oder die Einschlusskriterien passten nicht. Weitere Gründe waren ein schlechter Gesundheitszustand oder die Wahl einer alternativen Therapie. Um bei den Ärzten eine höhere „Relevanz“-Rate zu erzielen, empfehlen die Autoren dringend eine digitale Unterstützung.

In der Praxis würde dies sicherlich die Rekrutierung in Studien zu neuen Medikamenten verbessern. Es wird jedoch deutlich, dass noch eine große Lücke klafft zwischen den diagnostischen und den therapeutischen Möglichkeiten. Es fehlt an zugelassenen Präparaten. Eine breit angewandte Sequenzierung kann damit einer standardmäßigen Behandlung außerhalb der Zulassung Vorschub leisten.

Einstellungen der Patienten

- Kenntnisse über personalisierte Medizin
 - Gering
- Bereitschaft, sich im Krankheitsfall Genanalysen zu unterziehen und zielgerichtete Medikamente zu erhalten
 - Eher hoch
 - Hohe Erwartungen
- Bereitschaft zur Teilnahme in Studien / Testung eines neuen Medikaments
 - Heterogene Studienlage (ca. 10 bis 70 Prozent) – stark abhängig von Studientyp, Betroffenheit, Vergütung
- Bereitschaft zur Sequenzierung des eigenen Genoms
 - Heterogene Studienlage
 - Hürden:
 - Angst vor ungünstigen Befunden
 - Fehlendes Vertrauen in die Validität der Tests
 - Angst vor der Informationsmenge
 - Geringe Erwartungen an Präventions-/Therapiemöglichkeiten bei Befunden
 - Kosten des Tests

Quelle: Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich



Abbildung 3: Die Kenntnisse der Patienten über personalisierte Medizin sind eher gering, ihre Bereitschaft, im Krankheitsfall eine Genanalyse vornehmen zu lassen, hingegen ist in der Regel hoch.

4.2 Nachfragen der Patienten

Doch was erwarten die Patienten und Versicherten von der Präzisionsmedizin? Generell sind die Kenntnisse über die personalisierte Medizin in der Bevölkerung gering. Die Bereitschaft, sich im Krankheitsfall Genanalysen zu unterziehen und zielgerichtete Medikamente zu erhalten, ist jedoch eher hoch, die Erwartungen sind sogar sehr hoch.

Dem gegenüber steht eine heterogene Studienlage über die Bereitschaft, an Studien teilzunehmen oder ein neues Medikament zu testen. Je nach Studientyp, Betroffenheit und Vergütung finden sich in der Literatur Zustimmungsraten zwischen 10 und 70 Prozent. Ähnliches gilt für die Bereitschaft, das eigene Genom sequenzieren zu lassen. Auch hier ist die Studienlage heterogen. Hürden sind die Angst vor ungünstigen Befunden, ein fehlendes Vertrauen in die Validität der Tests, die Angst vor der Informationsmenge, geringe Erwartungen an die Präventions- bzw. Therapiemöglichkeiten bei positiven Befunden und die Kosten des Tests.

Der Krebsinformationsdienst des DKFZ setzt bei den hohen Erwartungen an und versucht, diese ein wenig zu dämpfen. Er weist unter anderem auf die möglichen Nebenwirkungen und den meist experimentellen Charakter

der Therapien hin (Krebsinformationsdienst und Deutsches Krebsforschungszentrum 2018b, 2018a).

Was die Akzeptanz einer Genomsequenzierung anbelangt, sind viele Fragen noch offen. Die Autoren des Think Tanks 2b AHEAD führten 2015 in einem Papier aus, dass es „hochwahrscheinlich“ sei, dass „die Menschen ihre persönlichen Daten und Nutzungsdaten für eine solche alltägliche Analyse und Prognostik freigeben“. Und weiter: „Die Annahme, dass Bürger ihre Daten nicht freigeben wollen, stammt aus den 80er Jahren. Teile der Bevölkerung leben bereits in einer anderen Welt. Sie wollen ihre Daten nicht verheimlichen, sondern freigeben“ (Carl et al. 2015). Die Mitglieder der Expertengruppe zur Präzisionsmedizin bei der Bundesärztekammer sehen die Weitergabe medizinischer Daten differenzierter. Sie haben sich ähnlich wie die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2003) oder der Deutsche Ethikrat (Deutscher Ethikrat 2017) in einem Positionspapier mit Biobanken aus verschiedenen Perspektiven auseinandergesetzt. Wichtige Schlussfolgerungen sind, dass es immer einer Einwilligung für die Nutzung der Daten bedarf. Dies gelte auch für eine Probeentnahme im Krankheitsfall. Ohne Einwilligung könne sie nicht für wissenschaftliche Zwecke weiterverwendet werden.

Der Patient könne entscheiden, ob er bei krankheitsrelevanten Befunden eine Information wünsche oder auch nicht. Für die persönliche Nutzung im Krankheitsfall seien Rückstellungen vorzunehmen. Das heißt, nicht die gesamte Probe dürfe für Forschungszwecke verwendet werden. Und natürlich sei eine Anonymisierung oder Pseudonymisierung Voraussetzung (Bundesärztekammer 2017).

Mit Blick auf die Sequenzierung des gesamten Genoms sind damit zwei Szenarien denkbar:

- Entweder entwickelt sich der bisher eher an Regionen oder Bevölkerungsgruppen geknüpfte Hype um Gentests weiter und erreicht breite Bevölkerungsschichten weltweit. Die Menschen begrüßen es, wenn ihre Krankenkassen den Test bezahlen. So geschehen in Pennsylvania. Geisinger Health will dort eine halbe Million seiner 3,3 Millionen Versicherten den 1000 US-Dollar teuren Test bezahlen. Die Kosten trägt die Pharmafirma Regeneron und bekommt im Gegenzug dafür auch die Daten (Trivedi 2017).
- Oder aber es wird ein ganz anderer Weg eingeschlagen, zu dem ein Harvard Professor und Kollegen gerade Impulse geben: Der Versicherte wird sich des Werts seines

Genoms für die Industrie bewusst, sieht sich als Eigentümer seines Genoms und verkauft Informationen darüber gezielt weiter, was gerade für Menschen mit seltenen Erkrankungen ggf. lukrativ sein kann (Harris 2018).

Viele Fragen zur Patientenhaltung sind also noch offen, und werden durch die weltweite Diskussion um Datenschutz und -missbrauch in den kommenden Jahren weiter geprägt werden.

5. Fazit

Wie ist also die eingangs gestellte Frage zu beantworten: „Präzisionstherapie für jeden Krebspatienten – realistisches Versprechen oder unrealistisches Ziel?“ Für die stratifizierte Medizin gilt ein klares Jein: Ja, denn sie wird bezahlt und wird auch weiterhin bezahlt werden. Auch wenn die Preise hoch sind. Nein, denn in bestimmten Indikationen und für bestimmte Aberrationen existieren noch keine zugelassenen Medikamente. Für die Präzisionsmedizin der Zukunft gibt es noch viele Fragezeichen. Sie steckt noch in den Kinderschuhen. Neben der Frage der Datensicherheit gibt es viele Hürden:

Evidenzpool: Hier stehen wir noch ganz in den Anfängen. Wir kennen zwar bereits viele Zusammenhänge, wissen aber noch wenig über deren Relevanz und die Interaktionen mit anderen potentiellen Einflussfaktoren. Unklar ist auch, ob eine Institution und wenn ja welche mittelfristig einen Pool mit all der verfügbaren Evidenz zur Verfügung stellt, oder ob – in Abhängigkeit von den Kosten und dem verfügbaren Budget – unterschiedliche und ggf. mehrere Datenbanken gleichzeitig mit dem Rechner des Arztes verbunden werden.

Paradigmenwechsel in der Zulassung: Brauchen wir künftig keine Zulassung mehr? Geben Programme Therapieempfehlungen, die auch Off-label-Therapien vorschlagen und vielleicht Dokumentationsbögen direkt mitliefern? Wollen wir tatsächlich eine Verlagerung der Arzneimittelversorgung hin zu experimentellen Therapien? Akzeptieren wir sie nur als Ultima Ratio oder auch in der Routineversorgung? Welchen Anteil an „experimenteller Versorgung“ in der täglichen Praxis würden wir tolerieren?

Ärztlicher Ermessensspielraum: Wie viel Autonomie soll und darf der Arzt aufgeben? In Zeiten exponentiell stei-

gender Evidenzmengen geben systematische Reviews und Leitlinien dem Arzt Hilfestellung. Hinzu kommt die ärztliche persönliche Erfahrung. Wird der Arzt der Zukunft die Verantwortung an die Programme abgeben?

Die Patienten und Versicherten selbst sind vermutlich das kleinste Problem. Sie gehen mit – sei es, weil sie Chancen für eine gute Behandlung sehen oder weil keine Alternative zur Verfügung steht. Darüber hinaus kennen sie bereits Unter-, Über- und Fehlversorgung. Und diese Probleme wird die Präzisionsmedizin nicht beheben.

E-Mail-Kontakt: info@dietrich.healthcare

Literatur

- Bohlen, F. (2016): Digital Health – der Weg in ein neues Zeitalter der Medizin | Hauptstadtkongress-Blog. Online verfügbar unter <https://hauptstadtkongress-blog.de/digital-health-der-weg-in-ein-neues-zeitalter-der-medicin/#more-679>, zuletzt geprüft am 27.05.2019.
- Brusco, Lauren L.; Wathoo, Chetna; Mills Shaw, Kenna R.; Holla, Vijaykumar R.; Bailey, Ann M.; Johnson, Amber M. et al. (2018): Physician interpretation of genomic test results and treatment selection. In: *Cancer* 124 (5), S. 966–972. DOI: 10.1002/cncr.31112.
- Buclin, Thierry (2019): Die Individualisierung und Personalisierung der Präzisionsmedizin. In: *Swiss Medical Forum* (19 (1-2)), S. 18–20.
- Bundesärztekammer (2017): Medizinische, ethische und rechtliche Aspekte von Biobanken. In: *Deutsches Ärzteblatt*. Online verfügbar unter https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/WB/Biobanken.pdf, zuletzt geprüft am 27.05.2019.
- Buniello, A.; MacArthur, J. A.L.; Cerezo, M.; Harris, L. W.; Hayhurst, J.; Malanzone, C. et al. (2019): The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. In: *Nucleic Acids Research* (Vol. 47), D1005-D1012.
- Carl, Michael; Ambacher, Nicole; Knapp, Daniel (2015): Trendstudie Personalisierte Medizin der Zukunft. Online verfügbar unter https://www.apobank.de/content/dam/g8008-0/ueber_uns/news/trendstudie-personalisierte-medicin-der-zukunft.pdf, zuletzt geprüft am 17.04.2019.
- Clarke, John D.; Cherrington, Nathan J. (2015): Nonalcoholic steatohepatitis in precision medicine: Unraveling the factors that contribute to individual variability. In: *Pharmacology & therapeutics* 151, S. 99–106. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.03.005.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003): Prädiktive genetische Diagnostik. Wissenschaftliche Grundlagen, praktische Umsetzung und soziale Implementierung. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Online verfügbar unter https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2003/praediktive_genetische_diagnostik.pdf, zuletzt geprüft am 05.06.2019.
- Deutsche Welle; Molecular Health (2019): Big Data in der Medizin. Online verfügbar unter <https://www.dw.com/de/big-data-in-der-medicin/av-47738178>, zuletzt geprüft am 05.06.2019.
- Deutscher Ethikrat (2017): Big Data und Gesundheit. Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung: Stellungnahme. Berlin: Deutscher Ethikrat. Online verfügbar unter <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahme-big-data-und-gesundheit.pdf>, zuletzt geprüft am 06.06.2019.
- DKTK (2019): DKTK – Das Deutsche Konsortium für translationale Krebsforschung. Online verfügbar unter <https://dtk.dkfz.de/de/ueber-uns/ueber-dtkk>, zuletzt geprüft am 06.06.2019.

12. Ferryman, Kadija; Pitcan, Mikaela (2019): What is Precision Medicine? - Data&Society. Online verfügbar unter https://datasociety.net/pubs/pm/Dataand-Society_What_Is_Precision_Medicine_Primer_2018.pdf, zuletzt geprüft am 17.04.2019.
13. G-BA (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich) vom 17. November 2017. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3128/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_BAnz.pdf, zuletzt geprüft am 27.04.2019.
14. G-BA (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC)) vom 4. April 2019. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/403/>, zuletzt geprüft am 06.06.2019.
15. GKV-Spitzenverband (2019a): GKV-Arzneimittel-Schnellinformation für Deutschland nach § 84 Abs. 5 SGB V - Januar bis Dezember 2018. Konsolidierte Daten. Ausführlicher Bericht zum Quartalsende. Online verfügbar unter: https://www.gkv-gamsi.de/media/dokumente/gamsi_statistiken/2018/q1_17/Bundesbericht_GAMSi_201803_konsolidiert.pdf, zuletzt geprüft am 18.04.2019.
16. GKV-Spitzenverband (2019b): Hochpreisstrategien in der Onkologie. Online verfügbar unter https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/12/meldungen/12_hochpreisstrategien_onkologie/12_hochpreisstrategien_onkologie.html, zuletzt aktualisiert am 03.04.2019, zuletzt geprüft am 27.04.2019.
17. Harris, Richards (2018): Startup Offers To Sequence Your Genome Free Of Charge, Then Let You Profit From It. Online verfügbar unter <https://www.npr.org/sections/health-shots/2018/11/15/667946213/startup-offers-to-sequence-your-genome-free-of-charge-then-let-you-profit-from-it?t=1556103181620>, zuletzt geprüft am 06.06.2019.
18. Holub, Petr; Swertz, Morris; Reih, Robert; van Enckevort, David; Müller, Heimo; Litton, Jan-Eric (2016): BBMRI-ERIC Directory: 515 Biobanks with Over 60 Million Biological Samples. In: Biopreservation and biobanking 14 (6), S. 559–562. DOI: 10.1089/bio.2016.0088.
19. Krebsinformationsdienst; Deutsches Krebsforschungszentrum (2018a): Informationsblatt: Tumor-Genomsequenzierung. Online verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-tumor-genomsequenzierung.pdf>, zuletzt geprüft am 27.05.2019.
20. Krebsinformationsdienst; Deutsches Krebsforschungszentrum (2018b): Informationsblatt: Zielgerichtete Krebstherapien. Online verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-zielgerichtete-krebstherapien.pdf>, zuletzt geprüft am 27.05.2019.
21. Lissat, Andrej (2018): Präzisionsmedizin bei Tumorerkrankungen im Kindesalter. IV-Vertrag Charité /TK/KKH. Online verfügbar unter <https://www.observer-mis.de/data/exchange/DESCRIPTION/TK-Forum-Versorgung-2018-Prasentation-Dr-Andrej-Lissat.pdf>, zuletzt geprüft am 05.06.2019.
22. Madner, Martina (2018): Präzisionsmedizin: Hype oder Wundermittel? - Wiener Zeitung Online. Online verfügbar unter <https://www.wienerzeitung.at/nachrichten/politik/oesterreich/1003568-Prasenzisionsmedizin-Hype-oder-Wundermittel.html>, zuletzt geprüft am 27.05.2019.
23. MedMix (2017): Forschungsprojekt zur Präzisionsmedizin - MedMix. Online verfügbar unter <https://www.medmix.at/forschungsprojekt-zur-praesenzisionsmedizin/>, zuletzt geprüft am 06.06.2019.
24. NGFN (2010): Nationales Genomforschungsnetz. Zusammenhänge verstehen - Krankheiten besiegen. Online verfügbar unter http://www.ngfn.de/upload/mediapool/NGFNpt_Brosch_C3_BCre_web_Doppelseiten_webseite.pdf, zuletzt geprüft am 06.06.2019.
25. Petrosino, Joseph F. (2018): The microbiome in precision medicine: the way forward. In: Genome medicine 10 (1), S. 12. DOI: 10.1186/s13073-018-0525-6.
26. Pharma-Fakten e.V. (2019): Pharma Fakten-Grafik: Krebstherapie im Wandel. Online verfügbar unter <https://www.pharma-fakten.de/news/details/724-krebstherapie-im-wandel/>, zuletzt geprüft am 27.05.2019.
27. Redaktion Deutsches Ärzteblatt (2019): Molekulardiagnostik: Sinnvoll nur für jeden zehnten. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/100373/Molekulardiagnostik-Sinnvoll-nur-fuer-jeden-zehnten-Krebspatienten>, zuletzt geprüft am 27.05.2019.
28. Ritchie, Marylyn D. (2012): The success of pharmacogenomics in moving genetic association studies from bench to bedside: study design and implementation of precision medicine in the post-GWAS era. In: Human genetics 131 (10), S. 1615–1626. DOI: 10.1007/s00439-012-1221-z.
29. Roche Pharma AG (2018): Personalisierte Medizin – Motor der Krebstherapie. Lorenz IT-Dienstleistungen Ltd. & Co. KG. Online verfügbar unter <https://www.roche.de/about/stories/personalisierte-medizin-fmi.html>, zuletzt geprüft am 27.05.2019.
30. Sparano, Joseph A.; Gray, Robert J.; Della Makower, F.; Pritchard, Kathleen I.; Albain, Kathy S.; Hayes, Daniel F. et al. (2018): Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. In: The New England journal of medicine 379 (2), S. 111–121. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710.
31. Trivedi, Bijal P. (2017): Is health care ready for routine DNA screening? A massive new trial will find out. Science. Online verfügbar unter <https://www.sciencemag.org/news/2017/10/health-care-ready-routine-dna-screening-massive-new-trial-will-find-out>, zuletzt aktualisiert am 26.10.2017, zuletzt geprüft am 06.06.2019.
32. Wang, Shi-Yi; Dang, Weixiong; Richman, Ilana; Mougalian, Sarah S.; Evans, Suzanne B.; Gross, Cary P. (2018): Cost-Effectiveness Analyses of the 21-Gene Assay in Breast Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal. American Society of Clinical Oncology. Online verfügbar unter <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.76.5941>, zuletzt aktualisiert am 16.04.2018, zuletzt geprüft am 17.04.2019.

PROF. DR. EVA SUSANNE DIETRICH



Frau Prof. Dietrich hat in Heidelberg Pharmazie studiert und wurde 1999 an der Universität Tübingen promoviert. An der Universität de Barcelona erwarb sie den International Master of Health Technology Assessment and Management. 2018 gründete sie das Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen in Bonn/Lörrach und leitet es seitdem. Von 2009 bis 2017 war sie CEO der HealthEcon AG in Basel. Zuvor baute sie von 2006 bis 2009 das Wissenschaftliche Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG) in Hamburg auf, leitete sieben Jahre die Abteilung Arzneimittel bei der KBV und war stellvertretendes Mitglied im Beschlussgremium des G-BA, Mitglied der Unterausschüsse Arzneimittel und Verfahrensordnung des G-BA sowie Mitglied der Expertengruppe Off-Label-Use von Arzneimitteln des Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. Der Schwerpunkt ihrer akademischen Tätigkeit liegt am Lehrstuhl „Klinische Pharmazie“ der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, wo sie seit 2000 in der Lehre tätig ist und Anfang 2012 zur Honorarprofessorin ernannt wurde.

