

Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren

Das Forschungskonzept ist plausibel, der Patientennutzen bisher begrenzt

VON DR. FLORIAN STAECK

Der Nutzen der sogenannten individualisierten Medizin wird angesichts der bislang vorwiegend enttäuschenden Umsetzung von Forschungsergebnissen kritisch beurteilt. Weil sich das Potenzial der biomarker-basierten, stratifizierenden Forschung gegenwärtig nicht abschließend klären lässt, sind einerseits Nutzenbewertungen, die unabhängig vom Hersteller organisiert sind, und andererseits qualitativ hochwertige klinische Studien wichtige Voraussetzungen, um Patienten vor Scheininnovationen oder unzureichend validierten Diagnosetests zu schützen. „Wir stehen am Beginn eines Beginns“: Diese Auffassung vertrat der überwiegende Teil der Teilnehmer beim 7. Frankfurter Forum am 19./20. Oktober 2012 in Fulda.

Dabei setzte sich das Forum mit einem breiten Spektrum an Themen auseinander, das von der Schwerpunktsetzung in der Forschung bis hin zu angemessenen Versorgungsstrukturen im Gesundheitssystem reichte. Deutlich wurde im Rahmen der Vorträge und Diskussionen, dass es sich bei der individualisierten Medizin um ein im Grundsatz plausibles Forschungskonzept handelt. Angesichts der bislang nur begrenzt erfolgreichen Entwicklung von Biomarkern und neuen zielgerichteten Wirkstoffen (sogenannte Targeted Therapy) wurde aber die Frage gestellt, ob die großen Forschungsressourcen, die Industrie und öffentliche Hand in diesem Feld investieren, richtig eingesetzt sind.

Verwiesen wurde beispielsweise darauf, dass Hersteller parallel die klinische Forschung mit traditionellen Zytostatika stark zurückgefahren hätten – obwohl es sich um Wirkstoffklassen handele, die bei einzelnen soliden Tumoren eine tatsächliche Heilung von Patienten ermöglicht habe. Angemerkt wurde mit Besorgnis, dass aus der präklinischen Forschung nur fünf Prozent der Krebsmedika-

mente den Markt erreichen und schließlich eine Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erhielten.

Skeptisch kommentiert wurde das Design vieler klinischer Studien gerade in der Onkologie. Dort setze sich immer stärker ein sogenanntes adaptives Studiendesign durch. Dabei werden während der Laufzeit der Studie Daten gesammelt und das Design laufend angepasst. Das wurde als „Irrweg“ kritisiert, da man auf diese Weise kleine und unpräzise Studien erhalte. Dass dieser Trend von Ethikkommissionen forciert werde, sei ein besonders bedauerlicher Umstand. Zudem basierten die Ergebnisse sehr vieler dieser einarmigen Studien, bei denen nur der Arm mit positivem Marker weiter untersucht wird, auf Surrogatendpunkten. Teilnehmer des Forums betonten ausdrücklich, klinische Tests im Rahmen biomarker-basierter Untersuchungen müssten denselben Standards der evidenzbasierten Medizin genügen wie andere Studien auch. Forderungen nach der Legitimierung alternativer statistischer Methoden oder Studiendesigns für die individualisierte Medizin seien ohne ausreichende Belege aus prospektiven klinischen Studien.

Gleichzeitig stiegen die Kosten für Arzneimittelstudien immer weiter, da die Bildung einer wachsenden Zahl von Patienten-Subgruppen auch das Screening von immer mehr Studienteilnehmern erfordere. Genannt wurden Kosten von bis zu zwei Milliarden US-Dollar für die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs – eine Zahl, die jedoch von Forumsteilnehmern in Zweifel gezogen wurde. Verwiesen wurde weiterhin darauf, dass mehr als die Hälfte der in der Onkologie neu zugelassenen Substanzen Orphan drugs seien, bei denen generell ein Zusatznutzen vom Gesetzgeber unterstellt wird. Diese Annahme sei angesichts der schlech-

ten Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung fragwürdig.

Nach der Zulassung könnten Ärzte ihre Patienten überwiegend selbst dann nicht angemessen beraten, wenn sie sich Mühe gäben, den Überblick über den Forschungsstand zu behalten. Angesichts einer unzulänglichen Datenlage gerade bei Orphan drugs sollte die European Medicines Agency (EMA) von den Herstellern verstärkt Post-Zulassungs-Studien fordern, verlangten Teilnehmer. In den USA habe die FDA in Einzelfällen bereits Sanktionen gegen Hersteller ausgesprochen, weil die angeforderten Studien bei der Zulassung mit Auflagen („conditional approval“) mitunter noch Jahre später nicht vom Hersteller vorgelegt worden sind, wurde berichtet.

Insgesamt sei die zielgerichtete Krebstherapie von wenigen Ausnahmen abgesehen – etwa bei bestimmten Formen des Mamma-Karzinoms und gastrointestinalen Stroma-Tumoren sowie dem Sonderfall der chronischen myeloischen Leukämie – noch Utopie, Patienten würden wie bisher nach dem Verfahren von „Trial and Error“ behandelt, hieß es. Teilnehmer des Forums forderten daher strukturelle Änderungen als Voraussetzung für qualitativ bessere klinische Studien. Genannt wurde unter anderem ein Register für klinische Studien mit Biomarkern sowie ein flächendeckendes Krebsregister. Gefordert wurden des Weiteren verbindliche Qualitätsstandards, die eine Marker-Bestimmung mit größerer Sicherheit als bisher ermöglichen. Verwiesen wurde beispielsweise darauf, dass Pathologie-Institute unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Fixierung von Gewebeproben praktizieren – was Konsequenzen für die Validität der Testergebnisse habe.

Angesichts dieser Ausgangslage debattierte das Frankfurter Forum breit, welche Konsequenzen und Forderungen

gen für Politik, Selbstverwaltung und Leistungserbringer zu ziehen sind. Deutlich wurde in der Plenumsdebatte, dass angemessene Versorgungsstrukturen und -prozesse für den verantwortlichen Einsatz von zielgerichteten medikamentösen Therapien auf verschiedenen Ebenen erst noch geschaffen werden müssen:

- **Politik:** Die öffentliche Hand fördert die individualisierte Medizin im Rahmen von Forschungsförderprogrammen. Angesichts der bisher eher bescheidenen Therapiefortschritte müsse gefragt werden, ob Steuergeld nicht in andere, stärker versorgungsrelevante Felder investiert werden sollte. Strukturvorgaben der Politik seien auch nötig, damit akademische Institutionen besser mit der Industrie zusammenarbeiten können. Auch die Bildung von klinischen Zentren, in denen neue Therapien erprobt werden, müsse von der Politik flankiert werden.
- **GKV-Spitzenverband und Gemeinsamer Bundesausschuss:** Forumsteilnehmer zeigten sich überzeugt, die Auseinandersetzung mit der individualisierten Medizin werde derzeit insbesondere über das Für und Wider neuer diagnostischer Verfahren geführt. Erinnert wurde dabei an die gesetzliche Vorgabe im Sozialgesetzbuch V, wonach die Versorgung nicht nur ausreichend und wirtschaftlich, sondern auch zweckmäßig zu sein habe. Eine zentrale Rolle falle dabei dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu, der den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin zu ermitteln habe. Entscheidend sei dabei, ob ein neues Verfahren zu einer messbaren Besse-

rung bei patientenrelevanten Endpunkten führe. Erschwert werde die Bewertung durch Studiendesigns, die nicht auch die jeweilige konventionelle Therapie abbilden. So sei beispielsweise bei Patientinnen mit Brustkrebs nicht der Krankheitsverlauf in prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien geprüft worden, die mit Hilfe einer genexpressions-basierenden Diagnostik auf eine Chemotherapie verzichtet haben. Zum Beispiel werde mittels des Oncotype-DX-Brustkrebstests die Ausprägung und Aktivität einer Gruppe von 21 Genen aus der Tumorprobe einer Patientin untersucht. Mittels eines Risikoscores, der retrospektiv aus umfangreichen Proben aus Tumordatenbanken entwickelt wurde, liefert der Test eine prognostische und prädiktive Aussage über das weitere therapeutische Procedere bei bestimmten Formen des Mammakarzinoms. Im Ergebnis würden der GKV-Spitzenverband und der G-BA mit einer Studienrealität konfrontiert, die ihre drängenden Fragen nach einem optimalen Evidenzlevel nicht hinreichend abbilden, wurde angemerkt.

- **Gesetzliche Krankenkassen:** Plenumsteilnehmer mahnten, angesichts der vielfach ausbleibenden Forschungserfolge dürfe kein „falsches Mitleid“ mit der pharmazeutischen Industrie entstehen. Schließlich wollten die Nachfrager und Zahler auch wissen, ob eine Neuentwicklung zusätzlichen Patientennutzen stiftet. Sie wollten dagegen keine Forschungs- und Entwicklungsleistung finanzieren. Zahlen sollten Kassen nur für Neuentwicklungen, die Patienten einen Zusatznutzen bieten, und zwar in einer Höhe, die mit dem Ausmaß des Zusatznutzens korreliert. Kritisch wurde kommentiert, dass einzelne Krankenkassen immer wieder Leistungen finanzieren, obwohl der GKV-Spitzenverband eine ablehnende Empfehlung ausgesprochen hat. Dieses Verhalten zeige einen fragwürdigen Auswuchs des Wettbewerbs in der GKV. Denn über die Evidenz einer Intervention, so mahnten Teilnehmer, könne nicht im Wettbewerb entschieden werden. Als positiv für Krankenkassen und Hersteller wurde dagegen die neue Erprobungsregel in Paragraph 137e SGB V gewertet. Danach kann der G-BA auf Antrag oder aus eigenem Ermessen eine Erprobung starten, wenn angenommen werden kann, dass ein neues Diagnose- oder Therapieverfahren Vorteile bietet, die aber noch nicht ausreichend

belegt sind. Dieses Instrument stelle eine sinnvolle Alternative zu Entweder-Oder-Entscheidungen dar, stellten Forumsteilnehmer fest.

- **Ärzte in Klinik und Praxis:** Auf dem Weg in eine stratifizierende Medizin zeichnet sich bereits jetzt in klaren Konturen ab, dass valide Erkenntnisse vorliegen, die belegen, dass von einer Therapie nur noch Subgruppen von Patienten profitieren – andere aber nicht. Die derzeitigen Honorierungssysteme für Spezialambulanzen am Krankenhaus und in der niedergelassenen Versorgungspraxis sind darauf nicht vorbereitet, da beispielsweise in der Onkologie eine Praxis wirtschaftlich nur überleben kann, wenn therapiert wird. Das die Behandlungsstrategie festlegende Patientengespräch mit negativem Biomarkerergebnis – also der Verzicht auf eine unsinnig gewordene Therapie, ist im EBM nicht abgebildet. Die Diskussion im Forum hat klar gemacht, dass „desaströse“ Vergütungsanreize beseitigt werden müssen, wenn die neuen Erkenntnisse über eine Biomarker-gestützte Therapieentscheidung im Versorgungsalltag relevant werden.
- **Pharmazeutische Industrie:** Planungssicherheit für die forschende Industrie wurde angesichts der hohen Kosten für klinische Studien als eine wichtige Voraussetzung für mehr Forschungseffizienz angesehen. So wollten die Unternehmen gerne im voraus die Nutzendimensionen und das Ausmaß des geforderten Zusatznutzens kennen, um sich im Studiendesign darauf einstellen zu können, hieß es. Angesichts der grundsätzlichen Kritik am Fokus der pharmazeutischen Unternehmen auf biomarker-basierter Forschung wurde nicht zum ersten Mal industrieseitig der Wunsch geäußert, dass die Gesellschaft entscheiden solle, ob neue Medikamente erwünscht seien oder nicht.

Die Entwicklung von Biomarkern, so zeigten sich Teilnehmer überzeugt, habe sich bisher primär am technisch Möglichen und finanziell Attraktiven orientiert. Das prospektive Potenzial der stratifizierenden Medizin könne sich aber nur dann entfalten, wenn sich die Forschung auch am tatsächlichen Versorgungsbedarf einer alternden Gesellschaft orientiere. In diesem Zusammenhang wurde an die bisher sehr geringe Zahl von Studien erinnert, in denen Kontrolle bzw. Verbesserung von krankheitsbedingten Sympto-

men (Patient-Reported Outcomes, PRO) ein wesentlicher Faktor gewesen sind. Unverzichtbar sei es angesichts der bisherigen Forschungsergebnisse, die Anforderungen an die Evaluierung und Implementierung biomarker-basierter Therapien zu erhöhen. Dadurch müsse sichergestellt werden, dass nur Interventionen mit einem erwiesenen Zusatznutzen Eingang in die Versorgung finden.

Als wesentlich mit Blick auf die Onkologie erkannten die Forumsteilnehmer zudem, dass die nach wie vor dürftige Erkenntnislage hinsichtlich der biologischen Heterogenität von Tumoren und die überwiegend bescheidenen Therapieerfolge möglichst sachlich und nüchtern einem breiten Publikum kommuniziert werden müssen. Ein Tenor dabei könne sein: Forschende pharmazeutische Unternehmen und behandelnde Ärzte versuchen, bei der Krebstherapie neue Wege zu gehen – doch sie haben noch

nicht einmal den halben Weg geschafft, sondern gerade erst angefangen.

Dieser Beitrag gibt die Auffassung des Autors und des Kuratoriums des Frankfurter Forums wieder.

DISKUSSIONSTEILNEHMER BEIM FRANKFURTER FORUM



Dr. med. Jürgen Bausch
Wolfgang van den Bergh
Dr. med. Diedrich Bühler
Dr. med. Winfried Demary
Dr. med. Hans-Georg Faust
Prof. Dr. med. Ulrich Finke
Prof. Dr. med. Gisela Ch. Fischer
Magda Geldmacher
Dr. med. Jan Geldmacher
Dr. h. c. Jürgen Gohde
Eicke Hovermann
Prof. Dr. jur. Stefan Huster
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred Kaufmann
Claudia Korf
Dr. med. Holger Lange
PD. Dr. med. Stefan Lange
Bernd Laukel
Prof. Dr. med. Wolf Dieter Ludwig

Prof. Dr. med. Dr. phil. Georg Marckmann
Dr. rer. nat. Catharina Maulbecker-Armstrong
Hardy Müller
Dr. med. Axel Munte
Dietmar Preding
Prof. Dr. rer. pol. Herbert Rebscher
Dr. med. Manfred Richter-Reichhelm
Gudrun Schaich-Walch
Dr. med. Hubert Schindler
Dr. phil. Sebastian Schleidgen
Ministerialdirektor a. D. Gerhard Schulte
Dr. med. Nick Schulze-Solce
Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ
Dr. phil. Florian Staeck
Dr. med. Clemens Stoffregen
Dr. med. Ursula Stüwe
Eva Walzik