

Perspektiven der Präzisionstherapie

Stratifizierung, Big Data und KI: Eine Roadmap ist im Gesundheitswesen noch nicht in Sicht

DR. FLORIAN STAECK

Der Einsatz von Big-Data-Anwendungen und Robotern im Gesundheitswesen, die mittels Künstlicher Intelligenz arbeiten, wirft zum einen völlig neue Fragen der Regulierung auf, verschärft zum anderen aber auch bestehende Trends im Gesundheitswesen, so zum Beispiel hinsichtlich der Individualisierung von Risiken. Nötig seien daher Antworten auf politischer und gesellschaftlicher Ebene – beispielsweise im Sinne der Definition klarer Haftungsregeln. Daher bedürfe der Einsatz solcher Systeme immer einer zuvor von Menschen gesteuerten und doppelt blind getesteten Prüfung, mahnten Teilnehmer des 20. Frankfurter Forums, das am 26./27. April 2019 in Fulda unter dem Generaltitel „Big Data-Analysen – neue Perspektiven für Forschung, Diagnostik und Therapie?“ tagte.

Schon heute kommen Roboter in vielen Gebieten der Medizin und der Pflege zum Einsatz. Künftig sei durch selbstlernende Algorithmen ein dramatisch erweitertes Anwendungsspektrum möglich, von der Pathologie über die Dermatologie bis hin zur Radiologie und Onkologie, berichteten Teilnehmer. Doch in der Intensivmedizin könne die Fehlinterpretation von Daten durch einen Algorithmus zum Tod eines Patienten führen, hieß es warnend. Dies gelte zumal dann, wenn durch die Auswertung sehr großer Datenmengen die Bindung an Kausalitätsmuster verlassen wird und Korrelationen an deren Stelle treten. Geregelt werden müssten daher Haftungsaspekte, wer zu belangen sei, wenn durch den Einsatz eines Algorithmus im Rahmen der Therapie ein Patient zu Schaden kommt.

Hinzu komme, dass medizinische Entscheidungen beispielsweise in der Klinik von hoher Unsicherheit geprägt sind und Therapieentscheidungen nicht selten „a-theoretisch“ oder intuitiv erfolgen. Vor diesem Hintergrund sei

es dringend geboten, dass Algorithmen im Hinblick auf ihr Anwendungsspektrum regelmäßig überprüft werden. Gleichwohl stelle sich auch dann die Frage, wer diese „Zertifizierung“ vornimmt – und gegebenenfalls haftet. Denn ein Health Technology Assessment (HTA), wie es aus anderen Kontexten der Gesundheitsökonomie bekannt ist, gebe es bei KI-gesteuerten Anwendungen noch nicht.

Teilnehmer wiesen darauf hin, derzeit fließe über nationale und europäische Institutionen viel Geld in Forschungsprojekte zu KI und Big Data, alleine von Seiten der Europäischen Union seien Fördersummen von 20 Milliarden Euro angekündigt. Der Forschungsrahmen, welche konkreten Ziele damit verfolgt würden, sei indes noch nicht abgesteckt. Damit steige die Gefahr, dass sich diese Entwicklung abkoppele von ethischen Maßstäben und von der Definition klarer Verantwortlichkeiten. Mit der klinischen Versorgung vertraute Teilnehmer berichteten, dass beispielsweise die Mustererkennung von Histologien bereits gut funktioniere. Zur Diskussion wurde indes, ob Ärzte im klinischen Setting auch künftig noch autorisiert sein würden, sich gegen die von Algorithmen errechneten Ergebnisse in ihrer Therapieentscheidung zu wenden.

Ein anderes, ebenfalls weitgehend rechtlich ungeklärtes Feld, sei das Wissen über Risiken einer Erkrankung, die durch Big Data oder Biomarkertests in Erfahrung gebracht werden. Es fehlten aktuell rechtliche Leitplanken dazu, wie die Gesellschaft mit diesem Risikowissen umgehen wolle. Bisher werde das System der Gesetzlichen Krankenversicherung zentral durch den Krankheitsbegriff gesteuert, erinnerten Teilnehmer. Insofern sei weitgehend unregelt, inwieweit für gesetzliche Krankenkassen auch dann eine

Leistungspflicht besteht, wenn Tests lediglich das relative Risiko für einen späteren Krankheitsausbruch erkennen lassen.

Dem wurde entgegengehalten, schon bisher zahlten die gesetzlichen Krankenkassen beispielsweise ihren Versicherten ein cholesterinsenkendes Medikament, obwohl noch keine akute Erkrankung eingetreten ist. Insoweit seien bereits heute Risikokalkulationen Teil des Versorgungssystems in der GKV. Nur müssten die „Cut Offs“ definiert werden, also die Schwellenwerte relativer Risiken, ab denen das Versicherungssystem für eine Leistung einsteht. Doch dies sei eine hochpolitische Frage, die bislang allenfalls in Fachkreisen diskutiert werde. Der Verweis auf Ethikkommissionen, die sich solcher Probleme annehmen könnten, helfe nicht weiter. Denn auch diese Gremien benötigten für ihre Entscheidungspraxis einen Rechtsrahmen, den es aber noch nicht gebe.

Erkennen Versicherte vermehrt den Wert ihrer Daten?

In einer solchen Situation der Unsicherheit werde die unterschiedliche Gesundheitskompetenz der Versicherten ein ausschlaggebender Faktor sein. Patienten mit hoher Health Literacy würden auch unter Rückgriff auf Anbieter im Ausland genetische Tests vornehmen lassen und anschließend die Erstattung der Leistung gegenüber ihrer Krankenkasse einklagen, wurde prognostiziert. Zwei grundsätzliche Reaktionsmuster von Versicherten und Patienten seien zukünftig vorstellbar mit Blick auf die immer häufigere Anwendung von Biomarkertests: Entweder richte sich der Blick der Versicherten primär auf die Frage, ob eine gesetzliche Krankenkasse für die Tests bezahlt. Oder aber die Versicherten erkennen sich als Eigentümer ihres Genoms

und versuchen, den Wert dieser Informationen zu monetarisieren. Letztere Entwicklung ist unter dem Stichwort „Datenspende“ bereits in aktuellen Überlegungen im Bundesgesundheitsministerium präsent.

Insbesondere die ungeklärten Fragen der Kostenübernahme verlangten eine Klärung, da es nicht nur um Fälle gehe, bei denen – beispielsweise wie bei genetischen Dispositionen für Brustkrebs – das Risiko so hoch ist, dass es eine hohe Intuition dafür gibt, dieses Wissen einer bereits eingetretenen Erkrankung gleichzustellen. Doch mit einer solchen Verengung auf Hochrisikogruppen täten sich neue Diskriminierungspotenziale auf. Denn viele genetische Variationen, die durch Tests detektiert werden können, gingen allenfalls mit moderaten Risiken für eine spätere Erkrankung einher. Ob auch in diesen Fällen eine Leistungspflicht der GKV statuiert werden soll, sei bisher weder politisch noch durch Entscheidungen höchster Gerichte geklärt. Insoweit spreche einiges dafür, einen neuen Leistungsfall der „risikoadaptierten Prävention“ in die GKV einzuführen. Allerdings sollte dieser Sonderfall einerseits gesetzlich geregelt, andererseits mit einer Beratungs- und Versorgungsinfrastruktur hinterlegt sein, wurde hervorgehoben.

Die unklaren rechtlichen Rahmenbedingungen treffen auf eine hochdynamische Forschungslandschaft, bei der sich beispielsweise alleine in der Onkologie derzeit rund 800 neue Arzneimittel in der klinischen Prüfung befinden. Allerdings sei Big Data aktuell noch gar nicht in der Praxis der Onkologie angekommen. Denn bislang würden Biomarker genutzt, aber nicht Big Data, um die Therapie zu stratifizieren. Nötig für Big Data sei eine Infrastruktur der Datenerfassung, -speicherung und -auswertung, die derzeit

in Deutschland noch gar nicht existiere, betonten Teilnehmer. Aktuell sei in Deutschland selbst die Auswertung von Krankenakten in Kliniken alles andere als Standard, weil dafür das Personal fehle.

Big Data bedeute die Echtzeitgewinnung von neuen Zusammenhängen aus großen und weitgehend unstrukturierten Daten. Doch 80 Prozent der bisher in Deutschland schon vorhandenen Daten seien weder zugänglich noch interoperabel – und damit nicht – außerhalb des jeweiligen Datenspeichers – nutzbar. In der Onkologie, so das skeptische Fazit einzelner Teilnehmer, fehlten bislang sowohl Algorithmen für den Einsatz von KI als auch die Instrumente, um diese überhaupt zu entwickeln. Dessen ungeachtet habe sich die biomarkerbasierte Präzisionsmedizin längst als neuer Wirtschaftszweig etabliert. Davon zeuge auch eine Vielzahl spezialisierter Hochschulzentren, die in den vergangenen Jahren in diesem Kontext gegründet worden sind.

Diskussion um die Gründe der „Orphanisierung“

Kritisch wurde im Plenum die sogenannte „Orphanisierung“ in der Onkologie kommentiert. Dies verdanke sich insbesondere der Klausel im AMNOG, wonach bei Orphan Drugs der Zusatznutzen bereits in einer gesetzlichen Fiktion unterstellt wird. Als Folge komme mit jeder neuen Indikation ein Jahr Patentschutz mit freier Preisbildung hinzu, bevor dann ein Jahr später ein Erstattungsbetrag greift und ausgabenmindernd wirkt. Dem wurde entgegnet, die Stratifizierung sei ein Ergebnis der dynamischen technologischen Entwicklung. Folge davon seien viele neu erforschte Moleküle, die dann auch in zahlreichen Indikationen untersucht würden. Der Vorwurf des „Life Cycle Managements“ der Hersteller gehe insoweit fehl. Erkennbar sei vielmehr der Trend, dass der Wettbewerb innerhalb einzelner Substanzklassen zunehme, die von mehreren Herstellern zugleich beforscht werden. Der Lebenszyklus eines Medikaments hänge insoweit schon längst nicht mehr allein vom Patent ab, sondern werde auch vom Innovationszyklus gesteuert.

Kontrovers wurde debattiert, wie von Kassen auf die oft unbefriedigende Evidenzlage bei biomarkerbasierten onkologischen Therapien reagiert wird. Es sei ein flächendeckend zu beobachtendes Phänomen, dass Kassen einzelne Produkte und Verfahren ihren Versicherten im Rahmen von Integrationsverträgen anbieten, obwohl der Gemeinsame Bundesausschuss zuvor in seiner Bewertung keinen Zusatznutzen erkennen konnte. Der Vorwurf, es

handele sich primär um Kassenmarketing wurde zurückgewiesen mit dem Argument, die Kassen versuchten, durch diese Verträge vielmehr ungelöste Versorgungsprobleme zu adressieren.

Das GKV-System gehe mit Situationen unklarer Evidenz insgesamt nicht „smart“ genug um, postulierten andere Teilnehmer. Dabei würde es die Option geben, neue Verfahren oder Produkte zunächst in wenigen spezialisierten Zentren mit der Maßgabe strenger Qualitätssicherung und verbindlicher Evaluation zu erproben. Stattdessen würden Kassen bislang auch bei guter Evidenzlage jahrelang zuwarten, beispielsweise weil Daten aus der Versorgungsforschung noch nicht vorliegen. In der Zwischenzeit würden zum Beispiel Frauen unnötig mit einer Chemotherapie belastet, obwohl ein Genexpressionstest vorhanden gewesen wäre, der diese Dilemma-Situation hätte verhindern können. Doch dieser Umstand gehe nicht in die Budget-Impact-Analysen von Kassen ein, urteilten Teilnehmer.

Methodisch gesehen brächten dogmatische Diskussionen, bei denen Daten aus der Versorgungsforschung (Real World Data) mit solchen aus kontrollierten, verblindeten Studien (RCT) verglichen werden, keinen Mehrwert. Besser sei die pragmatische Frage danach, in welcher Situation welche Studienergebnisse hilfreich sein könnten, wurde argumentiert.

Indes sei eine frühen Nutzenbewertung, die auf einem Mix von Daten aus klinischen Studien und Versorgungsdaten fußt, allenfalls bei seltenen Erkrankungen praktikabel, hieß es. Denn aus Registerdaten könne zwar abgeleitet werden, wie gut ein Medikament wirkt und wie verträglich es ist. Doch ließen sich aus Registerdaten keine Erkenntnisse ziehen wie etwa aus einer Head-to-Head-Studie. Hinzu komme, dass es für die Etablierung von Registern bei kleinen Populationen bisher an einer gesicherten Finanzierung fehle. Die staatlich finanzierten Krebsregister gäben kein Vorbild ab, urteilten Teilnehmer. Denn diese Register seien ordnungspolitische Fehlkonstruktionen und noch nicht einmal in der Lage, angesichts datenschutzrechtlicher Bestimmungen die für die gesetzliche Qualitätssicherung erforderlichen Daten abzurufen.

Das GKV-System habe insgesamt noch keinen kohärenten Ansatz entwickelt, wie mit sehr hochpreisigen gentherapeutischen Verfahren regulatorisch künftig umgegangen werden solle, wurde konstatiert. Dies betreffe nicht nur die Onkologie, sondern auch andere Krankheitsbilder, bei denen schon jetzt Verfahren mit Therapiekosten

von über einer Million Euro pro Jahr und Patient absehbar seien. Teilnehmer warfen daher die Frage auf, inwieweit ein veränderter Umgang mit Unsicherheit hinsichtlich der Evidenz neuer Therapien geboten ist.

Politisch festgelegte Schwellenwerte – keine Option

Neue Medikamente würden bei unverändert hohem Medical Need beispielsweise mit Blick auf einzelne Krebsarten dringend benötigt, doch fehlten unmittelbar nach der Zulassung die Daten, um diese Präparate rational einzusetzen. Mithin stelle sich die grundsätzliche Frage, welche Studiendesigns künftig geboten sind. Kosten-Effektivitäts-Studien hülften hier allein nicht weiter – dazu seien auch Aussagen über die Zahlungsbereitschaft des GKV-Systems nötig, mithin also die Definition von Schwellenwerten. Diese Diskussion sei indes in Deutschland zu Recht bislang vermieden worden. Nicht von ungefähr existiere bereits seit Jahren im SGB V das Instrument der Kosten-Nutzen-Bewertung, das jedoch noch nie im Kontext des AMNOG angewendet worden ist. Der Blick beispielsweise nach

Großbritannien lehre, dass die Festlegung von Schwellenwerten politische Ausweichbewegungen nach sich ziehe – Teilnehmer verwiesen als Beleg auf den Cancer Fund. Zudem gingen politisch festgelegte Schwellenwerte immer mit dem Risiko einher, dass einzelne Patientengruppen – angesichts begrenzter Mittel – gegeneinander ausgespielt würden, hieß es.

Andere Teilnehmer stellten die häufig geäußerte These in Frage, das Gesundheitssystem stehe angesichts neuer, hochpreisiger Therapien vor grundsätzlichen Finanzierungsproblemen. Die optimistische Gegenthese lautete, das GKV-System werde finanzierbar bleiben, weil es wirkungsvolle Mechanismen der Steuerung gebe. Jedenfalls sei in den vergangenen Jahren der Anteil der Arzneimittelausgaben an den Gesamtausgaben der GKV weitgehend konstant geblieben.

Eines dieser wirkungsvollen Instrumente sei die frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG. So liege beispielsweise bei Onkologika der Erstattungspreis rund 50 Prozent unter dem Preis im ersten Jahr nach der Zulassung. Das

Fortsetzung nächste Seite

DISKUSSIONSTEILNEHMER BEIM FRANKFURTER FORUM



Wolfgang van den Bergh

Dr. med. Margita Bert

Prof. Dr. med. Helmut Buchner

Prof. Dr. rer. nat. Eva Susanne Dietrich

Prof. Dr. rer. pol. Frank-Ulrich Fricke

Dr. h. c. Jürgen Gohde

Rebecca Gonser

Prof. Dr. jur. Stefan Huster

Dr. med. Regina Klakow-Franck

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Dr. theol. Wolfgang Matz

Prof. Dr. rer. nat. Catharina Maulbecker-Armstrong

Hardy Müller

Dr. med. Erika Ober

Dietmar Preding

Prof. Dr. rer. pol. h. c. Herbert Rebscher

Prof. Dr. med. Stephan Sahn

Gudrun Schaich-Walch

Dr. med. Hubert Schindler

Prof. Dr. med. Stephan Schmitz

Rechtsanwalt Gerhard Schulte

Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ

Dr. med. Thomas Sitte

Dr. phil. Florian Staeck

Oliver Stahl

Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich

Eva Walzik

Michael Weller

Katharina Werner

Prof. Dr. rer. pol. Jürgen Zerth

AMNOG sei insofern Opfer seines eigenen Erfolges, da der Einführungspreis von den Herstellern umso höher angesetzt werde, je „erfolgreicher“ der Verhandlungsprozess aus Sicht des GKV-Spitzenverbands in der Vergangenheit verlaufen ist. Ein weiterer ausgabenbegrenzender Faktor sei der Innovationszyklus von Medikamenten, der „Mondpreise“ verhindere – die jüngere Generation von Hepatitis C-Medikamenten sei dafür ein Beispiel.

Und auch für neue Therapieregime, wie etwa die freie Kombination von Wirkstoffen im Off-label-Bereich, lägen bereits regulatorische Vorschläge auf dem Tisch, erinnerten Teilnehmer. Diese sehen beispielsweise vor, dass bei Überschreitung eines zu definierenden Ausgabengrenzwerts ein

neues verpflichtendes Nutzenbewertungsverfahren durchzuführen ist, an dessen Ende dann ein weiterer Erstattungsbetrag stehen könnte.

Einig waren sich die Teilnehmer des 20. Frankfurter Forums, dass die stratifizierte Medizin ebenso wie Big Data-Anwendungen regulatorische, ethische und ökonomische Herausforderungen nach sich ziehen, auf die es derzeit mehr Fragen als Antworten gibt. Eine „Roadmap“ für den Umgang mit Big Data zeichne sich allenfalls in Umrissen ab.

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

Organisations- und Programmkuratorium des Frankfurter Forums e.V.

Philosophie / Theologie :	Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ, Fachbereich Moralthologie und Ethik, Theologisch-Philosophische Hochschule St. Georgen, Frankfurt
Kassenärztliche Vereinigungen :	Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt Dr. med. Margita Bert, Ehrenvorsitzende KV Hessen, Frankfurt
GKV-Spitzenverband :	Michael Weller, Leiter Stabsbereich Politik, Berlin
Krankenkassen :	Eva Walzik, DAK-Gesundheit - Unternehmen Leben, Leiterin Berliner Büro, Berlin Rebecca Gonser, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg, Referat Hochschulmedizin, Stuttgart
Krankenhaus :	Prof. Dr. med. Ulrich Finke, ehem. Direktor und Chefarzt St. Katharinen-Krankenhaus, Frankfurt, Leiter des Arbeitskreises Medizin und Ethik Rhein-Main des Bistums Limburg
Medizin:	Dr. med. Regina Klakow-Franck, stellv. Vorsitzende Frankfurter Forum e.V., stellvertretende Leiterin des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) :	Claudia Korf, Geschäftsführerin Wirtschaft, Soziales und Verträge, Berlin
Klinische Pharmazie:	Prof. Dr. rer. nat. Eva Susanne Dietrich, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
Patientenverband:	Dr. med. Thomas Sitte, Vorstandsvorsitzender Deutsche Palliativstiftung, Fulda
Politik :	Gudrun Schaich-Walch, Parlamentarische Staatssekretärin a. D., Frankfurt
Ökonomie / Gesundheitsökonomie :	Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich, stellv. Vorsitzender Frankfurter Forum e.V., Lehrstuhl VWL III, insbesondere Finanzwissenschaft, Universität Bayreuth, Prof. Dr. h. c. Herbert Rebscher, Vorsitzender Frankfurter Forum e.V., IGV Research, Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Gyhum-Hesedorf
Gesundheitsmanagement :	Prof. Dr. rer. nat. Catharina Maulbecker-Armstrong, Technische Hochschule Mittelhessen, Fachbereich Gesundheit, Medizinisches Management, Versorgungsforschung Dr. med. Nick Schulze-Solce, Arzt und Apotheker, Bad Homburg
Kommunikation :	Wolfgang van den Bergh, Springer Medizin, Direktor Nachrichten und Politik, Chefredakteur ÄRZTE ZEITUNG, Neu-Isenburg Dr. phil. Florian Staeck, Redakteur Gesundheitspolitik/Gesellschaft, ÄRZTE ZEITUNG, Neu-Isenburg
Projektmanagement :	Dietmar Preding, Geschäftsführer Frankfurter Forum e.V., Hanau
Forschende Pharmaindustrie :	Oliver Stahl, Director Corporate Affairs, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.