



FRANKFURTER FORUM ■ DISKURSE

# Perspektiven der Präzisionsmedizin



Heft 20  
Oktober 2019  
ISSN 2190-7366

FRANKFURTER FORUM  
für gesellschafts-  
und gesundheitspolitische  
Grundsatzfragen e.V.



## Diskurs-Hefte des Frankfurter Forums – ein Rückblick

- Heft 1: Medizinischer Fortschritt in einer alternden Gesellschaft
- Heft 2: Versorgungskonzepte für eine alternde Gesellschaft
- Heft 3: Priorisierung, Rationierung – begriffliche Abgrenzung
- Heft 4: Priorisierung, Rationierung – Lösungsansätze
- Heft 5: Versorgung in einer alternden Gesellschaft
- Heft 6: Chancen und Risiken individualisierter Medizin
- Heft 7: Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren
- Heft 8: Psychische Erkrankungen – Mythen und Fakten
- Heft 9: Psychische Erkrankungen – Konzepte und Lösungen
- Heft 10: Menschen in ihrer letzten Lebensphase – selbstbestimmt leben, in Würde sterben
- Heft 11: Sterbehilfe – Streit um eine gesetzliche Neuregelung
- Heft 12: Sozialstaatsgebot und Wettbewerbsorientierung
- Heft 13: Preis- und Qualitätsorientierung im Gesundheitssystem
- Heft 14: Lebensqualitäts-Konzepte: Chancen und Grenzen
- Heft 15: Lebensqualität und Versorgung: Messen, wägen, entscheiden
- Heft 16: Digitales Gesundheitswesen: Chancen, Nutzen, Risiken
- Heft 17: Digitales Gesundheitswesen: Konzepte und Praxisbeispiele
- Heft 18: Demenz und Depressionen – was kommt auf uns zu?
- Heft 19: Demenz – neue Ansätze in Forschung, Diagnose und Therapie

# Ziele

Das Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen will zentrale Fragen in der Gesellschafts- und Gesundheitspolitik mit führenden Persönlichkeiten aus Politik, Wissenschaft und Gesellschaft diskutieren und versuchen, darauf Antworten zu geben. Die unterschiedlichen ethischen, medizinischen, ökonomischen, politischen und rechtlichen Standpunkte sollen transparent und publik gemacht werden. Anregungen und Handlungsempfehlungen sollen an die Entscheider in Politik und Gesundheitssystem weitergegeben werden, um so an dessen Weiterentwicklung mitwirken zu können.



Heft 20  
Oktober 2019  
ISSN 2190-7366

**FRANKFURTER FORUM**  
für gesellschafts-  
und gesundheitspolitische  
Grundsatzfragen e.V.

## Inhalt

Präzisionsmedizin, Big Data, KI –  
auf der Suche nach der Versorgung der Zukunft 4

### Perspektiven der Präzisionsmedizin

STEPHAN SAHM

**Robotik, künstliche Intelligenz und medizinische  
Praxis – ethische Aspekte** 6

STEFAN HUSTER

**Das individualisierte Risiko –  
juristische und ethische Aspekte** 14

VOLKER ULRICH

**Fortschritte in der Onkologie – bleibt der  
medizinische Fortschritt finanzierbar?** 20

EVA SUSANNE DIETRICH

**Präzisionstherapie für jeden Krebspatienten –  
realistisches Versprechen oder unrealistisches Ziel?** 32

WOLF-DIETER LUDWIG

**Biomarker-basierte Präzisionsmedizin: Welchen  
Beitrag kann Big Data in der Onkologie leisten?** 44

Stratifizierung, Big Data und KI: Eine Roadmap ist im  
Gesundheitswesen noch nicht in Sicht 54

# Präzisionsmedizin, Big Data, KI – auf der Suche nach der Versorgung der Zukunft

DR. REGINA KLAKOW-FRANCK, PROF. DR. HERBERT REBSCHER, PROF. DR. VOLKER ULRICH



**S**peziell in der Welt der Spiele sind KI-Systeme seit den 1980er Jahren zu erstaunlichen Leistungen fähig: Sie besiegen Schach-Weltmeister und menschliche Poker-Faces. Die Erfolge der ersten KI-Generation blieben jedoch auf eng umgrenzte Aufgabenstellungen auf Basis klarer Regelwerke, wie sie im Schach gelten, begrenzt. Seit den 2000er Jahren wird versucht, eine zweite KI-Generation im Sinne lernender Systeme zu entwickeln.

Das Internet, die sozialen Medien und allgemein die Digitalisierung haben die Entwicklung von KI neu beflügelt. Zwischenzeitlich wurden als zweite KI-Generation Verfahren des maschinellen Lernens entwickelt, die auf Basis großer Mengen historischer Daten Muster extrahieren und anhand von Modellen erlauben, Voraussagen für Empfehlungen, Warnungen oder Entscheidungen zu generieren. Die Zunahme der Rechenleistung hat es ermöglicht, künstliche neuronale Netze zu »Deep Learning« zu erweitern – dies war der Durchbruch in der Bild- und Sprachverarbeitung.

Aktuell forscht man an der dritten Generation von KI-Systemen: Sie sollen abstraktes Expertenwissen nutzen und selber abstrahieren, Ergebnisse erklären, Entscheidung treffen und Erlerntes transferieren können. Bei dieser Entwicklung werden KI und Big Data eine symbiotische Beziehung eingehen und sich gegenseitig verstärken: Je größer das Volumen und die Vielfalt der

Daten und die Geschwindigkeit ihrer Verarbeitung, desto effektiver kann ein KI-System analysieren, lernen und sich weiterentwickeln.

Ganz offensichtlich können die medizinische Forschung und die Patientenversorgung von der Digitalisierung im Allgemeinen und Big Data und KI im Besonderen profitieren. Es geht dabei um das immer differenziertere Erkennen biologischer, genetischer und morphologischer Bedingungen beim individuellen Patienten. Also um eine neue Form des klassischen Paradigmas der Differentialdiagnostik, mit dem Ziel der individuell präziseren Therapie – eben um Präzisionsmedizin.

2013 veröffentlichte das BMBF einen Aktionsplan „Individualisierte Medizin“ entlang der Innovationskette von der biomedizinischen Grundlagenforschung über die Translation bis hin zur wirtschaftlichen Verwertung einschließlich einer Auseinandersetzung mit möglichen gesellschaftlichen Auswirkungen der Individualisierung in der Medizin. Angesichts dieser und anderer Roadmap-Aktivitäten ist es erstaunlich, wie viele bereits vor Jahren gestellte Fragen noch offen sind. Diese müssten jedoch geklärt sein, wenn der Prozess der Überführung von prototypischen Anwendungen aus der Forschung in die Regelversorgung gelingen soll. Nicht zuletzt angesichts von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) haben diese alten offenen Fragen eine neue Dynamik erhalten und machen Antworten und Entscheidungen dringender denn je erforderlich.

*Zu den Herausforderungen zählt die Entwicklung valider Anwendungen mit klinischem Nutzen, aber auch von Methoden und Instrumenten zum Nachweis des Patientennutzens dieser Technologien im Versorgungsalltag.*

*Auch Änderungen der regulatorischen Rahmenbedingungen erscheinen überfällig: Zum einen, weil – angestoßen durch die prädiktive Diagnostik – ein Wandel im Verständnis von Krankheiten in die Richtung von Krankheitsrisiken zu beobachten ist, mit Fragen für die leistungsrechtliche Definition einer „Erkrankung“ bzw. Folgen für die Leistungsansprüche der Versicherten: Beginn leistungsrechtlich betrachtet eine Erkrankung mit der Früherkennung der sie bedingenden Risikofaktoren?*

*Wenn ja, müssten Leistungen, die wie zum Beispiel eine prophylaktische Mastektomie bei nachgewiesener BRCA1/2-Gen-Mutation zur Primärprävention der Erkrankung Brustkrebs dienen, zu Lasten der GKV erbracht werden dürfen. Neben offenen Fragen zur Kostenübernahme und solchen zur Finanzierbarkeit der häufig hochpreisigen neuen Therapieansätze für immer kleinere, substratifizierte Patientenkollektive, betreffen die regulatorischen Änderungsnotwendigkeiten auch Strukturen, Abläufe und Organisationsformen der Leistungserbringung. Ebenfalls sind Fragen zum Arztvorbehalt und im Hinblick auf die Qualifikation und Kompetenz des medizinischen Personals, das künftig zur Zusammenarbeit mit KI-basierten „Kollegen“ erforderlich ist, unbeantwortet.*

*Nach einer Einführung in innovative Versorgungsansätze, die auf dem Einsatz von KI und Big Data basieren, widmete sich die Frühjahrstagung des Frankfurter Forums angesichts der offenen Fragen deshalb erneut Möglichkeiten und Grenzen der „individualisierten Medizin“. Dieser Begriff ist verbrannt und sollte durch „Präzisionsmedizin“ ersetzt werden. Wie vormals die „individualisierte Medizin“ ist „Präzisionsmedizin“ als auf einen Einzelnen ausgerichtete Arzneimitteltherapie zu verstehen. Sie stellt einen wichtigen, aber eben nur einen Baustein eines patientenzentrierten Versorgungskonzepts der Zukunft dar.*

*Nun hat mit Big Data und KI nicht nur die Wissensgenerierung für die Präzisionsmedizin eine neue Dynamik erhalten. Die Digitalisierung des Gesundheitswesens hat heute das Potential, eine immer größere Wissensbasis für jedermann im Versorgungsalltag verfügbar zu machen, und zum Beispiel in Gestalt smarterer, patientenindividueller Versorgungskonzepte umzusetzen. Wenn diese Entwicklung nicht dem freien Markt überlassen, sondern zum Nutzen aller GKV-Versicherten Eingang in die sogenannte Regelversorgung finden soll, müssen allerdings alte Hausaufgaben endlich gemacht werden.*

**Kontakt:**

**Dietmar Preding / Geschäftsstelle Frankfurter Forum e.V.**  
**Mozartstraße 5 / 63452 Hanau**  
**E-Mail: [dp-healthcarerelations@online.de](mailto:dp-healthcarerelations@online.de)**  
**<http://frankfurterforum-diskurse.de>**

# Perspektiven der Präzisionsmedizin

## Robotik, künstliche Intelligenz und medizinische Praxis – ethische Aspekte

PROF. DR. STEPHAN SAHM, SENCKENBERGISCHES INSTITUT FÜR GESCHICHTE UND ETHIK DER MEDIZIN,  
GOETHE-UNIVERSITÄT FRANKFURT



**K**ünstliche Intelligenz (AI) und Robotik stehen an, die Praxis der Medizin zu revolutionieren. Für die Anwendung in der Pflege werden derzeit zahlreiche Robotersysteme getestet. Ebenso eröffnen selbstlernende Algorithmen neuartige Perspektiven für die Präzisionsmedizin etwa bei der Analyse genetischer Informationen. Solche Anwendungen, vornehmlich auch die Verarbeitung und Auswertung von Daten aus nicht für den Gesundheitsbereich erhobenen Informationen, konfrontieren Pflege und Medizin mit neuen ethischen Herausforderungen. Grundsätzlich muss durch Algorithmen gebundene Autonomie von personaler Autonomie unterschieden werden. Diese Anschauung wird nicht in allen Kulturen geteilt. Basierend auf dem Verständnis personaler Autonomie lassen sich Prinzipien für die Entwicklung menschenzentrierter Robotik und AI ableiten. Die Europäische Union unternimmt derzeit Anstrengungen, diese Prinzipien als Voraussetzung der Entwicklung von Robotik und AI zu verankern.

### Einleitung

Kaum ein Thema in der Medizin findet derzeit mehr Aufmerksamkeit, als die Herausforderungen, die sich mit der Entwicklung künstlicher Intelligenz und Robotik verbinden. Soziale Medien und die durch sie gegebenen Möglichkeiten, personenbezogene Daten in bislang nicht gekannter Fülle zu akkumulieren und zu verarbeiten, haben längst eine eigene Wirklichkeit geschaffen. Die damit verbundenen Fragen des Persönlichkeitsschutzes, des Widerspiels von Freiheit und Schutz der Privatsphäre sind seit langem Gegenstand vielfältiger Debatten. Zuletzt wurde dies deutlich im Vorfeld der Entscheidung des europäischen Parlamentes zum Schutz der Urheber, deren Werke auf Plattformen im Internet verbreitet werden.

Bisher nicht absehbare Folgen gilt es in den Blick zu nehmen, wenn künstliche Intelligenz (AI, Artificial Intelligence), durch Algorithmen gesteuerte Maschinen (Insulinpumpen, Automobile etc.) und Roboter in Medizin und Pflege Einzug halten. Unzweifelhaft versprechen Robotik und AI nicht erahnte Erleichterungen in Diagnostik und Therapie. Doch es bestehen auch Befürchtungen. In Literatur, Kunst und Film sind Roboter das Signum einer Technologie, die schließlich den Menschen sich zu unterwerfen droht.

Im Januar 1921 wurde im Nationaltheater in Prag Karel Capeks Drama „Rossum’s Universal Robots“ aufgeführt. Darin produziert eine Manufaktur in industrieller Manier täglich mehrere tausend Maschinenmenschen. In dem Theaterstück werden alle wesentlichen Argumente bereits auf der Bühne thematisiert, die die Debatte auch heute prägen. Da ist die Idee, die Menschen von Fronarbeit durch billige Roboter zu befreien. Am anderen Ende des Spektrums

sind es zwei der Roboter, die sich verlieben und gleichsam zu Menschen mutieren.<sup>1</sup>

Wie im genannten Schauspiel changiert die öffentliche Wahrnehmung zwischen Visionen einer Erleichterung des Lebens durch Anwendung von Robotik und künstlicher Intelligenz bis hin zu Dystopie der Versklavung der Menschheit durch allmächtige, keiner Kontrolle unterworfenen Maschinen. Eine besonnene Reflexion über die ethischen Herausforderungen, die sich bei der Anwendung künstlicher Intelligenz und Robotik in der Medizin stellen, muss Entwicklungen in den Blick nehmen, die mittelfristig als realistisch erscheinen.

### Robotik in Medizin und Pflege

Derzeit wird intensiv an der Entwicklung von Robotern für den Einsatz in Medizin und Pflege gearbeitet.<sup>2</sup> Dies betrifft etwa das Logistik- und Transportwesen (z. B. in Kliniken, Pflegeheimen etc.) und Roboter zur Übernahme von Reinigungstätigkeiten. Dabei handelt es sich nicht allein um Erleichterungen für die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, vielmehr können Risiken vermindert werden beim Umgang mit infektiösen Patienten. So lässt sich vorstellen, dass isolierte Patienten mit lebensgefährlichen Infektionskrankheiten, wie z. B. der Infektion mit dem Ebola-Virus, in Quarantäne von Robotern versorgt werden. Das Spektrum der roboterunterstützten Maßnahmen reicht dabei von der Körperpflege, dem Zureichen von Nahrung und Flüssigkeit bis zur Applikation von Medikamenten.

Telepräsenzroboter sind multifunktionale Roboter, die die Kommunikation mit Patienten in weiter Entfernung ermöglichen und dazu noch in der Lage sind, an den Be-

troffenen Messungen und Verrichtungen vorzunehmen (Blutdruckbestimmung, Medikamentenapplikation, Blutzuckermessungen und anderes mehr). Insbesondere in ländlichen Gebieten und bei absehbarem Mangel an medizinischem Fachpersonal sind solche Roboter wichtige Hilfsmittel. Die Pflege erleichtern helfen Roboter, die beim Anheben der Patienten assistieren, diesen in bestimmten Körperpositionen halten u.a.m..

In unterschiedlicher Kombination können alle diese Arten von Robotern die Therapie unterstützen, etwa wenn Personen mit kognitiver Schwäche durch einen im Haushalt vorhandenen Roboter an die Einnahme von Medikamenten erinnert werden.

Assistenzroboter ersetzen defizitäre Funktionen von Patienten, z. B. mittels technischer Greifarme. Mit Hilfe solcher Roboter können Personen mit einem Funktionsverlust der Gliedmaßen aus einem Regal im Supermarkt die gewünschten Waren greifen. Roboter-Rollstühle eröffnen erhebliche Freiheitsgrade der Mobilität für Menschen mit Behinderung (Treppen steigen). Alle diese Roboter können mit Instrumenten zur Kommunikation kombiniert werden. Über Bildschirme und Mikrofone kann mit überwachten Personen/Einheiten Kontakt aufgenommen werden. Patienten können angesprochen werden, gleichzeitig können sie Mitteilungen versenden.

In der öffentlichen Wahrnehmung haben insbesondere Roboter Beachtung gefunden, die als emotionale Roboter empathische Reaktionen kopieren (vortäuschen?) und entsprechende Reaktionen bei Personen hervorrufen. Paradigmatisch hierfür ist die Roboterpuppe Paro. Beim Berühren gibt sie Geräusche und Laute von sich, sie imponiert wie ein Steiftier. Sie ist in Europa bisher nur wenig verbreitet

in Altenheimen und bei der Betreuung von Patienten mit Demenz. In Japan dagegen wird sie sehr häufig in der Betreuung eingesetzt. Die Akzeptanz emotionaler Roboter wird durch eine vom Shintoismus geprägte Kultur begünstigt (siehe unten).

### Anwendungen künstlicher Intelligenz in der Medizin

Hochkomplexe Computerverfahren ermöglichen es, dass vorgegebene Algorithmen Abgleiche zu Zielwerten vornehmen und ohne zusätzliche Interventionen die Operationen optimieren. Dazu wurden Verfahren entwickelt wie das Natural Language Processing. Dabei werden unstrukturierte Daten prozessiert und auch gleichzeitig erzeugt – ein andauerndes Wechselspiel. Komplexer ist, was als machine learning bezeichnet wird. Dabei handelt es sich um Algorithmen die aus Datenprozessen lernen. Dabei werden rohe Daten, etwa grammatische Regeln und Wortbedeutungen – wie bei einem Übersetzungsprogramm – in Zahlenalgorithmen umgewandelt und Ziellabels vorgegeben.<sup>3</sup>

Aus dem Abgleich mit den Labels errechnen Computer die notwendigen Veränderungen der Parameter. So wird die Erkennung der Zielvorgaben verbessert. Die Computer optimieren ihre Algorithmen, was als „lernen“ bezeichnet wird. Für das machine learning zeichnen sich in der Medizin schon jetzt eine Reihe von Anwendungen ab:

- Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Vorhersage individuellen kardiovaskulären Risikos.
- Erstellung von Suchanfragen im Internet, um etwa eine validierte Informationsquelle für eine medizinische Fragestellung zu identifizieren.
- Medizinische Übersetzungsprogramme
- Auswertungen von Informationen, die in elektronischen

### Mögliche Einsatzfelder des „Machine learning“ in der Medizin

- I: Clinical workflow
- II: Aufzeichnung „Patient–Arzt“
- III: Elektronische Krankenakten-Auswertung
- IV: Analyse genetischer Daten in der Krebsdiagnostik
- V: Auswertung von Gewebsschnitten
- VI: Integration von Informationen aus sozialen Medien in den Diagnoseprozess?

Quelle: Prof. Dr. Stephan Sahn



**Abbildung 1: Die potenziellen Anwendungsfelder von KI in der Medizin sind sehr vielfältig.**

schen Krankenakten enthalten sind, mit dem Ziel, individuelle, d.h. patientenbezogenen Risiken rasch einzuschätzen (und ggf. unmittelbar therapeutische Eingriffe zu veranlassen).

- Aufzeichnung von Arzt-Patienten-Gesprächen und Zusammenfassung der Inhalte und Eintrag in elektronische Krankenakten.
- Erfassung genetischer Daten zur Prognosebestimmung in der Krebstherapie.
- Auswertung von Röntgenbildern.
- Fotoauswertung von Hautveränderungen zur Erfassung kanzeröser Veränderungen.
- Kombinierte Auswertung klinischer Daten und Röntgendaten (von Daten über Beatmungen und Röntgenbilder), um Verschlechterungen, etwa ein Lungenversagen vorherzusagen.

Erste Studien belegen die Effizienz künstlicher Intelligenz beim Auswerten von Gewebsschnitten in der Pathologie und von Hautveränderungen in der Dermatologie. Eine neue Perspektive mit bislang ungeahnten Optionen eröffnet sich durch die Anwendung artifizieller Intelligenz in der Auswertung von Daten aus den sozialen Medien. Aus so gewonnenen Daten lassen sich Assoziationen mit Krankheitsrisiken und Krankheitsverläufen errechnen. Die Analyse von Daten des Verhaltens bei der Nutzung von sozialen Medien erlaubt es, Risikofaktoren von Personen für Suizidalität zu detektieren.<sup>4</sup>

Daten über das Verhalten in sozialen Medien erlauben weitgehende Rückschlüsse. Youyou und Mitarbeiter zeigten, dass die Auswertung von 250 Likes bei Facebook die Prädiktion von Persönlichkeitsmerkmalen mit gleicher Treffsicherheit erlaubt wie die Einschätzung der jeweiligen Ehepartner.<sup>5</sup> Diese Beispiele der Anwendung künstlicher Intelligenz in der Medizin mögen genügen, um die ethischen Probleme zu erkennen, die sich daraus ergeben.<sup>6</sup>

### Personale Autonomie versus durch Algorithmen gebundene Autonomie

Autonomie ist ein wesentliches Kennzeichen der Persönlichkeit. Im philosophischen Sinne bezeichnet Autonomie die Fähigkeit, eigene Ziele zu bestimmen, die Weisen der Verwirklichung abzuwägen, Regeln aufzustellen und Normen zu befolgen oder zu missachten. Diese Fähigkeit setzt ein Selbstverhältnis der Entität voraus, der Autonomie zugesprochen wird. Das Selbstverhältnis umfasst Selbst-



bewusstsein, Wahrnehmung des eigenen Selbst und die Selbstbestimmung. Alle diese Merkmale sind Spezifikationen dessen, was Personalität ausmacht. Personalität impliziert, dass nicht allein kognitive Kompetenzen vorliegen, sie impliziert vielmehr, sich zu Erkenntnissen, Einsichten, Wahrnehmungen etc. verhalten zu können. Nicht allein die Verfolgung von Interessen ist Kennzeichen der Personalität. Personalität kommt dann zum Ausdruck, wenn man sich zu den Interessen verhalten kann.

Ein Gepard, der eine Antilope verfolgt, hat Interessen ebenso wie ein Mensch. Ein Roboter könnte sich aufgrund eines ihm vorgegebenen Algorithmus in gleicher Weise verhalten und vielleicht schneller laufen und die Gazelle rascher erbeuten. In Personalität gegründete Autonomie erweist sich dort, wo man sich zu diesem Interesse verhalten kann, d.h. darauf verzichtet, der Gazelle nachzujagen. Diese grundsätzliche Möglichkeit kennzeichnet Personalität – sie verdeutlicht dies Selbstverhältnis in sich. Wo dies unterstellt werden kann, liegt eine personale Struktur vor. Und nur dort reden wir von Würde. Dies kann allein dem Menschen zugesprochen werden. Wobei es zur Zuerkennung der Würde genügt, Mitglied der Spezies Mensch zu sein.

In der Wissenschaftssprache, viel mehr noch in öffentlichen Debatten, hat sich der Begriff Autonomie aber auch dort durchgesetzt, wo maschinell erstellte Algorithmen Reaktionen von Robotern und Installationen der artifiziellen Intelligenz lenken. Solche Reaktionen können optimiert werden mit den Verfahren des maschinellen Lernens (siehe oben). Doch geht der Begriff der Autonomie hier in dem Sinne fehl, dass ein Innenverhältnis, ein Verhalten zu sich selbst, nicht vorhanden ist. Allerdings können Algorithmen, von deep-learning gesteuerte Reaktionen und physikalische Bewegungen, inklusive sprachliche Äußerungen, menschlichen Verhaltensweisen bis zur Ununterscheidbarkeit nahekomen. Doch ist es unangemessen, dabei von Verhalten zu sprechen. Denn es handelt sich allein um physikalisch bzw. durch Algorithmen gesteuerte Reaktionen. Verhalten setzt ein „In-sich-Verhältnis“, eben Personalität, voraus.

In der wissenschaftlichen Literatur, wie in öffentlichen Debatten wird gleichwohl von maschineller Autonomie gesprochen. Der Begriff hat sich durchgesetzt. Doch dürfen Unterschiede zur personalen Autonomie nicht verwischt werden.

Diese Zusammenhänge sind sehr bedeutsam. So ist es sinnlos, artifizieller Intelligenz Vertrauen zuzusprechen.<sup>7</sup> Gleiches gilt für die Verantwortung für Akte, die von artifi-

zieller Intelligenz verursacht werden. Sie kann nichts verantworten. Verantwortung können nur Personen übernehmen, die die jeweilige Installation geschaffen oder angewendet haben. Diese Unterscheidungen sind wesentlich im Blick auf die mit diesen neuen Technologien verbundenen ethischen Herausforderungen.

An dieser Stelle lohnt es sich, einen Blick auf eine Kultur zu werfen, die nicht in der Weise auf eine Konzeption der Personalität gegründet ist, wie die durch die Begegnung des jüdisch-christlichen und griechischen Denkens geprägte westliche Kultur. Ein Eldorado der Robotik ist Japan. Der Bedarf an Unterstützung in der Pflege ist dort besonders hoch wegen des hohen Anteils an alten Menschen in der Bevölkerung. Wesentlich für die verbreitete Akzeptanz von Robotern in der Pflege dort sind jedoch kulturelle Prägungen. In der Tradition des Shintoismus wird auch der unbelebten Natur eine Seele zugeordnet.

Mehr noch, es gilt als erstrebenswert, die unbelebte Natur zu beleben und ihr in gleicher Weise wie dem organischen Leben zu begegnen. Dies erklärt einige der der abendländischen Kultur und Spiritualität fremden Gebräuche. So gibt es Begräbnisse für unbelebte Gegenstände, wie etwa Puppen oder Messer von berühmten Sushi-Köchen. Für emotionale Roboter wie die schon erwähnte Roboter-Robbe Paro kann ein Geburtszertifikat ausgestellt werden. Als Vater wird der Erfinder dieses emotionalen Roboters eingetragen. Dieser kulturelle Hintergrund erklärt die hohe Akzeptanz von Robotern in der Pflege in Japan.<sup>8</sup>

### Ethische Herausforderungen der Robotik in Pflege und Medizin

Bei der Entwicklung von Robotern für Medizin und Pflege zeichnen sich große Fortschritte ab. Dennoch sind Roboter bislang in der Praxis eher selten anzutreffen. Ausnahme sind unterstützende Systeme, die in der Chirurgie bereits regelhaft Anwendung finden.<sup>9</sup> Doch handelt sich dabei eher um ein Instrumentarium, mit dem Operateure mittelbar, d.h. mittels einer mechanisch-technischen Übertragung, Eingriffe lenken. Die Steuerung bleibt in den Händen des Operateurs.

In naher Zukunft ist zu erwarten, dass Roboter in großer Zahl und zur Erledigung vielfältiger Aufgaben Einzug halten werden. Schon jetzt lassen sich ethische Konfliktfelder ausmachen, die es zumindest zu bedenken gilt. Für viele dieser Fragen gibt es noch keine gesellschaftlich akzeptier-

### Ethische Herausforderung der Robotik und der AI in Pflege und Medizin

- I: Autonomie der Maschine vs. Autonomie der Person
- II: Schutz der Privatsphäre
- III: Verlust emotionaler und kommunikativer Praktiken
- IV: Sicherheit/Haftung /Verantwortung
- V: Aufklärung (Täuschung/emotionale Roboter)
- VI: Fairness/Gerechtigkeit bei der Implementation der Technologie

Quelle: Prof. Dr. Stephan Sahn



#### Abbildung 2: Viele Fragen des Einsatzes von Robotik und KI – wie etwa Datenschutz, Sicherheit oder Haftung – sind noch ungeklärt.

ten Lösungen. Auch resultieren daraus vielfältige juristische Fragestellungen, für die bisher ebenso wenig Antworten gefunden wurden.

Wie auch beim Umgang mit künstlicher Intelligenz ist es hilfreich, die Autonomie von Maschinen, die durch Algorithmen gesteuert ist, von der personalen Autonomie zu unterscheiden. Nur personale Autonomie induziert Verantwortung. Von Robotern und ähnlichen Installationen verursachte Fehler und Schäden müssen von denen verantwortet werden, die sie geschaffen und die Algorithmen erzeugt haben. Es ist daher sinnvoll, die Unterscheidung der Autonomien auch sprachlich zu verdeutlichen.

Fragen der Sicherheit in der Robotik, der Haftung und der Verantwortung sind bislang nicht eindeutig geklärt. Es ist unklar, ob die Verantwortung von den Anwendern (Kliniken, Pflegeeinrichtungen, etc.) übernommen werden muss oder von den Herstellern der Produkte, d.h. der Roboter. So ist offen, ob etwa das Konzept der Gefährdungshaftung hier zu erweitern ist. Einige Autoren widersprechen dem.<sup>10</sup>

Viele der oben referierten Einsatzmöglichkeiten von Robotern gehen einher mit dem Transfer höchst privater Daten. Die Sicherheit der Datenübertragung und der Schutz der Privatsphäre sind sicherzustellen. Welche Schwierigkeiten damit verbunden sind, wird in der öffentlichen Sphäre deutlich, wie die jüngsten Skandale um Weitergabe privater Daten zeigen.

Aber auch im engeren Sinne, im Blick auf Gesundheitseinrichtungen, bleibt offen, welcher Personenkreis Zugriff auf die jeweiligen Daten haben soll. Beschränkungen des Zuganges und Zugriffes sind zu definieren (nur unmittelbar Betreuende oder auch Zulieferer“, etwa Laborärzte, ambulante Pflegedienste, Versicherer, alle in der medizinischen Betreuung Beteiligten?). Solche Regelungen sind oft nicht

leicht zu etablieren. Auch ist unklar, ob der Personenkreis, der auf diese Hilfestellungen angewiesen ist, in der Lage sein wird, in authentischer Weise in die Weitergabe von Daten einzuwilligen. Welche Formen des informed consent notwendig sind, ist bisher nicht hinreichend geklärt.

Eine besondere Herausforderung stellt der Umgang mit emotionalen Robotern dar. Sie stehen unter dem Verdacht, durch ihren Einsatz zum Verlust emotionaler und kommunikativer Praktiken zu führen. Es wurde versucht, diesen Fragen auch sozialwissenschaftlich nachzugehen. Lihui und Mitarbeiter haben in einer Metaanalyse positive Effekte des Einsatzes von sozialen Robotern vom Typ etwa des Paro gefunden. Doch sind weitere qualifizierte Studien nötig.<sup>11</sup> Pflegende berichteten in einer Untersuchung über Verbesserungen der Lebensqualität und der kognitiven Fähigkeiten von Pflegebedürftigen. Angstreaktionen nahmen ab, Agitation wurde gemildert.<sup>12</sup> Ein Pflegeroboter als Duschunterstützung hat sich in einer Untersuchung zwar bewährt, wenngleich nur wenige Probanden bei der Studie Berücksichtigung fanden. Die Einrichtung ISupport erlaubt es Personen, im häuslichen Umfeld zu leben und ohne fremde Hilfe Körperpflege zu betreiben.<sup>13</sup>

Allerdings ist die Studienlage zur Robotik in Medizin und Pflege noch unzureichend für eine differenzierte Beurteilung. Eine wesentliche Frage betrifft die Wahrhaftigkeit, insbesondere beim Einsatz emotionaler Roboter. Ähnlich wie bei der Gabe von Placebo-Medikamenten wurde die Forderung aufgestellt, die Betroffenen darüber aufzuklären, dass ihr Gegenüber kein lebendiges Wesen ist. Als ein Prinzip ist zu fordern, dass robotische Simulakren keine wirklichen sozialen Kontakte ersetzen dürfen. Dies verlangt die Achtung der personalen Autonomie.<sup>14</sup>

Wenig beachtet bleiben auch Fragen der Fairness und der Gerechtigkeit. Die Investitionen in Robotik, in Medizin

### Empirische Forschung zum Einsatz von Robotersystemen

- I: ISupport – Dusche von Nutzern positiv bewertet (Klein et al 2018)
- II: III: Roboter Paro hatte nach Einschätzung der Betreuenden überwiegend positive Effekte (pos. emotionales Befinden – aber auch Gegenteil möglich) (Baisch et als 2018)

Quelle: Prof. Dr. Stephan Sahn



#### Abbildung 3: Die Studienlage zur Robotik in Medizin und Pflege ermöglicht noch keine differenzierte Beurteilung.

und Pflege könnten an anderer Stelle zur Verknappung von Ressourcen führen. Es wäre unangemessen, wenn dies zu einer Umverteilung führte, in dem Sinne, dass es hochgerüstete, sehr teure Pflegeheime für gut Betuchte gibt und die Versorgung eines sozial schlechter gestellten Personenkreises darunter litte.

Alle diese Aspekte werden derzeit in der medizinethischen Literatur intensiv diskutiert. Eine neuere Arbeit hat die dabei vorgetragenen Argumente untersucht und kommt zu dem Schluss, dass oftmals gleiche Grundannahmen zu verschiedenen ethischen Schlussfolgerungen führen. Daher ist eine offene Debatte unter Einschluss der Öffentlichkeit dringlich notwendig, um einen menschenwürdigen Einsatz von Robotern in Medizin und Pflege zu gewährleisten.<sup>15</sup>

### Ethische Herausforderungen im Umgang mit künstlicher Intelligenz in der Medizin

In der Öffentlichkeit werden die ethischen Herausforderungen im Blick auf autonome, d.h. allein von Algorithmen gesteuerte Fahrzeuge heftig diskutiert. Auch der Einsatz künstlicher Intelligenz im Militär steht bislang vor ungelösten Herausforderungen. Doch künstliche Intelligenz verspricht auch in der Medizin mit großem Gewinn eingesetzt werden zu können. Daher ist es notwendig, schon jetzt ethische Probleme zu erkennen und Lösungen vorzuschauend zu finden.

Die Europäische Kommission hat dazu eine Reihe von Anstrengungen unternommen. Algorithmen machen vor Grenzen nicht Halt. Es empfiehlt sich daher, europaweit angemessene Lösungen und Regeln aufzustellen. Dies gilt insbesondere in Abgrenzungen von anderen Weltregionen. Die großen, in Amerika lokalisierten Unternehmen, wie Amazon, Google, Microsoft, Facebook, müssen derzeit als Monopolisten angesehen werden. Amazon möchte Hospitäler betreiben, über das Steuerungsgerät Alexa könnten Medikamente bestellt werden, Facebook versucht sich in der Erkennung und Prävention des Suizids und Google will Versicherungen mit individuellen Risikoprofilen anbieten. Es ist daher sinnvoll, aus europäischer Perspektive Regeln für den Umgang mit artifizieller Intelligenz in der Medizin zu etablieren.

Die Europäische Kommission hat aktuell dazu auf mehreren Ebenen Vorschläge unterbreitet. Schon im März 2018 hat die European Group on Ethics in Science and New Technologies eine Erklärung zur künstlichen Intelligenz, Robotik

und autonomen Systemen veröffentlicht.<sup>16</sup> Die Gruppe plädiert für ein systematisches öffentliches Engagement und Auseinandersetzungen mit den ethischen Aspekten der künstlichen Intelligenz und der sogenannten autonomen Technologie. Sie hat dafür einen Katalog von Grundsätzen erarbeitet, der bei der Diskussion zu beachten ist.

Die Grundsätze, die sich teilweise überschneiden, stellen Orientierungspunkte für die Entwicklung einer dem Menschen gemäßen künstlichen Intelligenz dar. Zu den Prinzipien und Grundsätzen zählen: Die Würde des Menschen, Autonomie, Verantwortung, Gerechtigkeit, Gleichbehandlung, Solidarität, Demokratie, Rechtsstaatlichkeit und Rechenschaftspflicht, Sicherheit und Schutz und körperliche und geistige Unversehrtheit, Datenschutz sowie Privatsphäre und zuletzt die Nachhaltigkeit. Ziel ist es, schon bei der Entwicklung von Verfahren der künstlichen Intelligenz diese Grundsätze zu beachten.

Im Dezember 2018 hat eine Expertengruppe, ebenfalls von der Europäischen Kommission eingesetzt, den Entwurf einer Leitlinie für eine vertrauenswürdige künstliche Intelligenz (Ethics Guidelines for Trustworthy AI) vorgestellt. Die europäische Öffentlichkeit wurde aufgefordert, dazu Stellung zu nehmen. Im April 2019 wurde diese Richtlinie schließlich verabschiedet.<sup>17</sup> In die Expertengruppe wurden Vertreter aus Industrie und Wissenschaft berufen.

An dem Entwurf der Richtlinie wurde schon bald Kritik geübt. Bereits die Formulierung „vertrauenswürdige künstliche Intelligenz“ erscheint fragwürdig.<sup>18</sup> Denn einem Algorithmus kann man nicht vertrauen, Vertrauen setzt Personalität voraus (siehe oben). Vertrauen kann man den Menschen, die diese Algorithmen entwickelt und eingesetzt haben.

Es ist bemerkenswert, dass just am gleichen Tag als die High Level Expert Group ihre Ergebnisse veröffentlichte, die Europäische Kommission selbst einen Bericht an das Europäische Parlament und den Rat vorstellte, in dem Prinzipien für die Entwicklung einer auf den Menschen zentrierten künstlichen Intelligenz benannt werden. Schon der Titel dieses Dokumentes weist auf feine, aber beachtenswerte Unterschiede hin. Die Kommission legt Wert auf eine humanzentrierte, dem Menschen dienliche künstliche Intelligenz. Auch in diesem Dokument werden eine Reihe von Prinzipien formuliert, die es bei der Entwicklung und Anwendung von Installationen künstlicher Intelligenz zu beachten gilt.<sup>19</sup> Im Einzelnen sind dies folgende Prinzipien. Sie werden hier in englischer Sprache aufgeführt, denn es gibt noch keine offizielle Übersetzung:

- **Human agency and oversight:** Darunter verstehen die Autoren die Orientierung am Wohlbefinden der Nutzer, die Angemessenheit einer Maßnahme und ihre Genauigkeit. Keinesfalls darf artifizielle Intelligenz mit dem Ziel eingesetzt werden, einzelnen Personen Schaden zuzufügen. Daher wird gefordert, dass im Vollzug – bei der Entwicklung, der Überwachung und beim Einsatz – artifizieller Intelligenz eine Kontrolle durch Personen erfolgt (Oversight). Dabei werden in der Literatur die Begriffe human-in-the-loop, human-on-the-loop and human-in-command gebraucht. Gelegentlich sind Algorithmen so komplex, dass selbst die Entwickler aufgrund der Vorgänge des deep learning die Algorithmen nicht länger nachvollziehen können. In einem solchen Fall muss der Einsatz der AI, wenn auf Menschen angewandt, in die Hände menschlicher Entscheider gelegt werden (human-in-command).
- **Robustness:** Alle eingesetzten Methoden und Techniken müssen reliabel sein, resilient gegen Eingriffe von außen. Zusätzlich müssen Sicherheitspläne existieren.
- **Privacy:** Es muss geregelt sein, wer die Kontrolle über die Daten und Zugang zu ihnen hat. Die Integrität der Daten muss sichergestellt sein.
- **Transparency:** Die Transparenz bezieht sich auf die Nachverfolgung, wo und wie Daten erhoben wurden. Schon zu Beginn der Entwicklung eines Algorithmus muss geplant sein, was mit den Ergebnissen überhaupt erklärt werden kann (Explainability). Auch gilt es vorab eine Einschätzung vorzunehmen, welche Rolle und welchen Einfluss die Erhebung der Daten und ihre Verarbeitung auf Institutionen und die betroffenen Personen haben werden.
- **Diversity/Discrimination:** Insbesondere im Gesundheitswesen gilt es, Parteilichkeiten und Voreingenommenheiten zu vermeiden. So lässt es sich leicht denken, dass die Einbeziehung von Informationen aus den sozialen Medien zur Benachteiligung vulnerabler Gruppen führen kann. Solche Effekte müssen von vornerein bedacht werden und Mechanismen zur Vermeidung in Anschlag gebracht werden.
- **Societal and environmental well-being:** Auch gesellschaftliche Effekte der Nutzung von artifizieller Intelligenz im Gesundheitswesen müssen bedacht werden. Fragen der Gerechtigkeit und der Solidarität könnten bei Nutzung artifizieller Intelligenz zu großen Konflikten führen. Auswirkungen des Einsatzes von AI dürfen die

Prinzipien des solidarischen Gesundheitswesens, wie es überall in Europa etabliert ist, nicht gefährden.

- **Accountability:** Es muss die Möglichkeit zum Audit gegeben sein. Es muss stets nachvollziehbar sein, wer eine Installation artifizieller Intelligenz verantwortet und an wen ggf. Ansprüche auf Schadensersatz gerichtet werden können.

Die sieben Kernforderungen der Kommission können als ein Meilenstein betrachtet werden, um Leitlinien auf europäischer Ebene zu entwickeln. In weiteren Verfahren soll die Praktikabilität der Berücksichtigung dieser Anforderungen geprüft werden. Dazu hat die schon vorgenannte Expertengruppe (High-Level Expert Group on Artificial Intelligence – AI-HLEG) eine Vielzahl offener Fragen zur Verfügung gestellt, die den Entwicklern von Installationen künstlicher Intelligenz als Hilfestellung dienen sollen. Rückmeldungen sollen bis 2020 an die Kommission und die Expertengruppe geleitet werden. Es wird dann zu prüfen sein, wieweit die aufgestellten Kernforderungen und Prinzipien sich bewähren.

Unzweifelhaft hat die Kommission in ihrem Bericht Änderungen im Vergleich zur Stellungnahme der High-level Group vorgenommen. Bisher ist nicht geklärt, wie die zwischen den verschiedenen Dokumenten nachweisbaren Differenzen überbrückt werden können. Dies wird genau zu verfolgen, kann aber nicht Gegenstand der Ausführungen hier sein.<sup>20</sup> Es ist dringlich, die ethischen Herausforderungen, die mit der Anwendung von Robotik und künstlicher Intelligenz einhergehen, schon jetzt in den Blick zu nehmen. Unzweifelhaft kann die Beachtung ethischer Prinzipien nur durch ein supranationales Regelwerk sichergestellt werden. Hier kann Europa einen den Prinzipien des europäischen Gedankens angemessenen Weg finden. Der wird trotz des weltweiten wirtschaftsgetriebenen Wettbewerbs Beachtung finden.

E-Mail-Kontakt: Stephan.Sahm@t-online.de

### Literatur

1. Aktuell wurde an die Arbeiten Capeks erinnert, so etwa Wagnerová, A. (2019), Träumen Roboter von der Liebe? In Frankfurter Allgemeine Zeitung, 27.04.2019, Nr. 98 Seite 16.
2. Eine Übersicht über den derzeitigen Stand der Robotik in Medizin und Pflege bei Dietrich, A., Vogel, J., Hagengruber, A., Leidner, D., Schmaus P., Mansfeld N., Klodmann J., Bahls T., Panzirsch M., Suchenwirth L., Albu-Schäffer L., Feinfühliche, interaktive Roboter in Krankenhaus und Pflege: Wo stehen wir und wohin geht die Reise?: Zeitschrift für medizinische Ethik (2018) 64: 307-326;

- sowie Graf B., Klein B.: Robotik in Pflege und Krankenhaus – Einsatzfelder, Produkte und aktuelle Forschungsarbeiten. Zeitschrift für medizinische Ethik (2018) 64: 327-344.
3. Rajkumar, A., Dean, J., Kohane, J.: Frontal in Medicine: Maschine learning in medicine, New England Journal of Medicine (2019). 380: 1347-1358.
  4. Pourmand A., Roberson J., Caggiula A., Monsalve N., Rahimi M., Torres-Llenza V.: Social Media and Suicide: A Review of Technology-Based Epidemiology and Risk Assessment. Telemed J E Health. (2018 Oct) doi: 10.1089/tmj.2018.0203 (e-pub ahead of print).
  5. Youyou W., Kosinski M., Stillwell D.,: Computer-based personality judgments are more accurate than those made by humans. Proc. Natl. Acad Sci (2015) 112: 1036-40.
  6. Terrasse, M., Gorin, M., Sisti, D., Social Media, I helf and Medical Asics. Hastings Center Report 49, Nr. 1 (2019): 24-33.
  7. Vgl. dazu die Kritik von Christoph Markschies an dem Statement der High-Level Expert Group on Artificial Intelligence der Europäischen Kommission. Markschies betont zu Recht, dass man nicht der artifiziellen Intelligenz vertraut, vielmehr den dahinter stehenden Schöpfern der Algorithmen. Der Begriff des Vertrauens gegenüber Einrichtungen und Installationen der artifiziellen Intelligenz ist also ungemessen, siehe Frankfurter Allgemeine Zeitung, Markschies, C., Warum sollte man einem Computer vertrauen?, Frankfurter Allgemeine Zeitung 23.02.2019, Seite 11.
  8. Hiroshi Ishiguro ist einer der profiliertesten Roboter Konstrukteur Japans. Sein Ziel ist es eine human-mschinelle Robotersymbiose herzustellen. Gleichzeitig hält er die organische, lebendige Natur für viel zu fragil. Er will nicht-organisches intelligentes Leben schaffen. Kojiro Honda hat sehr ausführlich den kulturellen Hintergrund erläutert, der den anderen Umgang mit Robotik und künstlicher Intelligenz in Japan zu verstehen erleichtert. Honda K. : Use of Robots in Healthcare: the Japanese Experience and the Relevance of Culture (2019) <http://www.academyforlife.va/content/dam/pav/documenti%20pdf/2019/Assemblea2019/TestiRelatoriPubblicati/FT%20Honda.pdf> (zuletzt gesehen 11.5.2015).
  9. So etwa das DaVinci-System. Es wird häufig bei Eingriffen an der Prostata eingesetzt.
  10. Hilgendorf E.: Recht und Ethik in der Pflegerobotik – ein Überblick. Zeitschrift für Ethik in der Medizin. (2018) 46: 373-386.
  11. Lihui P., Moyle W., Jones C., Todorovic, M.: The Effectiveness of Social Robots for Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. The Gerontologist, (2019) 59: e37–e51, <https://doi.org/10.1093/geront/gny046>.
  12. Baisch S., Kolling T., Rühl S., Klein B., Pantel J., Oswald F., Knopf M.: Emotionale Roboter im Pflegekontext. Empirische Analyse des bisherigen Einsatzes und der Wirkungen von Paro und Pleo. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. (2018) 51: 16-24.
  13. Klein, B., Schlömer I.: Ein robotisches Duschsystem. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie (2018) 51: 25-31.
  14. Sparrow R., Sparrow L.: In the hands of machines? The future of aged care. Minds and Machines. (2006) 16: 141-61.
  15. Vandemeulebroucke, T., Dierckx de Casterlé, B. Gastmans C., The use of care robots in aged care: A systematic review of argument-based ethics literature. Archives of Gerontology and Geriatrics (2018): 15-25.
  16. European Group on Ethics in Science and Technologies. (2018). [http://ec.europa.eu/research/ege/pdf/ege\\_ai\\_statement\\_2018.pdf](http://ec.europa.eu/research/ege/pdf/ege_ai_statement_2018.pdf).
  17. High-level expert group on artificial intelligence: Ethics guidelines for trustworthy ai. (2019). [https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/ethics-guidelines-trustworthy-ai?fbclid=IwAR0KB-wl5KBhEgpk5\\_5F2tyahod\\_2cBFGDrAW-Goi5gmjLGpU03Cskcde7A](https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/ethics-guidelines-trustworthy-ai?fbclid=IwAR0KB-wl5KBhEgpk5_5F2tyahod_2cBFGDrAW-Goi5gmjLGpU03Cskcde7A).
  18. Siehe Markschies, Anmerkung 7.
  19. European Commission. Communication from the commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. (2019) Building trust in human-centric artificial intelligence. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/communication-building-trust-human-centric-artificial-intelligence>.
  20. Siehe dazu Gillen, E. „EU-Kommission korrigiert die Ethikleitlinien für eine vertrauenswürdige KI“. Frankfurter Allgemeine Zeitung 24.04.2019, Seite 13.

PROF. DR. MED. STEPHAN SAHM



*lehrt Medizinethik am Senckenbergischen Institut für Geschichte und Ethik der Medizin der Universität Frankfurt. Er ist Chefarzt der Medizinischen Klinik I des Offenbacher Ketteler Krankenhauses mit den Schwerpunkten Magen-Darm-/Tumorerkrankungen und Palliativmedizin. Er ist zudem Leiter des Offenbacher DarmCentrums. Nach einem Studium der Medizin und Philosophie habilitierte er sich im Fach Ethik der Medizin. Forschungsschwerpunkte sind die Medizin am Lebensende, ethische Probleme neuer Technologien in der Medizin und die Transplantationsmedizin. Stephan Sahm war mehrfach als Experte zu Anhörungen des Deutschen Bundestages geladen und publiziert regelmäßig zu Fragen der Medizinethik in akademischen Zeitschriften und im Feuilleton der „Frankfurter Allgemeinen Zeitung“.*



# Perspektiven der Präzisionstherapie

## Das individualisierte Risiko – juristische und ethische Aspekte

PROF. DR. STEFAN HUSTER, JURISTISCHE FAKULTÄT DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM



**Z**u den zahlreichen Auswirkungen, die die Digitalisierung und Big Data auf das System der Gesundheitsversorgung haben, gehört es auch, dass wir zunehmend präzisere Informationen über individuelle Gesundheitsrisiken erhalten. Diese Individualisierung des Risikos lässt zum einen die Abgrenzung von Krankheit und Gesundheit brüchig werden, so dass sich die Frage stellt, ob und inwieweit die Versorgungssysteme auch präventive Leistungen zur Verhinderung des Risikoeintritts gewährleisten müssen. Zum anderen wird befürchtet, dass die Erkenntnisse über individuelle Risikoprofile das Modell der Krankenversicherung und ihren solidarischen Charakter gefährden.

### Einleitung

Zu den ethischen und rechtlichen Fragen, die die Digitalisierung und die sich aus ihr ergebenden Datenmengen aufwerfen, existiert inzwischen eine Fülle von Stellungnahmen. Dabei ist – so „disruptiv“ diese Entwicklungen auch sein mögen – aus einer normativen Perspektive nicht immer klar, ob sie völlig neue Probleme aufwerfen oder nicht vielmehr Fragen, die sich schon immer gestellt haben, lediglich verschärfen. Zudem wirken sich Digitalisierung und Big Data auf alle Lebensbereiche aus; dies gilt auch für das System der gesundheitlichen Versorgung, dass in einer Vielzahl von Hinsichten betroffen ist – von der elektronischen Patientenakte über zahlreiche weitere eHealth-Anwendungen bis hin zur Frage, welche Bedeutung Big Data für medizinische Forschung und Therapie entwickeln kann.

Angesichts dieser mannigfaltigen und unterschiedlichen Sach- und Regelungsbereiche ist es durchaus fraglich, ob eine – nun häufig eingeforderte – „Ethik der Digitalisierung“ ein sinnvolles Projekt ist. Vielfach hat man den Eindruck, dass deren Fragen allein dadurch zusammengehalten werden, dass es immer um den Umgang mit Daten geht. Dies spräche dann aber eher für eine sehr viel konkreter auf diesen Querschnittsaspekt bezogene „Datenethik“, wie sie sich jetzt auch in der vom Bundesministerium des Inneren gegründeten Datenethikkommission institutionalisiert hat.

Im Folgenden soll eine spezifische Folge von Big Data betrachtet werden, nämlich die Möglichkeit der Individualisierung von Risiken. Dabei wird diskutiert, welche Auswirkungen diese Entwicklung auf das System der Gesundheitsversorgung hat.

### Das individualisierte Risiko

Die Digitalisierung und die durch sie eröffneten Möglichkeiten der Erhebung und Verarbeitung ungeheurer Datenmengen stellen in ungeahnter Weise Informationen über den Einzelnen zur Verfügung und führen in diesem Sinne zur Verstärkung eines Trends, der moderne Gesellschaften schon immer prägte, nämlich der Individualisierung. Soziologen haben insofern bereits von einer „Hyperindividualisierung“ gesprochen, die die Digitalisierung mit sich bringe.<sup>1</sup>

Für die Medizin ist diese Entwicklung insbesondere deshalb von Bedeutung, weil sie sehr viel präzisere, auf das Individuum oder zumindest Patientensubgruppen ausgerichtete Diagnose- und Therapieverfahren eröffnen könnte; die Diskussion über eine personalisierte, individualisierte oder auch nur stratifizierende Präzisionsmedizin nimmt diese Entwicklung auf.<sup>2</sup> Dies bietet große Chancen, stellt aber das Versorgungssystem auch vor Herausforderungen, wenn sich diese Individualisierung auch auf die Erhebung von Erkrankungsrisiken bezieht: Lässt sich dieses individualisierte Erkrankungsrisiko dann noch sinnvoll von der Krankheit selbst abgrenzen? Und bedrohen die Kenntnisse über Erkrankungsrisiken nicht ein Versicherungssystem, dessen Struktur davon abhängig ist, dass die individuellen Risiken grundsätzlich nicht bekannt sind?

### Erkrankungsrisiko als Krankheit?

Kollektive Systeme der medizinischen Versorgung sind typischerweise auf die Behandlung von Krankheiten bezogen. So heißt die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) nicht nur bezeichnenderweise „Kranken“-Versicherung, sondern

bestimmt in ihrem zentralen Paragraphen 27 SGB V auch: „Versicherte haben Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern.“

Die Begriffe der Krankheit und der Krankenbehandlung haben damit eine zentrale Steuerungsfunktion für das System. Präventive Leistungen, die den Eintritt einer Krankheit verhindern, können dagegen in der GKV nur beansprucht werden, wenn sie ausdrücklich gesetzlich vorgesehen sind; angesichts der Vielzahl von Faktoren, die für Gesundheit und Krankheit verantwortlich sind, wäre ein Generalanspruch auf Präventionsmaßnahmen auch sinnlos.

Was eine Krankheit ist, hat der Gesetzgeber nie ausdrücklich definiert, um dem medizinischen Fortschritt nicht im Wege zu stehen. Die Rechtsprechung hat einen zweigliedrigen Krankheitsbegriff entwickelt, nach dem es sich bei einer Krankheit um einen „regelwidrigen Körper- (oder Geistes-) Zustand“ handelt, „dessen Eintritt die Notwendigkeit einer Heilbehandlung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hat“. Die „Regelwidrigkeit“ wird dabei als „Ab-

### Erkrankungsrisiko als Krankheit?

Besteht eine Leistungspflicht für präventive Maßnahmen bei Hochrisikofällen? – drei mögliche Antworten:

- (1) nein, weil (noch) nicht krank
- (2) ja, obwohl (noch) nicht krank
- (3) ja, weil (schon) krank

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster



**Abbildung 1: Die Begriffe der Krankheit und der Krankenbehandlung haben zentrale Steuerungsfunktion für das GKV-System.**

weichung von der durch das Leitbild des gesunden Menschen geprägten Norm“ verstanden, die wiederum einen Zustand bezeichnet, der „dem Einzelnen die Ausübung der körperlichen Funktionen ermöglicht“. Die für das Vorliegen einer Krankheit erforderliche Normabweichung oder Regelwidrigkeit setzt daher in der Regel eine körperliche Funktionsbeeinträchtigung voraus.

Big Data ermöglicht nun aber zunehmend Erkenntnisse über individuelle Erkrankungsrisiken aufgrund der Identifikation pathogener Mutationen und nicht-genetischer Faktoren. Eine körperliche Funktionsbeeinträchtigung liegt aber auch bei einem gesteigerten Risiko noch nicht vor: Ein Erkrankungsrisiko ist eben noch keine Krankheit. Trotzdem kann sich die Frage nach der Leistungspflicht des Versorgungssystems stellen, soweit – bisher selten genug – auf die Kenntnis eines (stark) erhöhten Erkrankungsrisikos mit präventiven Maßnahmen reagiert werden kann, die den Erkrankungseintritt verhindern.

### Das Beispiel der prophylaktischen Mastektomie

Eine derartige Konstellation ist nun durch den Fall der Schauspielerin Angelina Jolie bekannt geworden, die sich bekanntlich angesichts ihres stark erhöhten Risikos, an Brustkrebs zu erkranken, zu einer prophylaktischen Mastektomie entschlossen und diesen Schritt öffentlich gemacht hat. Für ein Versorgungssystem wie die GKV stellt sich nun die Frage, ob sie zur Finanzierung einer derartigen präventiven Maßnahme verpflichtet ist.<sup>3</sup>

Ein derartiger Fall ist nun in Deutschland erstmals gerichtlich ausgetragen worden anlässlich des Leistungsbegehrens einer hessischen Beamtin, der als Trägerin des BRCA2-Hochrisikogens und einer familiären Vorbelastung eine ca. 80-prozentige Wahrscheinlichkeit attestiert wurde, an Brustkrebs zu erkranken. Potenziell leistungs verpflichtet war hier das Land Hessen als Träger der beamtenrechtlichen Beihilfe, so dass der Rechtsstreit vor den Verwaltungsgerichten landete; die Grundproblematik lässt sich aber auf die GKV übertragen.

Grundsätzlich lassen sich hier drei Positionen vertreten:

1. Eine Leistungspflicht besteht nicht, weil die Betroffene (noch) nicht krank ist.
2. Eine Leistungspflicht besteht, obgleich die Betroffene (noch) nicht krank ist.
3. Eine Leistungspflicht besteht, weil die Betroffene bereits krank ist.

Tatsächlich sind in dem hessischen Fall alle drei Positionen vertreten worden: Das Land Hessen verweigerte die Finanzierung der prophylaktischen Mastektomie mit der Begründung, dass die Betroffene (noch) nicht krank sei (Position 1). Auf deren Klage entschied das VG Darmstadt in erster Instanz, dass mangels körperlicher Funktionsbeeinträchtigung zwar noch keine Krankheit vorliege, aber sich ein Leistungsanspruch aus der beamtenrechtlichen Fürsorgepflicht des Dienstherrn (Art. 33 Abs. 5 GG) ergebe, wenn „der absehbare Erfolg einer Maßnahme von existenzieller Bedeutung ist“ und ihre Versagung „dem Gebot gleichmäßiger Fürsorgegewährung zuwiderläuft“ (Position 2).<sup>4</sup> Auf Berufung des Landes wurde dieses Ergebnis vom VGH Kassel bestätigt, die Begründung aber ausgewechselt: Unter Berücksichtigung der beamtenrechtlichen Fürsorgepflicht liege hier bereits eine Krankheit vor; das Erfordernis einer Funktionsbeeinträchtigung trete jedenfalls bei „Maßnahmen mit existenzieller Bedeutung“ zurück (Position 3).<sup>5</sup>

Die dagegen erhobene Revision des Landes hat dann zu einer höchstrichterlichen Entscheidung des Bundesverwaltungsgerichts (BVerwG) geführt, die aber viele Fragen offenlässt. Das BVerwG hat sich im Grundsatz der Position 3 angeschlossen:<sup>6</sup> Eine Krankheit im beihilferechtlichen Sinne könne (ausnahmsweise) bereits vorliegen, wenn die auf Tatsachen gestützte konkrete Gefahr einer schwerwiegenden Gesundheitsschädigung besteht und die schädigenden Folgen, die im Falle des Ausbruchs der Krankheit eintreten, so schwer sind, dass die Behandlungsbedürftigkeit bereits vor Realisierung der Gefahr zu bejahen ist, weil der betreffenden Person bei wertender Gesamtbetrachtung nicht

### Höchststrichterliches Urteil lässt Fragen offen

#### Grundsätze des Urteils des BVerwG vom 28.9.2017:

Eine Krankheit im beihilferechtlichen Sinne kann (ausnahmsweise) vorliegen, wenn die auf Tatsachen gestützte konkrete Gefahr einer schwerwiegenden Gesundheitsschädigung besteht und die schädigenden Folgen, die im Falle des Ausbruchs der Krankheit eintreten, so schwer sind, dass die Behandlungsbedürftigkeit bereits vor Realisierung der Gefahr zu bejahen ist, weil der betreffenden Person bei wertender Gesamtbetrachtung nicht zuzumuten ist, dem Geschehen seinen Lauf zu lassen und sich auf die Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen zu beschränken.

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster



**Abbildung 2: Das Bundesverwaltungsgericht hat in seinem Urteil Kriterien für eine Risikobewertung formuliert.**



zuzumuten ist, dem Geschehen seinen Lauf zu lassen und sich auf die Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen zu beschränken.

Bei der nun maßgeblich unter Zumutbarkeitsgesichtspunkten vorzunehmenden Risikobewertung sei zum einen das individuelle Risiko, innerhalb eines überschaubaren Zeitraums zu erkranken, zu berücksichtigen; in diesem Zusammenhang sei auch zu beachten, ob die Brustkrebserkrankungen von Familienmitgliedern einer bestimmten Altersspanne zuzuordnen sind und in welchem Altersabstand sich die betreffende Person befindet, wobei angesichts der potenziellen Lebensbedrohlichkeit einer Brustkrebserkrankung ggf. ein angemessener Sicherheitsabstand einzustellen ist. Zum anderen sei zu prüfen, ob Früherkennungsmaßnahmen vorhanden sind, die hinreichend sensitiv sind, um bei festgestellter Brustkrebserkrankung gute Heilungschancen zu bieten. Denn dem Erkrankungsrisiko kommt umso eher Krankheitswert zu, je zeitnäher nach den Verhältnissen des Einzelfalls die Erkrankung selbst zu erwarten ist oder je weniger sensitiv Früherkennungsmaßnahmen bzw. je geringer oder weniger verlässlich die Heilungschancen einzuschätzen sind.

Wie es nun mit dem Leistungsanspruch der konkreten Klägerin aussah, konnte das BVerwG nicht entscheiden, weil die Vorinstanzen die verlangte Risikobewertung anhand dieser Grundsätze nicht vorgenommen hatten; der Fall wurde daher zurückverwiesen. Zu einer weiteren gerichtlichen Klärung kam es dann aber nicht mehr, weil sich die Klägerin mit dem Land Hessen bezüglich der Kostenerstattung schließlich doch einigte; dem Vernehmen nach hat das Land den überwiegenden Teil der Kosten der prophylaktischen Mastektomie übernommen.

### Ein eigener Leistungsfall der risikoadaptierten Prävention?

Was kann man aus diesem Fall lernen? Zunächst besteht eine starke Intuition, dass Gesundheitsversorgungssysteme – sei es die GKV, die Beihilfe oder die Private Krankenversicherung – in Hochrisikofällen zur Gewährleistung präventiver Maßnahmen verpflichtet sein können, auch wenn man sich mit der Behauptung schwertut, dass hier bereits eine Krankheit vorliegt – denn wenn etwa allein ein genetisch erhöhtes Erkrankungsrisiko zum Krankheitsbegriff führte, wären wir alle schon immer krank, weil jeder derartige Risiken mit sich trägt. Ferner zeigt der Fall, dass hier nicht

## Wer entscheidet über Leistungspflicht und -ansprüche?

### Die Alternative zu Einzelfallentscheidungen:

Eigener Leistungsfall der „risikoadaptierten Prävention“ mit

- (1) grundsätzlicher Festlegung im Gesetz
- (2) Konkretisierung in untergesetzlichen Normen  
Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss  
auch Regelung der Beratungs- und Versorgungsinfrastruktur



Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster

### Abbildung 3: Für das Verfahren einer Risikobewertung sind zwei unterschiedliche Gestaltungsoptionen denkbar.

mehr der Krankheitsbegriff die Leistungspflicht steuert, sondern recht vage Zumutbarkeitskriterien. Damit stellt sich schließlich die Frage, wer in welchem Verfahren diese Zumutbarkeits- und Risikobewertung vornehmen und damit über Leistungspflichten und -ansprüche entscheiden soll.

Auf diese zentrale Frage gibt es im Grundsatz zwei mögliche Antworten. Man kann diese Entscheidung den Kostenträgern und Gerichten im Einzelfall anhand einer wertenden Auslegung des Krankheitsbegriffs überlassen, der einer erweiternden Interpretation im Sinne der Betroffenen sicherlich zugänglich ist.<sup>7</sup> Allerdings führt diese Herangehensweise zu zwei Problemen. Zum einen ist es schwierig, auf diesem Wege eine Rechtssicherheit für die Betroffenen zu erreichen. Blickt man etwa auf die vom BVerwG entwickelten Kriterien, so wimmelt es dort von unbestimmten Rechtsbegriffen („wertende Gesamtbetrachtung“, „überschaubarer Zeitraum“, „angemessener Sicherheitsabstand“, „hinreichend sensitiv“, „gute Heilungschancen“, „schwerwiegende Gesundheitsschädigung“, „nicht zuzumuten“), auf deren Grundlage es kaum möglich ist, vorab einzuschätzen, ob ein bestimmtes Erkrankungsrisiko bereits „ausreicht“, um eine Leistungspflicht zu begründen.

So folgt nun aus dem Umstand, dass der hessische Fall des Brustkrebserkrankungsrisikos nicht durchentschieden wurde, die missliche Konsequenz, dass für alle Frauen in einer ähnlichen Situation nach wie vor unklar ist, ob und unter welchen Voraussetzungen sie einen Leistungsanspruch haben. Zum anderen führt die juristische Konstruktion einer „ausnahmsweisen“ Gleichstellung von Erkrankungsrisiko und Krankheit zu einer Verengung der Leistungspflicht auf Hochrisikofälle. Dies mag im Ergebnis durchaus vernünftig

sein, setzt aber unreflektiert voraus, dass bei Risiken von nicht 80 Prozent, sondern etwa 50, 40 oder 30 Prozent keine Einstandspflicht des Versorgungssystems besteht; zudem bleibt völlig offen, wo hier die Grenze verlaufen soll. Und im Bereich des Brustkrebs werden gerade andauernd derartige moderate Risikogene entdeckt, deren Trägerinnen nicht immer damit einverstanden sein werden, dass sie keinen Leistungsanspruch besitzen.

Man wird daher überlegen müssen, ob die GKV auf Dauer nicht einen eigenen Leistungsfall der risikoadaptierten Prävention benötigt.<sup>8</sup> Dieser Anspruch könnte im Grundsatz gesetzlich verankert und für die einzelnen Erkrankungsrisiken und präventiven Maßnahmen untergesetzlich – etwa durch Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses – konkretisiert werden; dabei wäre dann auch die Versorgungs- und Beratungsinfrastruktur zu regeln. Wenn uns Big Data immer wieder neue Erkenntnisse über Erkrankungsrisiken präsentieren wird und zunehmend auch präventive Maßnahmen entwickelt werden, ist der Weg über einzelfallbezogene Zumutbarkeitsentscheidungen jedenfalls auf Dauer der Problemlage nicht mehr angemessen.

### Entsolidarisierung durch Individualisierung?

Die Digitalisierung erlaubt in einem zuvor nicht gekannten Ausmaß die Erhebung von Daten über individuelle Gesundheitsrisiken und auch das gesundheitsbezogene Verhalten. Dies hat die Befürchtung nach sich gezogen,

### Risiko für Entsolidarisierung?

#### Voraussetzungen für verhaltensbezogene finanzielle Anreize

- Kostenersparnis muss plausibel sein
- Verhalten muss kontrollierbar sein
- Verhalten muss – auch unter Berücksichtigung sozialer Umstände – frei wählbar sein
- Verteilungseffekt: von Einsparungen müssen auch die nicht finanziell Geförderten/Datenverweigerer profitieren - vgl. § 65a SGB V: „Die Aufwendungen für Maßnahmen (...) müssen mittelfristig aus Einsparungen und Effizienzsteigerungen, die durch diese Maßnahmen erzielt werden, finanziert werden.“

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster



**Abbildung 4: Verhaltensbezogene finanzielle Anreize in der GKV müssten mehreren Kriterien genügen.**

dass diese Entwicklung solidarische Krankenversicherungssysteme in ihrer Grundstruktur bedrohen könnte. Zum einen wird insoweit darauf verwiesen, dass die naheliegende „Belohnung“ gesundheitsförderlichen und die „Bestrafung“ gesundheitsriskanten Verhaltens durch finanzielle Anreize (Boni, Beitragsermäßigungen oder -zuschläge) zu einer Besserstellung guter Risiken führen und das Solidarprinzip aushöhlen könne.

Zum anderen wird sogar befürchtet, dass die Kenntnis individueller Risiken das Versicherungsprinzip als solches unterminiere: Versichern könne man schließlich nur unbekannte Risiken. Im Kern sind das wiederum bekannte Probleme, die unter den Stichworten der „genetischen Diskriminierung“ und des Verhältnisses von Solidarität und Eigenverantwortung bzw. Selbstverschulden (vgl. Paragraph 52 SGB V) schon immer diskutiert worden sind.<sup>9</sup> Es ist aber nicht zu bestreiten, dass etwa die Möglichkeit der Erhebung von Daten durch Gesundheits-Apps und Wearables die Steuerungs- und Kontrollmöglichkeiten erheblich erhöht und die Problematik damit verschärft hat.

Ist es aber tatsächlich eine Bedrohung des solidarischen Charakters eines Versicherungssystems, wenn gesundheitsbewusstes Verhalten mit einem finanziellen Anreiz versehen wird, wenn und soweit dies die finanziellen Ressourcen des Versorgungssystems schont? Zunächst muss man konstatieren, dass das die deutsche GKV prägende Solidaritätsverständnis – dass nämlich (sowohl unverschuldete wie eigenverantwortlich eingegangene) individuelle Gesundheitsrisiken finanziell folgenlos bleiben müssen – recht weitreichend und nicht selbstverständlich ist.

Aber selbst wenn man sich diesem Verständnis anschließt, ist eine Belohnung gesundheitsförderlichen Verhaltens auf den ersten Blick unproblematisch, solange niemand dadurch Nachteile erleidet. Dies ist der Fall, wenn durch die verhaltensbezogene Gesunderhaltung tatsächlich Kosten im Versorgungssystem eingespart werden, aus denen ein entsprechender finanzieller Anreiz refinanziert werden kann: Die Effizienz des Systems wird dann gesteigert, ohne dass diejenigen, die ihre Daten nicht zur Verfügung stellen oder ihr Verhalten nicht verändern wollen, dadurch finanzielle Nachteile haben.

Eine derartige Logik liegt auch der Bonus-Regelung des Paragraphen 65a SGB V zugrunde, wenn es in dessen Absatz 3 heißt, dass die Boni sich „mittelfristig aus Einsparungen und Effizienzsteigerungen, die durch diese Maßnahmen erzielt werden, finanziert werden“ müssen. Dass mit den

verhaltensbezogenen Boni in Zeiten des Kassenwettbewerbs oft genug auch schlichte Marketinginteressen verfolgt werden oder die unterstützten Maßnahmen weder qualitätsgesichert sind noch sich ihre Refinanzierbarkeit darlegen lässt, steht dabei auf einem anderen Blatt. Auch muss sichergestellt sein, dass die erhobenen Daten hinreichend valide sind; Boni, die an Bewegungsprofile der Versicherten anknüpfen, ohne dass sichergestellt werden könnte, dass die datenerhebenden Geräte tatsächlich von dem jeweiligen Versicherten getragen werden, haben die Kassenaufsichten zu Recht beanstandet.

Gerät aber nicht vielleicht das gesamte Versicherungssystem in eine Schiefelage, wenn wir immer mehr über individuelle Erkrankungsrisiken wissen? Für die GKV ist die Lösung grundsätzlich einfach: Hier können wir politisch entscheiden, dass das System risikoindifferente ist und bleibt. Die Frage stellt sich allerdings, ob die Digitalisierung nicht zu einem kulturellen Wandel in dem Sinne führt, dass die Solidaritätsbereitschaft sinkt, je mehr Menschen – angetrieben auch von der technischen Faszination – sich selbst vermessen und ihr Verhalten an ihrem jeweiligen Risiko ausrichten: Es ist nicht auszuschließen, dass die „Selbstoptimierer“ irgendwann die Lust verlieren werden, die Versorgungskosten auch für diejenigen zu tragen, die sich der Selbstvermessung verweigern oder jedenfalls daraus keine Konsequenzen für ihr gesundheitsbezogenes Verhalten ziehen, obwohl es ihnen die Digitalisierung doch so (scheinbar) einfach macht, sich risikoadäquat zu verhalten.

Bisher ist das aber alles wohl noch Zukunftsmusik. Beobachtet man die Lage in der privaten Krankenversicherung, die grundsätzlich die Möglichkeit hätte, risiko-bezogene Tarife einzuführen, stellt man fest, dass diese Entwicklung nicht recht in Gang kommt. Es scheint eben nicht so einfach zu sein, Tarife zu konstruieren, die zielgenau Kostenfolgen an – genetische oder lebensstilbezogene – Risiken knüpfen. Insoweit wird man beim gegenwärtigen Stand der Dinge sagen müssen: Digitalisierung und Big Data führen zu vielfältigen Herausforderungen für die Krankenversicherungssysteme, stellen sie aber nicht grundsätzlich in Frage.

E-Mail-Kontakt: stefan.huster@rub.de

## Literatur

1. Vgl. Steffen Mau, *Das metrische Wir*, 2017. Der Begriff lässt sich auch schon bei den Klassikern der Soziologie wie Émile Durkheim nachweisen.
2. Vgl. dazu aus normativer Sicht nur die Beiträge bei Jochen Vollmann/Verena Sandow/Sebastian Wäscher/Jan Schildmann (Hrsg.), *The Ethics of Personalised Medicine. Critical Questions*, 2015.
3. Die folgenden Ausführungen greifen Ergebnisse aus dem Forschungsprojekt SYSKON: Re-Konfiguration von Gesundheit und Krankheit. Ethische, psychosoziale, rechtliche und gesundheitsökonomische Herausforderungen der Systemmedizin (BMBF - FKZ 01 GP 1407 A) auf.
4. VG Darmstadt, Urt. v. 13.5.2015, Az.: 1 K 491/13.DA. Vgl. dazu die Anmerkung von Stefan Huster/Anke Harney, *MedR* 2016, S. 367 ff.
5. HessVGH, Urt. v. 10.3.2016, Az.: 1 A 1261/15.
6. BVerwG, Urt. v. 28.9.2017, Az.: 5 C 10.16.
7. In diesem Sinne für die GKV dann etwa Ernst Hauck, *Erkrankungsrisiko als Krankheit im Sinne der gesetzlichen Krankenversicherung?* *NJW* 1996, S. 2695 ff.
8. Zu diesem Vorschlag vgl. jetzt Friedhelm Meier/Anke Harney/Kerstin Rhiem/Anja Neumann/Silke Neusser/Matthias Braun/Jürgen Wasem/Rita Schmutzler/Stefan Huster/Peter Dabrock, *Risikoadaptierte Prävention. Governance Perspektive für Leistungsansprüche bei genetischen (Brustkrebs-)Risiken*, 2018.
9. Vgl. etwa Stefan Huster, *Solidarität und Eigenverantwortung – Spannung oder Gleichklang?*, *ZEFQ* 106 (2012), S. 195 ff.

## PROF. DR. JUR. STEFAN HUSTER



*Jahrgang 1964, Studium der Philosophie und Rechtswissenschaft in Bielefeld und Frankfurt/Main. Nach dem Ersten Juristischen Examen wissenschaftlicher Mitarbeiter, Referendar und Wissenschaftlicher Assistent an der Juristischen Fakultät in Heidelberg. Dort Promotion 1993 und Habilitation 2001 für die Fächer Staats- und Verwaltungsrecht, Europarecht, Sozialrecht und Rechtsphilosophie. Ab 2002 Lehrstuhl (C 4) an der FernUniversität in Hagen; seit 2004 Lehrstuhl für Öffentliches Recht und Sozialrecht (W 3) an der Ruhr-Universität Bochum und Geschäftsführender Direktor des dortigen Instituts für Sozial- und Gesundheitsrecht. Huster war im akademischen Jahr 2010/2011 Fellow am Wissenschaftskolleg zu Berlin. Er ist Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.*

# Perspektiven der Präzisionstherapie

## Fortschritte in der Onkologie – bleibt der medizinische Fortschritt finanzierbar?

PROFESSOR DR. VOLKER ULRICH, LEHRSTUHL FÜR VWL III, INSB. FINANZWISSENSCHAFT, UNIVERSITÄT BAYREUTH



Inmitten des Gesundheitswesens findet gegenwärtig eine Diskussion über die Hochpreisigkeit neuer Verfahren und Produkte statt. Insbesondere im Arzneimittelbereich hält sich hartnäckig eine Mondpreisdiskussion bei Arzneimittel-Innovationen (AMI). Darin werden die als viel zu hoch empfundenen Preise und Therapiekosten für neue Medikamente thematisiert und seitens der Kostenträger wird vor einer finanziellen Überforderung des GKV-Systems gewarnt. Insbesondere neue Onkologika gelten als Kostentreiber in der Arzneimittelversorgung. Der Beitrag diskutiert wettbewerbliche Instrumente und Regulierungsansätze, die wirksame Maßnahmen zur Steuerung und auch zur Begrenzung der Arzneimittelausgaben darstellen. Sie können miterklären, warum es trotz des Preisauftriebs bei neuen Medikamenten bislang nicht zu einer Kostenexplosion in der Arzneimittelversorgung gekommen ist.

### Einleitung

Noch vor fünfzehn Jahren verstand man unter Individualisierter Medizin oder genauer Präzisionender Medizin (PM) eine recht allgemeine Einteilung von Patienten in schnelle und langsame Metabolisierer. Diese Definition diente insbesondere dem Zweck, Über- bzw. Unterdosierungen bestimmter Medikamente zu vermeiden. Heute steht die Beobachtung im Mittelpunkt, dass Patienten mit identischer Diagnose auf dieselbe Therapie unterschiedlich ansprechen. Während eine Therapiemaßnahme sich bei dem einen Patienten als wirksam erweist, erzielt sie bei einem anderen nicht die gewünschte Wirkung oder zeigt hier sogar unerwünschte Nebenwirkungen. Damit stellt die PM einen Ansatz dar, in dem der Patient und dessen genetische Risikofaktoren im Vordergrund der Betrachtung stehen. Im Mittelpunkt der PM steht letztlich der Versuch, eine präzise Therapie vor allem mit Hilfe arzneimittelbezogener Biomarker zu finden und zum Vorteil der Patienten zur Anwendung zu bringen (Ulrich 2012).

### Neue Forschungsergebnisse in der Onkologie: Präzisionsmedizin

Die forschenden pharmazeutischen Hersteller haben in den letzten Jahren ihre Forschungsaktivitäten neu ausgerichtet und sich strategisch dabei vor allem auf die Onkologie fokussiert (Ludwig 2013). Dies ist grundsätzlich zu begrüßen, angesichts der Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe mit innovativen Angriffspunkten. Da die Bestandspräparate den vorhandenen Behandlungsbedarf nicht vollständig abdecken, gewinnt die Entwicklung von

Spezial- und Nischenpräparaten in der Onkologie zunehmend an Bedeutung (sogenannte Nichebuster). Von diesem, vorwiegend auf Biomarkern basierenden, Konzept erhofft man sich, neue zielgerichtete Arzneimittel nicht mehr unterschiedslos allen Patienten mit einer speziellen Tumorerkrankung zu verabreichen, sondern für die Patienten das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen zu erreichen (Ludwig 2013).

Eine interessante Frage in diesem Kontext lautet, wie offen die Menschen in Deutschland für diese neuen Therapieformen sind. Die Beratungsgesellschaft PricewaterhouseCoopers (PwC) hat eine repräsentative Umfrage (2016) erstellt, die zeigt, dass sieben von zehn Menschen in Deutschland bereit sind, ihre persönlichen Krankheitsdaten zur Verfügung zu stellen, wenn sich dadurch bessere Therapiemöglichkeiten ergeben. Der Deutsche Ethikrat (2012) hat sich bereits im Jahr 2012 mit der PM auseinandergesetzt. Er stellt bei seiner Analyse den Patienten in den Vordergrund der Diskussion und wägt Chancen und Risiken der PM gegeneinander ab.

Letztlich sollen diejenigen vom Fortschritt der Medizin profitieren, die krank sind oder zu erkranken drohen, die leiden und Hilfe erwarten. Bei Beachtung des Schutzes ihrer Daten und ihrer Privatsphäre sollte ihre persönliche Integrität möglichst bewahrt werden und sie sollten sich auf die Teilhabe am Fortschritt und auf eine solidarische Gesellschaft verlassen können. Dem Ethikrat geht es dabei insbesondere um Selbstbestimmung, Fürsorge und Gerechtigkeit. Doch der Ethikrat stellt in seiner ausgewogenen Stellungnahme auch fest: Die Idee einer PM ist nicht unumstritten.

Von daher ist zu fragen, welchen Nutzen sie dem Patienten bringt und welche Pflichten für Patient und Arzt damit verbunden sind. Auch die Auswirkungen auf die Gesundheitskosten und auf das Solidarsystem der Krankenversicherung sind bei einer Bewertung zu beachten. De facto gilt es zu berücksichtigen, dass sehr teure Therapien für wenige Patienten weiterhin von der Solidargemeinschaft getragen werden können und auch sollen.

### Demografischer Wandel und technischer Fortschritt

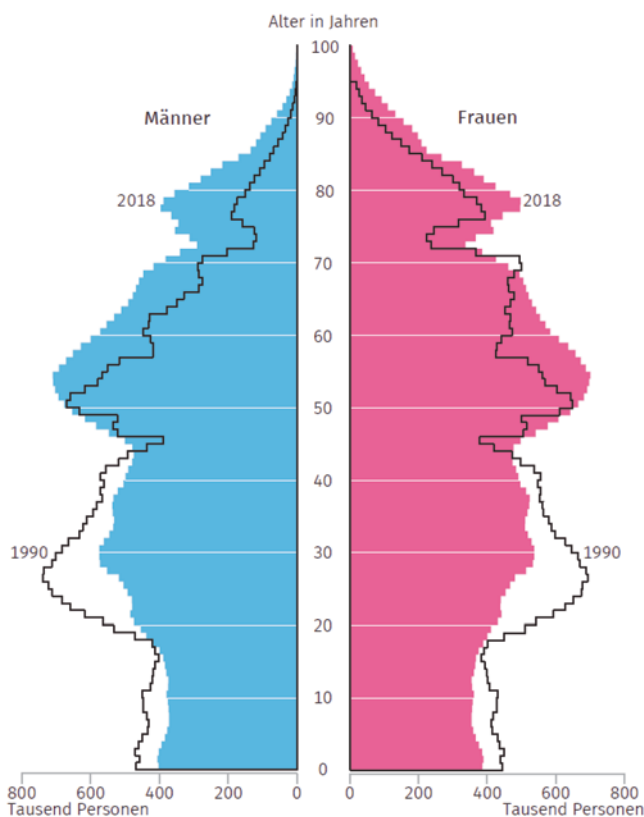
Diese Entwicklungsschritte hin zur PM vollziehen sich in einem sich schnell verändernden gesellschaftlichen Umfeld, das in den nächsten vier bis fünf Jahrzehnten vom demografischen Wandel in Kombination mit den Möglichkeiten des medizinisch-technischen Fortschritts geprägt sein wird. Die Alterung der Bevölkerung in Deutschland wird sich trotz hoher Nettozuwanderung und gesteigener Geburtenzahlen weiter verstärken. In den nächsten 20 Jahren sind durch den aktuellen Altersaufbau ein Rückgang der Bevölkerung im Erwerbsalter und ein Anstieg der Seniorenzahl vorgezeichnet. Dies ist das zentrale Ergebnis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Statistisches Bundesamt 2019). Die neue Vorausberechnung zeigt, dass sich diese Prozesse trotz einer relativ weit gefassten Spannweite der Annahmen zur künftigen Entwicklung der demografischen Einflussfaktoren wie Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Nettozuwanderung nicht aufhalten lassen.

Die demografische Alterung ist schon lange kein Zukunftsthema mehr, sondern ist in Deutschland bereits weit vorangeschritten. Im Jahr 2018 war das Durchschnittsalter

der Bevölkerung in Deutschland mit 44 Jahren um fünf Jahre höher als im Jahr der deutschen Vereinigung (1990: 39 Jahre). Besonders anschaulich zeigen sich die Veränderungen anhand der Alterung der stark besetzten Jahrgänge von 1955 bis 1970, die zur sogenannten Babyboom-Generation gehören (siehe Abbildung 1).

Im Jahr 2018 waren sie zwar immer noch die größte Altersgruppe, sie sind aber in das höhere Erwerbsalter gekommen und werden in den nächsten zwei Jahrzehnten aus dem Erwerbsalter ausscheiden. Die Anzahl der Personen im Alter ab 70 Jahren ist zwischen 1990 und 2018 von 8 auf 13 Mio. gestiegen. Bei den höheren Altersklassen macht sich bemerkbar, dass mittlerweile nicht nur Frauen, sondern auch Männer ein höheres Lebensalter erreichen. Im Zuge der seit 2014 außergewöhnlich stark gestiegenen Zuwanderung kamen per Saldo insgesamt 2,6 Mio. überwiegend junge Menschen nach Deutschland: 37 Prozent

### Altersaufbau der Bevölkerung 2018 im Vergleich zu 1990



Quelle: Statistisches Bundesamt 2019, S. 11



**Abbildung 1: Im Jahr 2018 ist das Durchschnittsalter in Deutschland fünf Jahre höher gewesen als noch 1990.**

von ihnen waren im Alter unter 20 Jahre und 53 Prozent im Alter von 20 bis 39 Jahren. Diese Zuwanderung hat der Schrumpfung der Bevölkerungszahl entgegengewirkt, die ohne die Nettozuwanderung unvermeidlich wäre. Die Zuwanderung hat aber auch die jungen Jahrgänge gestärkt und zur Verjüngung des Erwerbspersonenpotenzials beigetragen. Auf die Alterung der Gesamtbevölkerung, die vor allem durch das Aufsteigen der Babyboom-Generation ins höhere Alter und die gestiegene Lebenserwartung bestimmt ist, hatte sie dagegen kaum Einfluss.

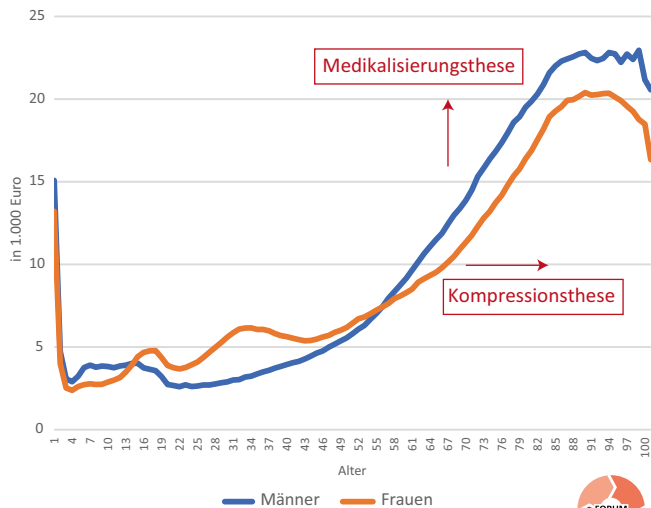
Die Bevölkerung im Ausgangsjahr der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung ist somit einerseits durch die zahlenmäßig verstärkten jüngeren Jahrgänge und andererseits durch eine deutlich vorangeschrittene Alterung gekennzeichnet. Die bevorstehenden Veränderungen in der Bevölkerungsgröße und im Altersaufbau dürften deshalb im Vergleich zum Basiszeitraum weniger drastisch ausfallen als in früheren Vorausberechnungen. Die Bevölkerungsvorausberechnungen auf Basis der 1990er und 2000er Jahre sind mit einer damals viel jüngeren Bevölkerung gestartet und der Alterungsprozess bis zum gegenwärtigen Stand lag damals noch in der Zukunft.

Zur Erklärung der möglichen Entwicklung der künftigen Leistungsanspruchnahme im demografischen Wandel werden insbesondere die Medikalierungs- und die Kompressionsthese herangezogen (Fetzer/Raffelhüschen/Slawik 2005, S. 8). Hier sind vor allem zwei Thesen von Belang (Arentz/Ulrich 2017, S. 6): Die Medikalierungsthese (Verbrugge 1984) geht davon aus, dass mit dem Alter die (Multi-) Morbidität und damit die Ausgaben zunehmen.

Die Kompressionsthese (Fries 1980) besagt hingegen, dass die Gesundheitsausgaben vor allem mit der Nähe zum Tod zusammenhängen. Bei steigender Lebenserwartung verschiebt sich die kostenintensive Phase nach hinten, steigt aber nicht. In Relation zur gestiegenen Lebenserwartung könnten die Ausgaben durch diese eher gesunde Alterung sogar leicht abnehmen (schwache Kompressionsthese). Die starke Kompressionsthese geht sogar von einer absoluten Verkürzung der kostenintensiven Phase und einer Kostendämpfung durch die Alterung aus. Breyer et al. (2015) vermuten hingegen, dass die gesündere Lebensweise und die damit verbundene höhere Lebenserwartung zu höheren Ausgaben führen könnten, weil die Ärzte ältere Personen dann intensiver als heute behandeln, da deren fernere Lebenserwartung steigt und sie damit von der Behandlung länger profitieren können

## Ausgabenprofile analog der Medikalisierungsthe- und der Kompressionsthese

Gesamtausgabenprofile nach Alter und Geschlecht in der GKV (2017)



Quelle: Eigene Darstellung nach Daten des BVA 2019.

Abbildung 2: Aus beiden Thesen lassen sich unterschiedliche altersspezifische Profile von Leistungsausgaben ableiten.

(sog. Eubie-Blake-Effekt). Abbildung 2 skizziert die Wirkungsweisen beider Hypothesen auf das altersspezifische Leistungsausgabenprofil. Das zur Kompressionsthese gehörende Leistungsprofil ist in der Horizontalen gestreckt. Die gleichen altersspezifischen Ausgaben finden einfach Jahre später statt. Demgegenüber steigt das Profil nach der Medikalisierungsthese immer weiter an, es verläuft im Vergleich zum Status quo steiler. Die moderne Medizin kann immer mehr und das kommt auch verstärkt den höheren Altersgruppen zu Gute.

### Finanzierbarkeit des GKV-Systems

Die künftigen Rahmenbedingungen, welche durch Demographie und Fortschritt (mit-) bestimmt werden, haben eine Diskussion über die Finanzierbarkeit des GKV-Systems ausgelöst. Zum einen werden die Grenzen des Umlagesystems unter diesen Bedingungen diskutiert, zum anderen die Hochpreisigkeit neuer Verfahren und Produkte, welche mit einem erheblichen Budget Impact für die GKV einhergehen können (Hagist/Raffelhüschchen 2010, Breyer et al. 2012, Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012, Fetzer/Hagist 2014, Monopolkommission 2017, Drabinski et al. 2018).

Im Arzneimittelbereich hält sich trotz der AMNOG-Preisregulierung<sup>1</sup> hartnäckig eine Mondpreisdiskussion bei Arzneimittel-Innovationen (AMI). Darin werden die als viel zu hoch empfundenen Preise und Therapiekosten für neue Medikamente thematisiert und seitens der Kostenträger wird immer wieder vor einer finanziellen Überforderung des GKV-Systems gewarnt (Ludwig/Schildmann 2015, Schwabe et al. 2018).

Diese Diskussionen finden nicht nur in Deutschland statt. Der Schweizer Pharmakonzern Novartis hat unlängst in den USA die Zulassung für eine Gen-Therapie erhalten, die mit einem Preis von 2,1 Mio. Dollar (1,87 Mio. Euro) pro Einmaldosis das teuerste Arzneimittel der Welt ist (Kühn 2019). Die Behörde FDA genehmigte den Einsatz von Zolgensma bei Kindern unter zwei Jahren zur Behandlung der Erbkrankheit Spinale Muskelatrophie (SMA). Diese führt zu einer fortschreitenden Verkümmern der Muskeln und zu einem frühen Tod oder zu lebenslanger Behinderung. Die Muskelkrankheit kommt bei rund einem von 10.000 lebend geborenen Babys vor. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr beträgt zwischen 70 und 80, so dass trotz des hohen Preises kein allzu großer Budget Impact zu erwarten ist.

Insbesondere neue Medikamente gegen seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) erweisen sich als teuer mit Jahrestherapiekosten über 50.000 Euro. Die aktuell beiden teuersten Medikamente in Deutschland, Kymriah® und Yescarta®, kommen auf über 330.000 Euro pro Jahr. Beide Gentherapien nutzen CAR-T-Zellen, um hartnäckige B-Zell-Lymphome zu bekämpfen.

Mit dem AMNOG ist Anfang 2011 eine neue Preisregulierung für patentgeschützte Arzneimittel in Kraft getreten. Seitdem wird der Preis neu zugelassener Medikamente in der ambulanten Versorgung nur noch im ersten Jahr vom Hersteller gesetzt. Danach gilt ein zwischen ihm und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) vereinbarter Erstattungsbetrag. Der ökonomische Kern des AMNOG besteht also in einer nutzenbasierten Preisvereinbarung für neue Medikamente nach dem Prinzip Money for Value (Cassel/Ulrich 2019). Durch dieses Verfahren soll den Patienten eine qualitativ hochwertige, innovative und bezahlbare Arzneimittelversorgung garantiert und der forschenden Pharmaindustrie der dazu nötige Handlungsrahmen gewährt werden.

Mit Blick auf die durchgeführten AMNOG-Verfahren kommt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den

acht Jahren von 2011 bis 2018 in 44 Prozent der Verfahren zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen (ZN) belegt ist. Das Glas ist somit halbvoll bzw. halbleer, je nachdem, wie man dieses Ergebnis betrachtet. Kein belegter ZN findet er auch in 61 Prozent der Subgruppen und in 77 Prozent jener Patientenpopulationen, die grundsätzlich für eine Therapie mit den neuen Medikamenten in Frage kommen. Die meisten Präparate mit nachgewiesenem ZN erhalten vom G-BA einen geringen oder nicht quantifizierbaren ZN attestiert.

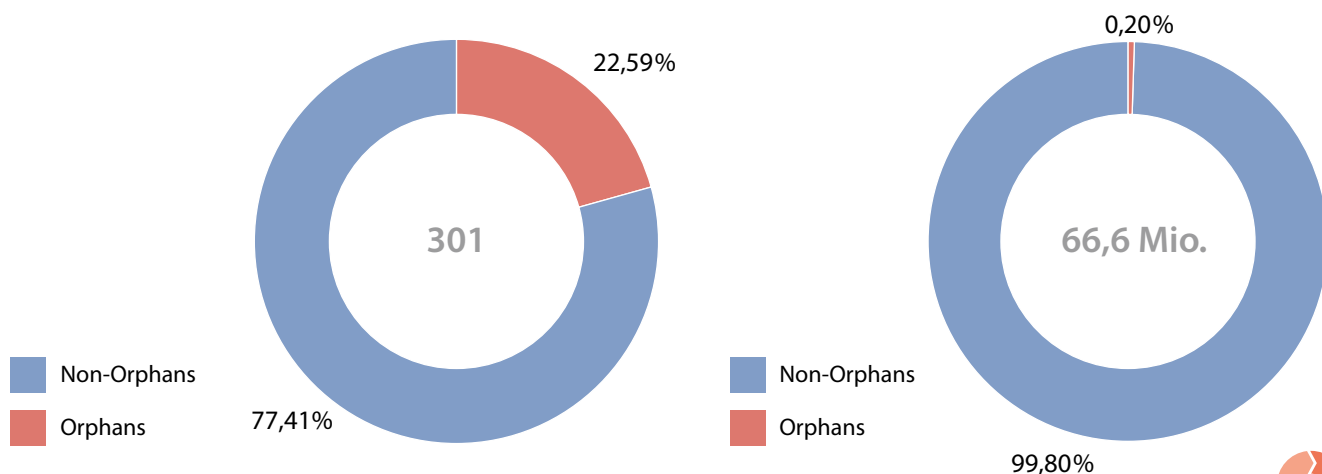
Von Interesse ist auch die Frage, warum kein ZN nachgewiesen wurde. Bislang durchlief nur ein kleiner Teil der AMI ohne belegten ZN ein reguläres Bewertungsverfahren (15 Prozent). Dagegen attestierte der G-BA in den übrigen Fällen (85 Prozent) aus sehr unterschiedlichen Gründen keinen ZN. Da in diesen Fällen materiell gar keine Bewertung erfolgte, gilt hier der ZN als nicht belegt. Zur Begründung führt der G-BA unter anderem an, dass die vom Hersteller erbrachten Nachweise unvollständig, die vorgelegten Daten nicht geeignet oder die durchgeführten Studien unzureichend gewesen seien. Wenn kein ZN attestiert wird, hat das also in der weit überwiegenden Zahl der Fälle nach wie vor rein formale oder methodische Gründe. Sie können – abgesehen von den Fällen, in denen gar kein Dossier eingereicht wurde – aus Abweichungen von den Anforderungen des G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), der bestverfügbaren Evidenz, bei direkten oder indirekten Vergleichen, im Studiendesign, bei Surrogatparametern und anderes mehr resultieren.

Von daher ist nicht ausgeschlossen, dass Arzneimittel ohne attestierten ZN nicht doch im Versorgungsalltag von therapeutischem Vorteil sein können. Zudem lassen sich die wachsende Zahl von erneuten Nutzenbewertungen und ihre von der Frühen Nutzenbewertung (FNB) nicht selten abweichenden Ergebnisse als Zeichen dafür deuten, dass mit der Nutzenbewertung des G-BA noch kein abschließendes Urteil über den therapeutischen Wert neuer Arzneimittel gefällt werden kann.

Rund ein Fünftel der Arzneimittel, die jährlich in der EU zugelassen werden, sind Orphan Drugs. Der pharmazeutische Unternehmer kann für ein derartiges Produkt bereits lange vor der Zulassung den Orphan-Status beantragen. Wird es danach zugelassen, erhält es in der EU eine zehnjährige Marktexklusivität, die unabhängig vom Patentschutz gilt und ähnliche Konkurrenzprodukte vom Markt fernhält, solange diese nicht therapeutisch überlegen sind.

Wie bei anderen AMI auch, muss der Hersteller beim Launch eines Orphan-Medikaments dem G-BA ein Dossier einreichen, das Angaben zum Präparat und seinem ZN enthält. Auch vereinbart der Hersteller mit dem GKV-SV einen Erstattungsbetrag, nachdem der G-BA den ZN quantifiziert hat. Bei Orphan-Medikamenten unterscheidet sich das AMNOG-Verfahren allerdings dahingehend, dass sich der Hersteller im Dossier auf die Bewertung im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens berufen kann. Das wird ihm deshalb zugestanden, weil der von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) festgestellte Orphan-Status

**Orphan Drugs in der Nutzenbewertung nach Verfahren und Patienten (2011–2018)**



Quelle: Cassel/Ulrich 2019.

**Abbildung 3: Mehr als jedes fünfte Nutzenbewertungsverfahren entfiel auf ein Orphan Drug. Der Anteil an der Zielpopulation aller Verfahren ist mit 0,2 Prozent erwartungsgemäß gering.**





den Nachweis eines signifikanten therapeutischen Nutzens bereits voraussetzt. Bei Orphans, die einen Jahresumsatz von 50 Mio. Euro überschreiten, gilt jedoch das normale AMNOG-Verfahren.

In Deutschland gab es bis Ende 2018 bei 301 abgeschlossene Bewertungsverfahren immerhin 68 Verfahren (22,6 Prozent), die einen Wirkstoff mit Orphan-Status zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses zum Gegenstand hatten (Cassel/Ulrich 2019, S. 46). Da es sich dabei um Wirkstoffe gegen seltene Leiden handelt, überrascht es nicht, dass nur 0,2 Prozent der Zielpopulation aller Verfahren für eine Behandlung damit in Frage kommen (Abbildung 3).

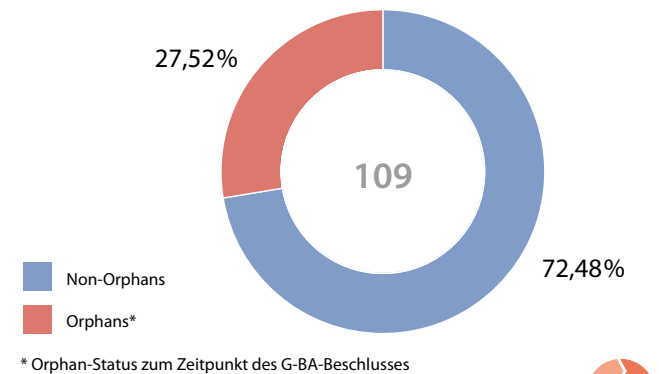
Nicht zuletzt durch diese Entwicklung sind die Orphan Drugs stärker in den Fokus der Gesundheitspolitik gerückt: So sieht der Gesetzentwurf für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) bei Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro künftig vor, dass auch Umsätze außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung erfasst werden. Dadurch fallen künftig mehr Orphans als bisher aus der Sonderregelung heraus und müssen somit das reguläre FNB-Verfahren durchlaufen. Des Weiteren kann künftig für Orphan-Medikamente sowie für Arzneimittel mit bedingter oder unter außergewöhnlichen Umständen gewährter Zulassung zur Nutzenbewertung eine begleitende Erhebung von Daten verlangt werden.

Das wichtigste Einsatzgebiet für Orphan-Medikamente ist das Therapiegebiet der Krebsleiden (Onkologie), auf das knapp die Hälfte aller Medikamente entfällt, die derzeit in der EU den Orphan-Status haben (vfa 2019, 1 und 2). Hierzulande wurden seit dem AMNOG in der Onkologie 109 (36,2 Prozent) der insgesamt 301 Bewertungsverfahren abgeschlossen. Davon beziehen sich mit 30 Verfahren mehr als ein Viertel (27,5 Prozent) auf Orphans (Abbildung 4).

Für die Häufung der Anwendung neuer Orphan-Medikamente in der Krebstherapie dürften im Wesentlichen folgende Faktoren ausschlaggebend sein:

- Erstens gibt es unter den Teilgebieten der Onkologie vergleichsweise viele seltene, noch nicht behandelbare Leiden;
- zweitens wird deshalb die Entwicklung von Orphans schon seit den 1980er Jahren in den USA und seit der Jahrtausendwende auch in der EU wirtschaftlich und regulatorisch gefördert;
- drittens machen es der wissenschaftliche Fortschritt im

### Anteil von Orphan Drugs in der Onkologie (2011-2018)



Quelle: Cassel/Ulrich 2019.

**Abbildung 4: In der Onkologie repräsentieren Orphan Drugs fast ein Drittel aller Bewertungsverfahren.**

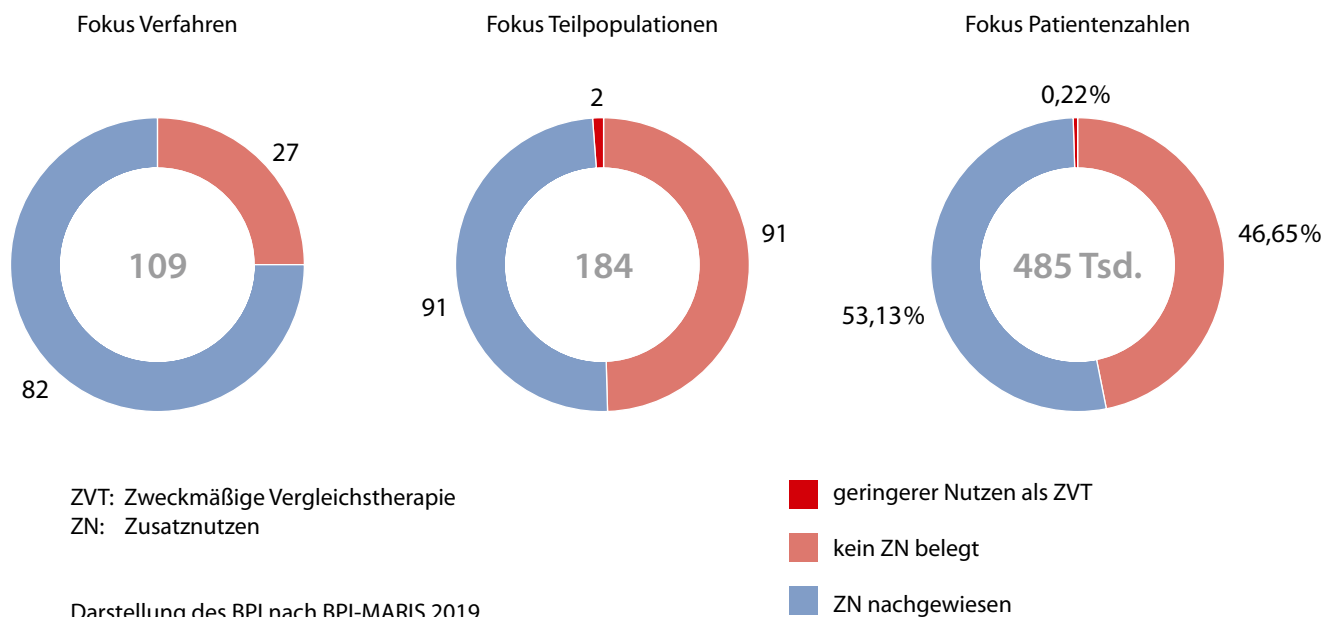
Verständnis von Krebserkrankungen möglich, auch Orphans gezielter zu entwickeln; und

- viertens steigt als Folge dessen die Zahl der auf bio- und gentechnologischer Grundlage entwickelten Biopharmaka und Gentherapeutika mit Orphan-Status schnell an.

Ähnlich wie die neuen Orphan-Medikamente schneiden auch die neuen Krebsmittel (Onkologika) bei der Nutzenbewertung überdurchschnittlich gut ab. Dies gilt für alle Untersuchungsebenen (Verfahren, Teilpopulationen, Patientenzahlen, Abbildung 5). Aufgrund dieser Bewertungen wird den Krebspatienten in knapp der Hälfte der Populationen eine für sie vorteilhafte neue Therapie in Aussicht gestellt; dagegen sind es bei den Patienten über alle Indikationen weniger als 40 Prozent.

Die relativ gute Bewertung der onkologischen Präparate wird noch deutlicher, wenn man einzelne Nutzenkategorien heranzieht (Abbildung 6): Hierbei wird ersichtlich, dass auf der Patientenebene nach Einschätzung des G-BA immerhin über die Hälfte (53,1 Prozent) der Krebspatienten auf einen nachgewiesenen ZN und sogar ein Drittel (33,4 Prozent) auf einen beträchtlichen oder erheblichen ZN hoffen können. Wenn die Chance der Krebspatienten auf neue Präparate mit hohem Zusatznutzen um so viel höher ist als die der Patienten insgesamt, stellt sich ernsthaft die Frage, ob dies wirklich an den besseren Krebsmittel-Innovationen liegt oder zumindest zum Teil auch an einem methodischen Bias des Bewertungsverfahrens zu Gunsten der Onkologika.

### Bewertungsergebnisse nach Untersuchungsebenen (2011-2018)



Quelle: Cassel/Ulrich 2019.



Abbildung 5: Aufgrund der überdurchschnittlich guten Bewertungen von Onkologika kann Krebspatienten in knapp der Hälfte der Populationen eine für sie vorteilhafte neue Therapie in Aussicht gestellt werden.

### Kostenexplosion durch Arzneimittel in der präzisierenden Medizin?

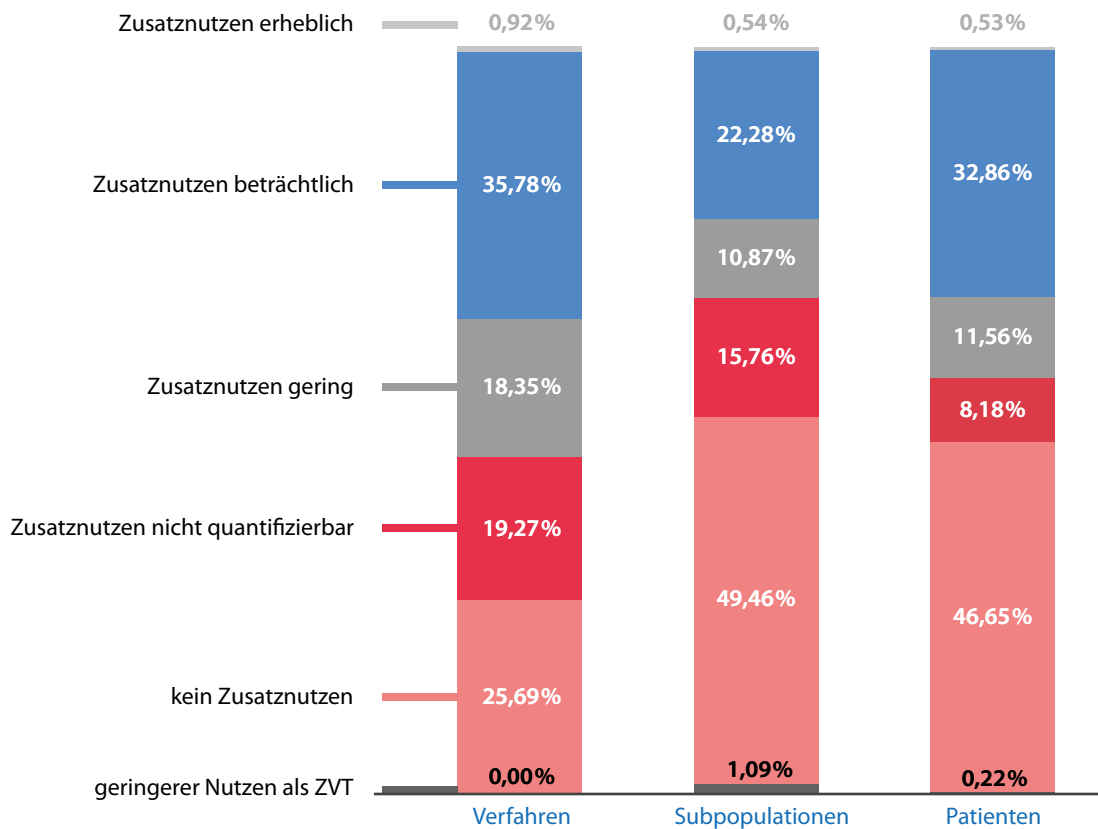
Auslöser der wieder aufgeflammt Diskussion war zuletzt die Markteinführung eines Medikaments gegen chronische Leberentzündung (Hepatitis C) mit dem Namen Sovaldi® und dem Wirkstoff Sofosbuvir der amerikanischen Firma Gilead im Februar 2014. Rechnet man, wie vielfach in der Mondpreisdebatte geschehen, die Netto-Kosten der zwölfwöchigen Standardtherapie von etwa 50.000 Euro auf die Zielpopulation hoch, hätte sich die GKV auf jährliche Mehrbelastungen in Milliardenhöhe einstellen müssen. Allerdings kam es anders: Zum einen, weil solche Schätzungen auf hypothetischen Berechnungen des (maximalen) epidemiologischen Marktpotenzials beruhen<sup>2</sup>, zum anderen aber auch, weil ökonomische und pharmatherapeutische Wirkungsmechanismen gegriffen haben.

Das häufigste Missverständnis in dieser Diskussion besteht darin, dass die Preise und Ausgaben auf dem Generikamarkt zur Messlatte für die Gegebenheiten auf dem Patentmarkt gemacht werden. Diese sind jedoch in den Marktsegmenten der patentgeschützten und der

nicht patentgeschützten bzw. generischen Arzneimittel höchst verschieden: Während Generika zu einem niedrigen Preis in Höhe der Grenzkosten (Grenzkostenpreis) ausbezahlt werden können, müssen neue Präparate auch Deckungsbeiträge für die Forschungs- und Entwicklungskosten (F&E-Kosten) sowie der Kosten der Markterschließung der nächsten Produktgeneration abwerfen, solange sie noch patentgeschützt sind und der Preiswettbewerb auf dem Generikamarkt noch nicht wirksam ist (Cassel/ Ulrich 2015, S. 87 ff.).

Im Falle von Sovaldi® lag der Listen- bzw. Herstellerabgabepreis abzüglich des Zwangsabschlags beim Launch bei 581 Euro pro Tablette und wurde in den Verhandlungen zwischen GKV-SV und Gilead um 16 Prozent abgesenkt. Das entsprach einem Erstattungsbetrag von 488 Euro, was die Therapiekosten zu Netto-Apothekenverkaufspreisen auf rund 50.000 Euro drückte (Cassel 2018, S. 7). Dies ist jedoch immer noch ein recht hoher Betrag für einen Behandlungszyklus, selbst wenn das Leiden wie im Falle Sovaldi® und seinen Folgeprodukten in den allermeisten Fällen geheilt werden kann und damit die Eradikation der Krankheit möglich erscheint.

## Bewertungsergebnisse bei Krebsmitteln nach Untersuchungsebenen und Nutzenkategorien (2011-2018)



ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Cassel/Ulrich 2019.



**Abbildung 6: Nach Einschätzung des G-BA kann mehr als die Hälfte der Krebspatienten auf einen nachgewiesenen Zusatznutzen und ein Drittel der Patienten sogar auf einen beträchtlichen oder erheblichen Zusatznutzen hoffen.**

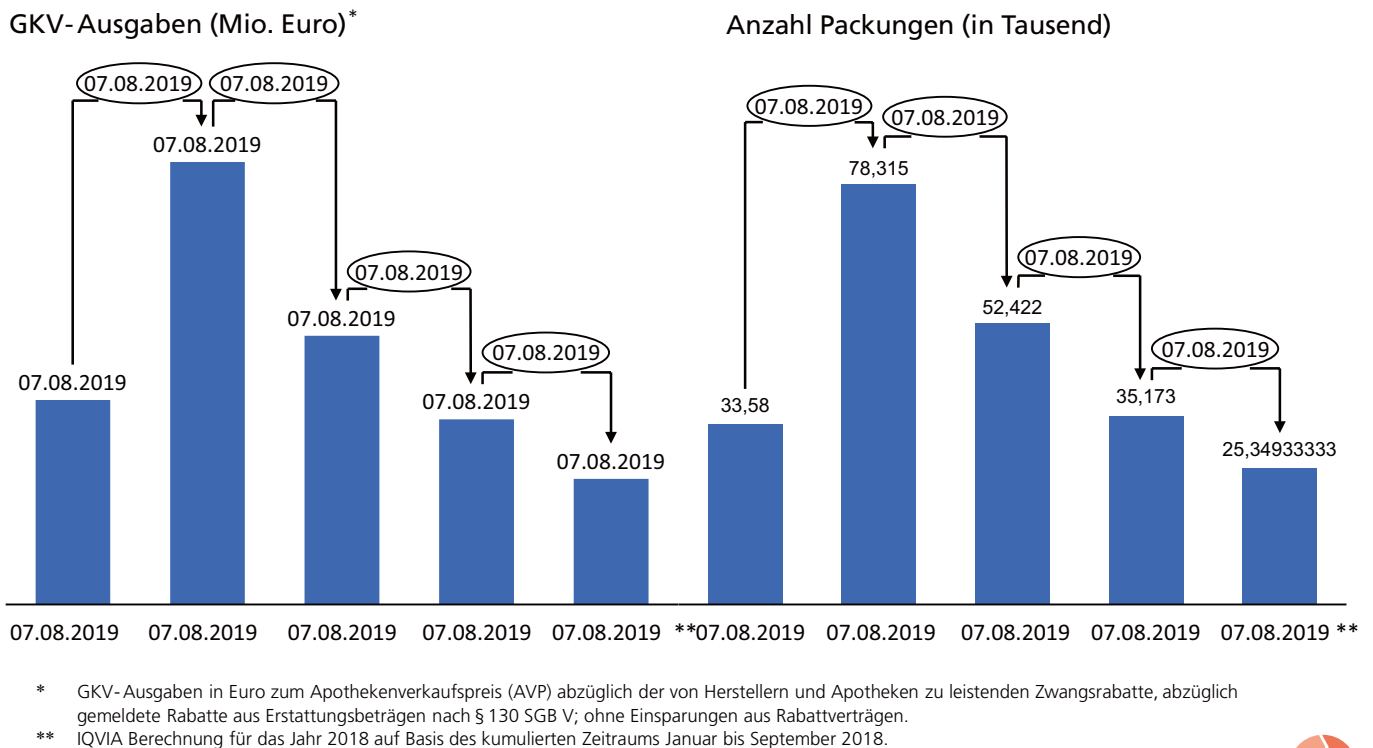
Aus Sicht einer umfassenden Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB), welche auch den gesellschaftlichen Vorteil solcher bahnbrechender Medikamente erfassen würde – im Falle der Hepatitis C-Therapien z. B.: Vermeidung von Leberzirrhosen, Lebertransplantationen und Frühverrentungen –, müssen Therapiekosten in der genannten Größenordnung nicht unbedingt zu viel Geld sein.<sup>3</sup> Der entstehende Nutzen unter Einschluss der sonst auftretenden Schäden muss nur die anfallenden Kosten der neuen Therapie kompensieren bzw. übertreffen. Ein solches Ergebnis lässt sich aber nicht aus der medizinisch-pharmakologischen Beurteilung allein oder gar in kurzfristiger Perspektive ableiten. Hierzu bedarf es einer längerfristigen Sichtweise, die z. B. auch Effekte auf den Arbeitsmarkt oder in anderen sozialen Sicherungssystemen erfasst und berücksichtigt (Philipson/Kamal-Bahl/Jena 2017).

Im Übrigen zeigt gerade das Beispiel Sovaldi®, dass das Monopol selbst hochwirksamer patentgeschützter

Präparate jederzeit durch Medikamente mit vergleichbaren oder gänzlich neuartigen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen bestreitbar ist: So kam es schon im Jahr der Markteinführung von Sovaldi® zu einem scharfen Innovationswettbewerb, weil drei weitere Substanzen – darunter Harvoni® mit einer Wirkstoffkombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir vom selben Hersteller – mit ähnlicher oder verbesserter Wirkung ausgebaut wurden.<sup>4</sup> Sie kamen teilweise mit niedrigeren Preisen oder Therapiekosten auf den Markt und konkurrieren zunehmend auch mit selektivvertraglich vereinbarten Rabatten um Marktanteile.

Außerdem wurde die gesamte Wirkstoffgruppe quasi Opfer ihres eigenen Erfolgs, weil der Markt durch Heilung bisher chronisch Kranker in relativ kurzer Zeit tendenziell auf den Bedarf der Neuerkrankten schrumpfte. Dies lässt sich aus der kontinuierlichen Abnahme der Anzahl der in der GKV verordneten Packungen schließen, wie aus Abbildung

## Jährliche GKV-Ausgaben und Absatz von Hepatitis C-Therapien



Quelle: IMS 2019.



Abbildung 7: Die Befürchtungen eines ausufernden Ausgabenanstiegs bei Hepatitis C-Therapien haben sich nicht bewahrheitet.

7 (rechts) zu entnehmen ist. Schon seit längerem von den Ärzten zur Verordnung erwartet, erzielten die vier in 2014 zugelassenen Hepatitis C-Präparate insgesamt bereits im ersten Jahr einen ansehnlichen Verkaufserfolg, dem 2015 der therapeutische Durchbruch mit mehr als einer Verdopplung der Packungszahl folgte. Aber schon im darauffolgenden Jahr begann der Nachfrigestau sich schrittweise aufzulösen, weil die Patienten mit der Standardtherapie meist schon nach drei Monaten geheilt waren und sich das epidemiologische Marktpotenzial zunehmend erschöpfte. Bis zur erhofften Eradikation der chronischen Hepatitis C dürften aber auch hierzulande noch viele Jahre bei rückläufigen Verordnungsmengen vergehen.

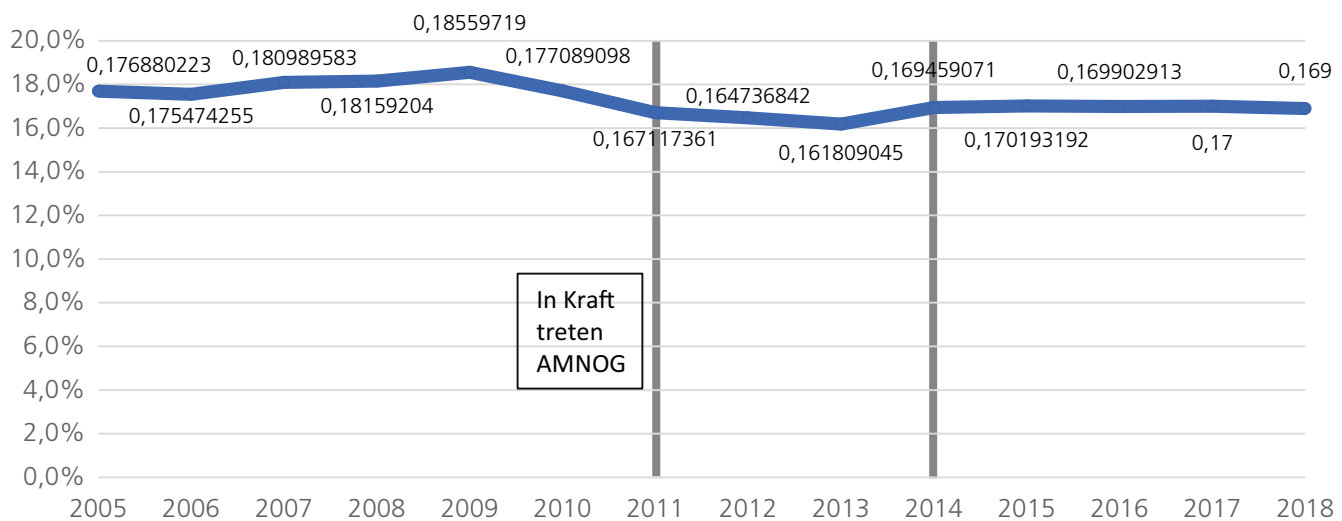
Analog dazu verläuft in Abbildung 7 (links) die Ausgabenentwicklung. Infolge der beschriebenen Preis- und Mengeneffekte sind die GKV-Ausgaben schon im zweiten Jahr nach der Zulassung (2015) kräftig gestiegen. Bemerkenswert ist daran, dass ihr Anstieg um 116 Prozent deutlich unter dem der Packungsmenge von 133 Prozent lag. Dies ist offensichtlich auf die niedrigeren Preise bzw. Therapiekosten pro Patient der fünf Folgeprodukte zurück-

zuführen, die bis Ende 2015 neu auf den Markt kamen (Cassel/Ulrich 2017, S. 155).

In den Jahren danach waren die Ausgaben parallel zu den Packungen stark rückläufig. Dabei lag der prozentuale Rückgang der Ausgaben mit Ausnahme von 2017 jeweils deutlich über dem der Packungsmengen, was wieder auf den Entlastungseffekt der Preise zurückgeführt werden kann. Jedenfalls haben sich die Erwartungen eines ausufernden Ausgabenanstiegs in dieser Indikation erfreulicherweise nicht bestätigt. Im Gegenteil: Nachdem die Ausgaben zu Lasten der GKV in 2015 sprunghaft auf rund 1,3 Mrd. Euro gestiegen waren, lagen sie 2018 – also nur drei Jahre später – bei schätzungsweise 345 Mio. Euro, d.h. gut einem Viertel (27 Prozent) des 2015er Rekordwertes.

### Das AMNOG-Paradoxon

Dagegen scheinen die Onkologika ihrem Ruf als eigentliche Kostentreiber in der Arzneimittelversorgung gerecht zu werden (Schwabe et al 2018, S. 7 ff.): Nachdem ihr Umsatzanteil am GKV-Gesamtumsatz mit Arzneimitteln in den

**Anteil der Arzneimittelausgaben an GKV-Gesamtausgaben (in Prozent, 2005 bis 2018)\***

\* Inkl. Patientenzuzahlungen.

Quelle: Eigene Darstellung.

**Abbildung 8: Der Anteil der Arzneimittelausgaben in der GKV hat sich seit dem Jahr 2005 nur geringfügig verändert.**

ersten beiden Jahren nach Inkrafttreten des AMNOG noch bei zehn Prozent lag, ist er über 11,2 Prozent mittlerweile auf 16 Prozent (2018) gestiegen (Cassel/Ulrich 2017, S. 54). Diese Entwicklung ist zum einen auf die steigende Zahl neuer kostspieliger Therapieansätze – darunter immer häufiger die multimodalen Behandlungen (Kombinationstherapien) – und zunehmende Verordnungen (Mengeneffekt), zum anderen aber auch auf die immer höheren Launch- und Erstattungspreise (Preiseffekt) zurückzuführen.

So kamen beispielsweise neun der zehn im Jahr 2017 in Deutschland zugelassenen Krebsmittel auf Therapiekosten von über 60.000 Euro (Schwabe et al. 2018, S. 13). Das erst 2018 eingeführte onkologische Gentherapeutikum Kymriah® aus der Gruppe der vielversprechenden CAR-T Zelltherapien brachte es sogar auf 320.000 Euro und Yescarta®, ein Onkologikum gegen B-Zell-Lymphom, auf über 328.000 Euro (Laschet 2019, S. 5). Diese Tendenz ist aber auch in anderen Therapiegebieten beobachtbar, insbesondere dort, wo verstärkt bio- und gentechnologische Therapien zum Einsatz kommen.<sup>5</sup>

Bemerkenswert ist jedoch, dass es trotz des Preis- und Kostenauftriebs bei neuen Medikamenten nicht zu der Kostenexplosion bzw. Ausgabenlawine in der Arzneimittelversorgung insgesamt gekommen ist, wie vielfach in der Diskussion um ihre angeblichen Mondpreise und deren Folgen für die Finanzstabilität der GKV befürchtet wurde (Häussler

2019). Tatsächlich ist die Entwicklung der GKV-Arzneimittelausgaben völlig unauffällig. Ihr prozentualer Anteil an den GKV-Ausgaben ist über die letzten Jahre hinweg praktisch gleichgeblieben: Er liegt in den Jahren von 2005 bis 2018 vergleichsweise konstant bei rund 18 Prozent (Abbildung 8).

**Ausblick**

Dass die Launchpreise und Erstattungsbeträge neuer Medikamente trotz AMNOG weiter zunehmen, liegt vor allem daran, dass die weltweit immer stärker steigenden F&E-, Regulierungs- und Vermarktungskosten rein rechnerisch auf immer geringere Verordnungsmengen (epidemiologisches Marktpotenzial) der einzelnen Produkte mit attestiertem Zusatznutzen umgelegt werden müssen. Dazu tragen maßgeblich die stark zunehmenden Markteintritte von Orphan-Medikamenten (Orphans), die immer subtilere Bildung kleinster stratifizierter Patientenpopulationen, die hohen Anteile schlechter oder diffuser Bewertungen (kein Zusatznutzen; geringerer Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie) und nicht zuletzt eine unzureichende Marktdurchdringung (Diffusion) bei.

Wenngleich das AMNOG den Trend zu immer höheren Launchpreisen nicht zu stoppen oder gar umzukehren vermag<sup>6</sup>, trägt es doch zur Dämpfung der effektiven Preise bei, zu denen in Deutschland AMNOG-Präparate erstattet

werden. Dies lässt sich aus den prozentualen Differenzen zwischen Launchpreis und Erstattungsbetrag schließen, der im Durchschnitt 36 Prozent beträgt, bei den onkologischen Präparaten sogar bis auf 52 Prozent steigt (Cassel/ Ulrich 2019).

Soweit dies auf die AMNOG-Regulierung zur Nutzenbewertung und Preisfindung selbst zurückzuführen ist, könnte man darin auch einen Circulus vitiosus sehen: Je erfolgreicher das AMNOG beim Versuch ist, mit seiner Regulierung die Kosten von Arzneimittel-Innovationen zu dämpfen, desto mehr besteht Anlass für noch höhere Preise der nachfolgenden Produktgeneration, die gesundheitspolitisch mit einer noch strengeren Regulierung beantwortet werden und damit paradoxerweise den nächsten Preisschub auslösen (AMNOG-Paradoxon; Cassel/Ulrich 2019,2, S. 2 ff.).

In den entwickelten Volkswirtschaften ist es daher eine gesellschaftliche Entscheidung, wieviel man für innovative Arzneimittel ausgegeben möchte, was auch von Zahlungsfähigkeiten und Zahlungsbereitschaften mitbestimmt wird. Die Frage nach der Finanzierbarkeit des medizinisch-technischen Fortschritts kann aus ökonomischer Perspektive eindeutig mit ja beantwortet werden. Mit den geschilderten Instrumenten des Innovationswettbewerbs und den Regulierungen des AMNOG stehen zudem wirksame Maßnahmen zur Steuerung und auch zur Begrenzung der Arzneimittelausgaben zur Verfügung.

E-Mail-Kontakt: Volker.Ulrich@uni-bayreuth.de

## Anmerkungen

1. AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, in Kraft getreten am 1.1.2011.
2. Tatsächlich sind die Verordnungen u. a. deshalb deutlich unter dem Marktpotenzial geblieben, weil dieses Indikationsgebiet einen hohen Anteil an vulnerablen Patienten aufweist, die einer Therapie schwer zugänglich (z. B. Drogenabhängige) und noch unversorgt geblieben sind (Hinz 2017).
3. So kostet allein die Lebertransplantation über 200.000 Euro; dazu kommen noch die Kosten lebenslang erforderlicher Immunsuppressiva und der (temporären) Arbeitsunfähigkeit. Zur KNB siehe Zentner/Busse 2006.
4. Von 2016 bis 2018 wurden bereits sechs Hep C-Präparate (DAAs) – darunter drei mit beträchtlichem ZN – wieder vom Markt genommen (Anfang 2019 auch noch Daklinza® mit dem Wirkstoff Daclatasvir, das stichtagsbedingt in Abbildung 36 nicht enthalten ist). Ende 2018 waren hierzulande noch sechs AMNOG-bewertete DAAs als Mono- oder Kombinationspräparate verfügbar, die teilweise nur für bestimmte Patientensubgruppen bestimmt sind; siehe Cassel/ Ulrich 2017 (S. 48, 155 ff.).
5. Aktuell betragen z. B. die Therapiekosten der beiden teuersten nichtonkologischen Produkte 594.000 Euro (Strimvelis® gegen Immundefekte) und gut 726 Tsd. Euro (Luxturna® gegen vererbliche Blindheit). Generell gelten die sogenannten Advanced Therapy Medical Products (ATMPs) gemäß EU-Verordnung 1394/2007, wozu auch die neuartigen Gen- und Zelltherapeutika zählen, als besonders teuer. Dabei ist zu beachten, dass es sich häufig um Einmaltherapien oder verschwindend geringe Prävalenzen handelt (Überblick bei Paul-Ehrlich-Institut 2012). Für Deutschland wird z. B. die jährliche Fallzahl von Strimvelis® auf 2-4 Patienten geschätzt.

6. Letzteres wäre schon deshalb eine Mission Impossible, weil der Pharmamarkt wie kaum ein anderer Markt globalisiert ist und sich die Preise der neuen Produkte bei allen Differenzen zwischen den nationalen Märkten weltweit im Gleichschritt bewegen.

## Literatur

1. Arentz, C. und Ulrich, V. (2017): Entwicklung des GKV-Beitragsatzes in mittlerer und langer Frist (2030/2060). Mögliche Pfade und Szenarien, Universität Bayreuth, Rechts- und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Wirtschaftswissenschaftliche Diskussionspapiere, Diskussionspapier 04-17, Oktober 2017, Bayreuth.
2. Breyer, F., Henke, K.-D., Jacobs, K., Walendzik, A. und Wasem, J. (2012): Dualität aus gesetzlicher und privater Krankenversicherung überholt?, in: Wirtschaftsdienst, 92. Jahrgang, 2012, Heft 10, S. 651-666.
3. Breyer, F., Lorenz, N. und Niebel, T. (2015): Health Care Expenditures and Longevity: Is There a Eubie Blake Effect?, in: The European Journal of Health Economics ; 16 (2015), S. 95-112.
4. Cassel, D. (2018): „Vom AMNOG- zum TRUMP-Paradoxon“, Interview mit MA&HP-Chefredakteur Peter Stegmaier, in: market access & health policy, 8(2018,03), S. 5-10.
5. Cassel, D. und Ulrich, V. (2015): AMNOG-Check 2015: AMNOG auf dem ökonomischen Prüfstand, Baden-Baden 2015.
6. Cassel, D. und Ulrich, V. (2017): AMNOG-Check 2017. Gesundheitsökonomische Analysen der Versorgung Arzneimittel-Innovationen; Themenschwerpunkt: Gefährdungsmomente der GKV-Versorgung mit AMNOG-Präparaten, Baden-Baden 2017.
7. Cassel, D. und Ulrich, V. (2019): AMNOG-Daten 2019: Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland. Herausgeber: BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.; Autoren: Cassel, D.; Ulrich, V.; Daten: BPI-MARIS, Stand 31.12.2018, Juli 2019, Berlin.
8. Deutscher Ethikrat (2012): Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer? Vorträge der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012.
9. Drabinski, T. et al. (2018): Diskussion um die Krankenversicherung: Wie könnte ein effizientes und solidarisches Gesundheitssystem funktionieren?, in: ifo Schnelldienst 5 /2018 71. Jahrgang 8. März 2018, S. 1-15.
10. Fetzer, S., Raffelhüschen, B. und Slawik, L. (2008): Wie viel Gesundheit wollen wir uns eigentlich leisten?, Diskussionsbeiträge des Forschungszentrums Generationenverträge, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 2, erschienen in: ifo Schnelldienst, 58(18), S. 3-7.
11. Fetzer, S. und Hagist, C. (2014): Einkommensabhängiger Zusatzbeitrag in der GKV: Verteilungs- und Anreizwirkungen, Wirtschaftsdienst, 94(3), S. 203-209.
12. Fries, J. F. (1980): Aging, natural death, and the compression of morbidity, in: The New England Journal of Medicine, 303, S. 130- 136.
13. Hagist, C. und Raffelhüschen, B. (2010): Gesundheitsversorgung und Demografie - Die Nachhaltigkeitslücke der Gesetzlichen Krankenversicherung. Politische Bildung, 4, S. 23-40; ebenfalls erschienen in: Schieren, S. (Hrsg.): Gesundheitspolitik - Hintergründe, Probleme und Perspektiven, Schwalbach, S. 31-53.
14. Häussler, B. (2019): „Es gibt keine Ausgabenlawine“. Interview des Leiters des IGES Instituts, Berlin, in: market access & health policy, 9(2019), S. 5-8.
15. Hinz, P. T. (2017): Hepatitis C: Keine Heilung für alle, in: Deutsche Aidshilfe, magazin.hiv, Gastbeitrag vom 25. Juli 2017; <https://magazin.hiv/2017/07/25/hepatitis-c-keine-heilung-fuer-alle/>.
16. Kühn, H. (2019): Neue Gentherapien locken Anleger, Ärzte Zeitung online, 15.06.2019.
17. Laschet, H. (2019): Der dynamische Evidenzpreis. Das Erstattungsmodell der Techniker Krankenkasse für ATMPse, in: IMPLICON – Gesundheitspolitische Analysen (2019,03), S. 1-8.
18. Ludwig, W.-D. (2013): Diagnose- und Therapieoptionen in der Onkologie: kritische Analyse und Ausblick, in: in: Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen (Hrsg.), Chancen und Risiken individualisierter Medizin, Heft 7, April 2013, S. 34-46.
19. Ludwig, W.-D. und Schildmann, J. (2015): Kostenexplosion in der medikamen-

- tösen Therapie onkologischer Erkrankungen. Ursachen, Lösungsansätze und medizinethische Herausforderungen, in: *Onkologe* 2015(21), S. 708–716.
20. Monopolkommission (2017): Stand und Perspektiven des Wettbewerbs im deutschen Krankenversicherungssystem, Sondergutachten 75, Bonn.
  21. Philipson, T. J., Kamal-Bahl, S. und Jena, A. B. (2017): Defining Value: The Need for a Longer, Broader View, in: *PharmacoEconomics*, 35(2017), S. 669-672/QVIA 2018, S. 2.
  22. Paul-Ehrlich-Institut (2012): Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products. Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise, Bonn.
  23. PricewaterhouseCoopers - PwC (2016): Personalisierte Medizin - ohne persönliche Daten keine optimale Therapie, Düsseldorf.
  24. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2012): Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung, Sondergutachten 2012, Verlag Hans Huber, Bern.
  25. Schwabe, U. et al. (2018): *Arzneiverordnungsreport 2018*, Springer.
  26. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): Bevölkerung im Wandel. Annahmen und Ergebnisse der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Wiesbaden.
  27. Ulrich, V. (2012): Ökonomische Aspekte – bessere Versorgung bei gleichzeitiger Kostendämpfung, in: *Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen* (Hrsg.), Chancen und Risiken individualisierter Medizin, Heft 6, Oktober 2012, S. 22-32.
  28. Verbrugge, L. M. (1984): Long Live but Worsening Health? Trends in Health and Mortality of Middle-aged and Older Persons, in: *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 62, S. 195-233.
  29. vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2019,1): Medikamente gegen seltene Erkrankungen. Stand: 29. Januar 2019; [www.vfa.de/publikationen](http://www.vfa.de/publikationen).
  30. vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2019,2): Forschung für die Waisen des Gesundheitssystems. Medikamente für Menschen mit seltenen Erkrankungen. Stand: Februar 2019, Berlin; [www.vfa.de/publikationen](http://www.vfa.de/publikationen).
  31. Zentner, A. und Busse, R. (2006): Internationale Standards der Kosten-Nutzen-Bewertung, in: *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement*, 11(2006,6), S. 368-373.

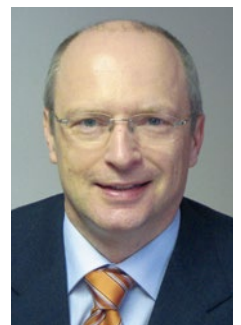
.....

**PROF. DR. RER. POL. VOLKER ULRICH**

.....



*Ordinarius für Volkswirtschaftslehre, insbesondere Finanzwissenschaft an der Universität Bayreuth. Er ist Mitglied des Ausschusses für Gesundheitsökonomie der Gesellschaft für Wirtschafts- und Sozialwissenschaften – Verein für Socialpolitik –, Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des Bundesversicherungsamts zur Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs und Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats des Bundesverbands Managed Care (BMC). Im akademischen Turnus 2010/11 war er Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ). Seit 2015 ist der Präsident der Gesellschaft für Recht und Politik im Gesundheitswesen (GRPG).*



# Perspektiven der Präzisionstherapie

## Präzisionstherapie für jeden Krebspatienten – realistisches Versprechen oder unrealistisches Ziel?

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



**D**er 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

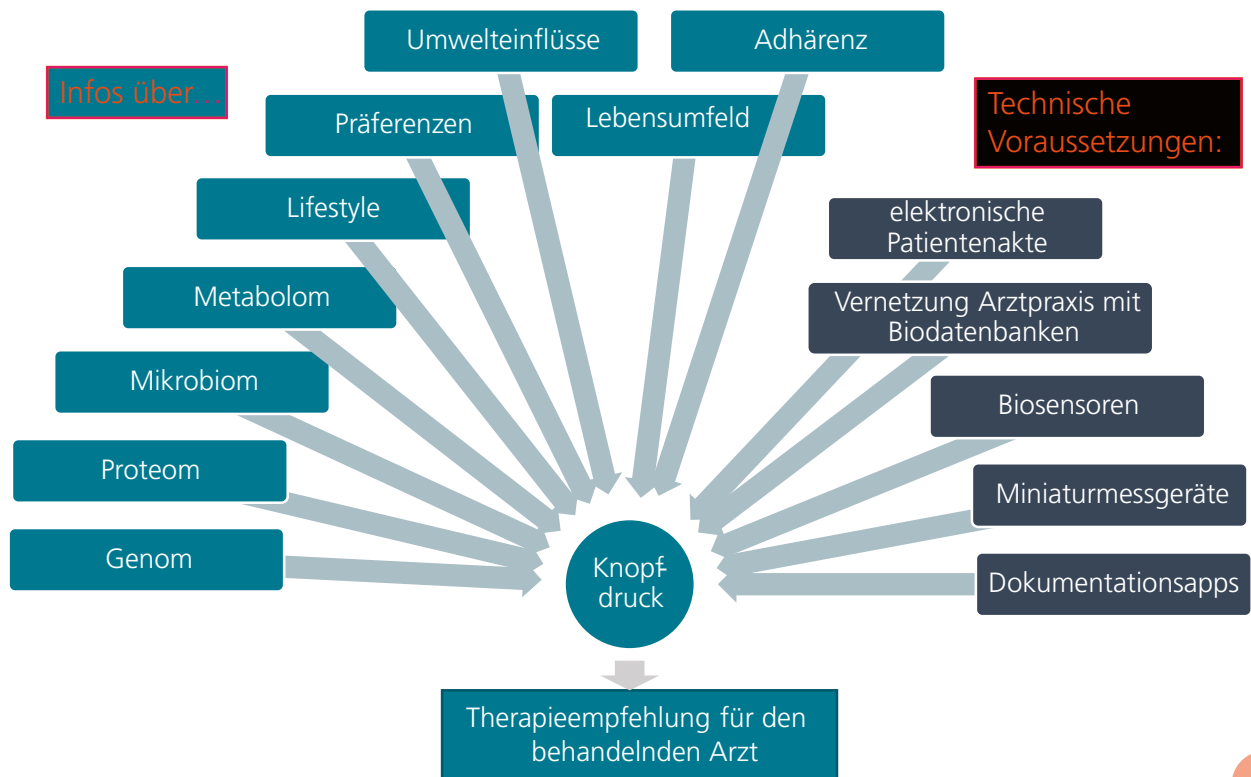
werden. Doch auch dies reicht nicht aus, um die Verstoffwechslung mit einer hohen Sicherheit zu prognostizieren, da verschiedene phänotypische Faktoren zusammenspielen und darüber hinaus auch das Vorliegen extrahepatischer Erkrankungen oder Faktoren einen Einfluss hat.

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 Therapieversuch 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**

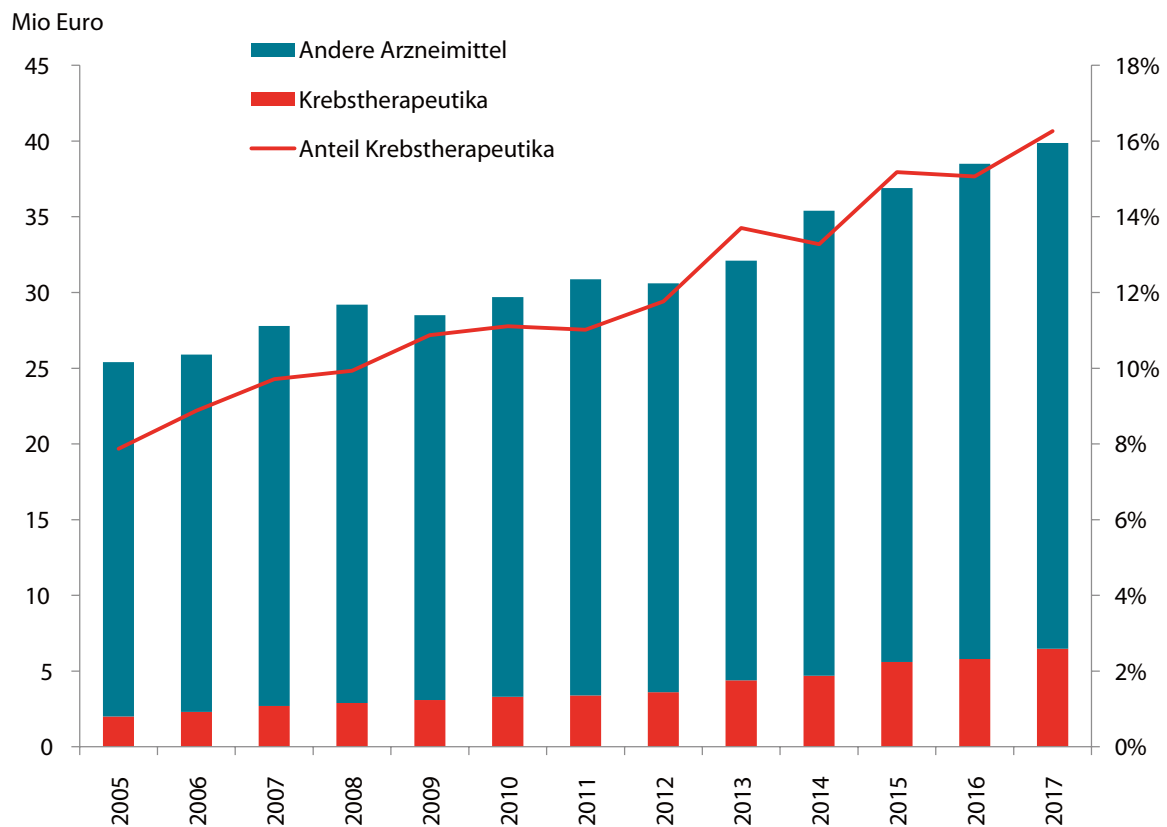
Wirkstoff	Indikation	
Pembrolizumab	Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie	103.757 €
Trametinib / Dabrafenib	Adjuvante 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-medizin/#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](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](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](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-medizin/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](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](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](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](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-Präsentation-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-Präzisionsmedizin-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-praezisionsmedizin/>, 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](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.*



# Perspektiven der Präzisionstherapie

## Biomarker-basierte Präzisionsmedizin: Welchen Beitrag kann Big Data in der Onkologie leisten?

PROF. DR. WOLF-DIETER LUDWIG, ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT



**I**m letzten Jahrzehnt sind große Fortschritte in der molekulargenetischen Charakterisierung solider Tumore und hämatologischer Neoplasien durch die Anwendung innovativer Technologien erzielt worden. Sie haben zu einem besseren Verständnis der Pathogenese von Krebserkrankungen geführt. Gleichzeitig hat die Zahl zielgerichteter neuer Arzneimittel für die Behandlung von Krebserkrankungen deutlich zugenommen. An diese positiven Entwicklungen in der Forschung, Diagnostik und Therapie wurden Hoffnungen geknüpft, dass durch die Präzisionsmedizin individuellere, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlungen ermöglicht und Therapieergebnisse verbessert werden können. Ergebnisse der bisher vorliegenden klinischen Studien zeigen jedoch, dass nur ein sehr kleiner Prozentsatz der Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen derzeit für Therapien, die auf genomischen Analysen basieren, infrage kommen und davon profitieren. Der Artikel beschreibt den potenziellen Beitrag von Big Data für die Biomarker-basierte Präzisionstherapie und verdeutlicht anhand von drei Beispielen künftige Einsatzgebiete von Big Data in der Onkologie.

### 1. Einleitung

Fortschritte in der genomischen Charakterisierung von soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien haben in den letzten beiden Jahrzehnten wichtige Erkenntnisse zu den molekulargenetischen Veränderungen bei Krebserkrankungen erbracht, das Verständnis der Pathogenese von Krebserkrankungen wesentlich erweitert und die große genetische Heterogenität von Tumoren verdeutlicht.<sup>21,51</sup>

Diese Erkenntnisse ermöglichten die Entwicklung einer Vielzahl neuer Wirkstoffe, die spezifisch Signaltransduktionswege bzw. zelluläre Zielstrukturen in Tumorzellen inhibieren oder aber durch Aktivierung des Immunsystems Tumorerkrankungen bekämpfen sollen (z. B. monoklonale Antikörper, Checkpoint-Inhibitoren).

Gleichzeitig haben die Ergebnisse des „Human Genome Project“ die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für die Vorhersage und Therapie von Krebserkrankungen beeinflusst – wenn auch weniger stark, als ursprünglich erhofft.<sup>3,7</sup> Aufgrund der Einführung neuer molekulargenetischer Methoden in die Diagnostik von Krebserkrankungen und Verfügbarkeit zahlreicher neuer Wirkstoffe zu deren Behandlung hat auch die Komplexität diagnostischer bzw. therapeutischer Entscheidungen deutlich zugenommen. Fast zeitgleich wurden Begriffe wie personalisierte Medizin, individualisierte Medizin und Präzisionsmedizin – meist synonym – eingeführt.

Der vorliegende Artikel verwendet die Bezeichnung Präzisionsmedizin, die 2014 in einer Stellungnahme der Leopoldina zu den Absichten der individualisierten Medizin wie folgt definiert wurde: „Individualisierte Medizin zielt darauf ab, durch gezielte Prävention, systematische

Diagnostik und den Einsatz maßgeschneiderter, auf die Bedürfnisse einzelner Patienten oder Patientengruppen ausgerichteter Therapieverfahren die Wirksamkeit und Qualität der Behandlung zu verbessern, dabei die Nebenwirkungen zu reduzieren und langfristig die Kosteneffektivität zu steigern“.<sup>11;44</sup>

Um diese Ziele jedoch zu erreichen, wird es heute immer wichtiger, die Evidenz für den Nutzen der Präzisionsmedizin in klinischen Studien zu belegen. Dies erfordert zunehmend den Umgang mit großen Datenmengen (Big Data). Hierfür müssen bestehende Datensilos aufgelöst und die vorhandenen Daten verknüpft werden mit qualitativ hochwertigen, longitudinalen, der Auswertung durch Computer zugänglichen genomischen, epidemiologischen und klinischen Informationen zu individuellen Patienten. Nur so wird es möglich sein, präzise Assoziationen zwischen Geno- und Phänotyp der Patienten zu identifizieren und den Nutzen im Krankheitsverlauf genau zu analysieren.<sup>6</sup>

## 2. Präzisionsmedizin und Big Data

### 2.1 Big Data

Big Data, maschinelles Lernen, künstliche Intelligenz und digitale Transformation sind Schlagworte, die derzeit sowohl in der Wirtschaft als auch in der Wissenschaft häufig verwendet werden.<sup>38</sup> Bezogen auf die Biomarkerbasierte Präzisionsmedizin in der Onkologie geht es hierbei um den Umgang mit großen Datenmengen, die vor allem resultieren aus (a) der Charakterisierung somatischer genetischer Veränderungen in Tumorzellen bzw. konstitutioneller Mutationen beim Patienten, (b) klinischen Studien

### Definition von „Big Data“

- „Big Data is high-volume, high-velocity and/or high-variety information assets that demand cost-effective, innovative forms of information processing that enable enhanced insight, decision making, and process automation“
- 3 bzw. 4 V-Charakteristika („volume“, „velocity“, „variety“, und ggf. „validity“) – Big-Data-Anwendung, wenn aufgrund der vorliegenden Charakteristika gängige informatische und/oder statistische Verfahren für die Analyse und Entscheidungsfindung nicht geeignet sind
- Nutzung von „Big-Data“ erfordert Datenharmonisierung und –zusammenführung sowie Qualitätskontrolle (vgl. NCI Genomic Data Commons/ ASCO-CancerLinQ-Verbund)<sup>29;46</sup>
- Techniken des maschinellen Lernens („Deep Learning“)



Quelle: Khozian S et al.,<sup>31</sup>

zu neuen onkologischen Arzneimitteln, (c) Befunden aus der Diagnostik (z. B. Pathologie, Radiologie) und Therapie (z. B. Ansprechen auf und Nebenwirkungen der Therapie, vom Patienten berichtete Symptome unter Therapie) sowie (d) Auswertung elektronischer Patientenakten („electronic health records“, EHR). Mit der Präzisionsmedizin und Nutzung von Big Data ist die Hoffnung verbunden, dass Forschung und Therapieergebnisse bei Krebserkrankungen künftig deutlich verbessert werden können.

Dabei geht es nicht nur um Big Data, sondern auch um die Auswertung unterschiedlicher Datentypen (in der Onkologie häufig molekulargenetische Analysen), die mit weiteren diagnostischen Befunden der Patienten (z. B. aus aktuellen bildgebenden Verfahren, pathologischen und klinischen Untersuchungen) verknüpft und analysiert werden müssen. Dabei entstehen bereits heute nicht selten

Datenmengen von hunderten Terabyte allein aus der Versorgung.<sup>2</sup> Da die Analysen der Big Data mit traditionellen Instrumenten der Informatik und Statistik nicht mehr zu bewältigen sind, werden spezielle informationstechnologische Verfahren benötigt.<sup>2;12</sup> Wesentlich ist, dass diese Daten qualitätsgesichert erhoben und standardisiert verarbeitet werden, sodass unabhängig davon, wer die Analyse durchführt, immer dasselbe Ergebnis herauskommt. Darüber hinaus kann ein großer Datensatz, zu dem bereits viele andere ähnliche Vergleichsdatensätze vorliegen, mit Methoden der künstlichen Intelligenz nach Mustern oder Korrelationen untersucht werden – dies bedeutet, das Programm lernt aus den Vergleichsdaten, mit denen man es „füttert“, Vorhersagen zu treffen, beispielsweise über Erfolg oder Misserfolg einer medikamentösen Therapie.<sup>14</sup>

Angesichts der zunehmenden Bedeutung von genomischen Daten als Motor der Präzisionsmedizin in der Onkologie<sup>29</sup> sei an einige der bereits 2010 von Francis Collins genannten Forderungen erinnert, die heute für eine erfolgreiche Nutzung der Genomforschung im Rahmen der Präzisionsmedizin unverzichtbar sind:<sup>7</sup>

- freier und offener Zugang zu Genomdaten
- technologische Entwicklungen für Sequenzierung und funktionelle genomische Charakterisierung
- kontinuierliche, exakte Identifizierung von Risikofaktoren (z. B. Genetik, Umwelt)
- neue Modelle der öffentlichen-privaten Partnerschaften, um angesichts der Vielzahl neuer Zielstrukturen für Arzneimittel, die aus genomischen Analysen häufiger und seltener Krankheiten resultieren, rasch für Patienten sinnvolle diagnostische und therapeutische Strategien abzuleiten.

Auch die Vielzahl neuer Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen erzeugt große Datenmengen (z. B. aus klinischen Studien vor und Beobachtungsstudien bzw. Registern nach der Zulassung) und erhöht deutlich die Komplexität in Entscheidungsprozessen für rationale diagnostische Untersuchungen bzw. Therapiestrategien. Zwischen 2014 und 2018 wurden in den USA bzw. in Europa 57 neue Arzneimittel für insgesamt 23 onkologische Indikationen zugelassen, in erster Linie für solide Tumoren, aber auch viele Arzneimittel für die Behandlung hämatologischer Neoplasien.<sup>27</sup>

Verschiedene Publikationen haben sich intensiv mit den Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken von Big Data in

unserem Gesundheitssystem beschäftigt.<sup>2;8;12;22;30;42</sup> Erinnert wird in diesen Publikationen vor allem an die Notwendigkeit, eine translationale Forschungsagenda zu Big Data zu etablieren. Betont werden aber auch die besonderen Herausforderungen für die Auswertung von Big Data in der medizinischen Forschung, die sich aus der Zusammenführung von Daten ergeben, die von mehreren Institutionen in oft unterschiedlichen Kontexten erhoben wurden. Kritisiert wurde vor allem, dass sich Forschungsinitiativen bisher nur selten der Validierung, Auswertung, Implementierung, Kommunikation und Ergebnissen in der „Real World“-Situation von Big Data gewidmet haben.<sup>30</sup>

Auf rechtliche und ethische Vorgaben im Zusammenhang mit Big Data wird an anderer Stelle ausführlich eingegangen.<sup>10;12</sup> Besondere Bedeutung kommt dem Datenschutz zu, auch um zu verhindern, dass Patienten aus Sorge um die korrekte Geheimhaltung ihrer Daten diese nicht zur Verfügung stellen und somit Validierung und Vertrauen in Big Data gefährden.<sup>42</sup>

### 3. Anforderungen an Biomarker und Präzisionsmedizin in der Onkologie

Von wesentlicher Bedeutung für die Biomarker-basierte Präzisionsmedizin in der Onkologie sind methodisch und klinisch validierte molekulare Biomarker, die für zielgerichtete Therapien infrage kommende Patienten exakt identifizieren. Dies setzt u.a. voraus, dass die Entwicklung molekularer Biomarker parallel verläuft zur Entwicklung neuer onkologischer Wirkstoffe. Die Überprüfung ihrer Validität hinsichtlich der Vorhersage der für spezielle Therapien geeigneten Patienten sollte bereits im Rahmen der Zulassung onkologischer Arzneimittel durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) oder US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) erfolgen.

#### Definition von Biomarker

„Merkmale, die objektiv gemessen werden können zur Bewertung von normalen biologischen Prozessen, von pathologischen Prozessen, von pharmakologischen Reaktionen auf eine therapeutische Intervention oder von Reaktionen auf präventive oder andere Gesundheitsinterventionen“.

Quelle: Zukunftsreport 2009  
„Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem“



Unter Mitwirkung von Experten europäischer und US-amerikanischer Fachgesellschaften sowie der EMA wurden anlässlich eines Kongresses 2016 zum Thema „Innovation und Biomarker in der Entwicklung von Krebsmedikamenten“ wichtige Anforderungen an die künftige Entwicklung von molekularen Biomarkern im Rahmen der Präzisionsmedizin in der Onkologie festgelegt.<sup>43</sup> Kritisiert wurde in diesem Zusammenhang, dass entsprechende Assays und Technologien in klinischen Studien bzw. im klinischen Alltag zu früh – meist ohne ausreichende analytische Validierung – verwendet werden. Für die Validierung der Biomarker sei auch eine Standardisierung des Vorgehens bei der Gewinnung von Tumormaterial unverzichtbar.

Vor dem Einsatz von Biomarkern im klinischen Alltag sollte jeder neue Biomarker nach abgeschlossener Validierung auch in kontrollierten Studien seinen klinischen Nutzen gezeigt haben. Wichtig sei darüber hinaus, dass Ärzte die Ergebnisse genomischer Analysen richtig interpretieren,<sup>46</sup> „actionable genes“ (d.h. Gene, deren Mutation gezielte therapeutische oder präventive Maßnahmen nach sich ziehen)<sup>17</sup> erkennen und Patienten adäquat hierüber informieren. Ein verbesserter Dialog zwischen Ärzten und Patienten mit dem Ziel einer partizipativen Entscheidungsfindung ist erforderlich, um den potenziellen Nutzen der Biomarker-basierten Präzisionsmedizin verständlich zu erklären, dabei aber auch auf die heute meist noch begrenzten Kenntnisse zu den in der Präzisionsmedizin verwendeten diagnostischen Maßnahmen und eingesetzten Therapiestrategien hinzuweisen.

An den verstärkten Einsatz molekularer Diagnostik, speziell der Verwendung des leistungsstarken Next-Generation-Sequencing (NGS) und von digitalen Technologien in der Behandlung von Krebserkrankungen, wird die Hoffnung geknüpft, eine immer individuellere, auf den einzelnen Krebspatienten zugeschnittene Tumorthherapie zu ermöglichen.<sup>15;17;39</sup> Die rasche Entwicklung in diesem Bereich verdeutlicht der 2019 von der FDA als erste umfassende Analyse des Genoms mittels NGS für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (FoundationOne® CDx) zugelassene Test.<sup>19</sup> Analysiert werden in diesem Test insgesamt 324 Gene, wobei vorausgegangene Untersuchungen nach Aussagen des Herstellers Übereinstimmung mit sieben im Markt befindlichen „companion diagnostics“ und anderen NGS-Methoden ergeben haben. Dieser Test wird in den USA beworben mit der Aussage, dass genomische Daten in „Real-Life“-Ergebnisse überführt und dadurch verbesserte

Ergebnisse in der klinischen Praxis erzielt werden. Derartige Aussagen sind jedoch problematisch, da sie möglicherweise unrealistische Erwartungen wecken – lange bevor die diagnostische und prognostische Bedeutung dieser Analysen durch geeignete klinische Studien belegt wurde.

Angesichts der zunehmenden Bedeutung, die heute molekulare Untersuchungsmethoden für Diagnostik und Therapie in der Onkologie besitzen, ist die Auswahl validierter Biomarker zum Nachweis von Treibermutationen und Qualitätssicherung der Analytik besonders wichtig<sup>25;26;34;48</sup> – nicht nur hinsichtlich der eingesetzten Methoden sondern auch in Bezug auf Indikationsstellung, Interpretation der Ergebnisse und Nutzung der Daten für Grundlagen- und Versorgungsforschung. Ein kürzlich von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) in Kooperation mit weiteren wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften erarbeitetes Positionspapier widmet sich sowohl Indikationen und Durchführung molekulargenetischer Verfahren als auch den künftigen gesundheitspolitischen Erfordernissen, wie beispielsweise Sicherung der zeitnahen, qualitätsgesicherten Durchführung molekularer Diagnostik, Bereitstellung kontinuier-

### DGHO-Positionspapier zur qualitätsgesicherten Molekulardiagnostik in der Onkologie

- Die Indikation zur Anforderung von Molekulardiagnostik ist zielgerichtet. Ziele sind Maßnahmen zur Prävention, zum Screening, zur Diagnosesicherung und/oder zur Therapie.
  - Molekulardiagnostische Verfahren in der Therapie sind indiziert, wenn das Ergebnis einen Einfluss auf das weitere Vorgehen hat, in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien.
  - Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik nach der histologischen und zytologischen Untersuchung integriert sein. Maßnahmen der Qualitätssicherung sind Ringversuche und Akkreditierung.
  - Daten müssen geschützt sein und in anonymisierter oder pseudonymisierter Form für Grundlagen- und Versorgungsforschung zur Verfügung stehen.
- flächendeckende Verfügbarkeit
  - qualitätsgesicherte Durchführung
  - ärztliche Fort- und Weiterbildung
  - umfassende Patienteninformation
  - Kostenerstattung
  - Umgang mit Angeboten zentralisierter, kommerzieller Anbieter
  - Wissen-generierende Versorgung.

Quelle: DGHO,<sup>13</sup>



licher ärztlicher Fortbildung in der Molekulardiagnostik sowie Analyse der Kosten bzw. der Vergütungsstrukturen für molekulare Diagnostik.<sup>13</sup>

#### 4. Einsatzgebiete von „Big Data“ bzw. digitaler Medizin in der Onkologie

An drei Beispielen sollen im Folgenden kurz Chancen und Herausforderungen neuartiger Informationstechnologien dargestellt werden, um Erkenntnisse zur Qualitätssicherung von Therapiemaßnahmen zu erhalten, präzise Therapieentscheidungen zu treffen und die Klassifikation von sowie die Vorhersage relevanter Mutationen in pathologischen Präparaten zu verbessern.

##### 4.1 „Simulated Treatment Learning“ (STL): Klassifikationsverfahren zum Erkennen wirksamer Therapien beim Multiplen Myelom (MM)

Wissenschaftler aus den Niederlanden haben versucht, anhand der Ergebnisse von drei Phase-III-Studien bei Patienten mit MM mithilfe des STL Parameter zu identifizieren, die eine gute Wirksamkeit zugelassener Arzneimittel für die Behandlung des MM vorhersagen.<sup>50</sup> Die insgesamt 910 Patienten erhielten entweder den Proteasom-Inhibitor Bortezomib oder eine andere Therapie. Für jeden Patienten wurden Genexpressionsprofile an isolierten Myelomzellen analysiert. Der Vergleich der beiden Therapiearme ergab eine Hazard Ratio (HR) von 0.75 zugunsten der mit Bortezomib behandelten Patienten und sprach somit für einen signifikanten Vorteil dieses Arzneimittels. Nicht erkennbar war jedoch, ob es sich hierbei um einen kleinen Effekt für alle Patienten im Bortezomib-Arm handelt oder ob nur eine Subgruppe der Patienten einen deutlichen Nutzen von der Behandlung mit Bortezomib hatte. Anhand des STL konnten Genexpressionsmarker identifiziert werden, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose die am besten wirksame Behandlung für Patienten mit MM anzeigen.

Das in dieser Studie verwendete Klassifikationsverfahren wurde erfolgreich getestet an verschiedenen Genexpressionsplattformen, unterschiedlichen Behandlungen und verschiedenen Studientypen, sodass die Hoffnung besteht, dass es generell und nicht nur zur Analyse eines speziellen Datensatzes verwendet werden kann. Möglicherweise ist dieses Verfahren künftig auch geeignet, um Post-hoc-Analysen von Phase-III-Studien durchzuführen, in denen primäre Endpunkte nicht erreicht wurden, jedoch eine Subgruppe

von Patienten identifiziert werden kann, die von neuartigen onkologischen Therapien profitieren.

##### 4.2 „Deep Learning“-Modelle zur Klassifikation des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

Auch in der pathologischen Diagnostik von Tumorerkrankungen werden Big Data zunehmend analysiert, um beispielsweise beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) Untersuchungen zum Stadium der Erkrankung sowie zur Art und dem Subtyp des Lungenkarzinoms zu komplettieren. Mithilfe von „Deep Learning“-Modellen konnte gezeigt werden, dass diese Verfahren gut geeignet sind, Pathologen in der Klassifikation von histologischen Präparaten von Patienten mit NSCLC zu unterstützen. Mithilfe unabhängiger Datensätze, die an Gefrierschnitten, Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Geweben bzw. Biopsien von NSCLC validiert wurden, konnten insgesamt sechs Mutationen identifiziert werden, die eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen ermöglichte und dadurch auch therapeutische Entscheidungen beeinflusste.

Die Autoren erhoffen sich von ihrem Modell einen künftigen Einsatz sowohl in der Routinediagnostik als auch bei diagnostisch schwierigen Fällen. Dies würde für Pathologen eine erhebliche Arbeitserleichterung bedeuten und die Möglichkeit bieten, sich auf andere Aufgaben zu konzentrieren, wie etwa die Zusammenführung von histologischen, molekularen und klinischen Informationen, um für individuelle Patienten geeignete Therapieentscheidungen zu treffen.<sup>9</sup>

##### 4.3 Nutzung administrativer Big Data zur Identifizierung qualitätsverbessernder Maßnahmen in der Therapie des Brustkrebses

Zu etwa 98 Prozent der in der kanadischen Provinz Ontario (13 Millionen Einwohner) auftretenden Fälle von Krebserkrankungen wurden diagnostische und demographische Informationen im Ontario-Krebsregister erfasst. Verschiedene administrative Datenbasen wurden genutzt, um bei insgesamt 28427 Frauen mit einem frühen Stadium des Brustkrebses die Qualität der verabreichten systemischen Therapie zu analysieren.<sup>18;22</sup> Von den insgesamt 28427 Patientinnen, die zwischen 2006 und 2010 in Ontario diagnostiziert wurden, erhielten 41 Prozent eine adjuvante Chemotherapie. Als Indikatoren für die Qualität der verab-



reichten Therapien wurden u.a. ausgewertet: der Zugang zur systemischen Chemo- bzw. Hormontherapie, die Verabreichung der Therapie (z. B. Dosis, Schema, Dosisintensität, Verzögerungen in der Behandlung und Adhärenz), die Toxizität (z. B. Aufsuchen von Notfallambulanzen, Auftreten schwerer febriler Neutropenie bzw. Tod innerhalb von < 60 Tagen nach Behandlung), Sicherheitsaspekte wie etwa geeignete supportive Behandlungen (z. B. Medikamente zur Verhinderung der Leukopenie und von Übelkeit/Erbrechen) und die Nutzung von „computerized prescriber order entry“ (CPOE) für systemische Therapien.

Als wichtigste qualitätssichernde Maßnahme erwies sich die Nutzung von CPOE, die zu einer signifikanten Verbesserung der Qualität der durchgeführten Therapie führte. Weitere qualitätsverbessernde Maßnahmen waren die rechtzeitige Verabreichung der Chemotherapie, Aufsuchen von Notfallambulanzen bzw. stationäre Aufnahme während der Chemotherapie aufgrund von Komplikationen.

Bereits 2012 hatte die American Society of Oncology (ASCO) ihre Vision für die künftige Nutzung von „Big Data“ in der Onkologie publiziert.<sup>1</sup> Sie antizipiert unter anderem: die Analyse und gemeinsame Nutzung von Daten zu jedem Patient mit Krebserkrankung, die Nutzung von Beobachtungsdaten, um daraus Rückschlüsse auf sinnvolle, die tägliche Praxis verändernde Maßnahmen zu ziehen und die Verbesserung klinischer Leitlinien sowie der Qualitätsmaßnahmen anhand von Auswertungen der Therapieergebnisse. Im September 2013 hatte daraufhin das Institute of Medicine (IOM) einen Bericht veröffentlicht, der sechs wichtige Faktoren einer qualitativ hochwertigen Behandlung von Krebspatienten beschrieb:<sup>20</sup>

- engagierte Patienten und patientenzentrierte Kommunikation
- interprofessionelle onkologische Behandlungsteams, die eng mit anderen, an der Pflege und medizinischen Behandlung beteiligten Teams zusammenarbeiten
- auf Ergebnisse klinischer kontrollierter Studien sich stützende evidenzbasierte Behandlung
- ein lernendes System für die Gesundheitsinformationen
- die Umsetzung vorhandener Evidenz in der klinischen Praxis, qualitätssichernde Maßnahmen
- für alle Patienten erschwingliche Behandlung.

Darauf aufbauend wurde innerhalb des Cancer LinQ-Programms<sup>46</sup> der ASCO ein lernendes Gesundheitsinformationssystem – basierend auf Daten aus EHR zu einer großen

Anzahl an Tumorpatienten – für Onkologen und Patienten entwickelt. Ziel dieses Programms ist es, die klinische Versorgung zu verbessern, Therapieergebnisse bei Patienten zu optimieren, Erkenntnisse für die Weiterentwicklung der ASCO-Therapieleitlinien zu nutzen und Systeme zur Unterstützung in der Entscheidungsfindung für praktizierende Onkologen bereitzustellen.

Darüber hinaus sollen molekulare und genetische Analysen im Rahmen der Präzisionsmedizin initiiert und relevante Sicherheitssignale neuer onkologischer Arzneimittel in der Phase nach der Zulassung identifiziert werden. Ein wichtiges Prinzip von Cancer LinQ ist die interaktive Visualisierung von Patientendaten, damit Onkologen individuelle Patienten identifizieren können, die von präventiven oder therapeutischen („actionable“) Maßnahmen profitieren. Außerdem soll das Programm durch longitudinale Verfolgung individueller Patienten oder einer Population von Patienten klinisch relevante Trends in der Diagnose und Therapie sowie Qualität der Versorgung erkennen.

Die Schwierigkeiten in der Entwicklung derartiger Systeme verdeutlicht ein von IBM („Watson for Oncology“) entwickeltes System zur Entscheidungsfindung, das unstrukturierte patientenbezogene Daten mithilfe von Algorithmen für Spracherkennung und maschinelles Lernen auswertet, bisher jedoch keine überzeugenden und klinisch relevanten Ergebnisse generieren konnte.<sup>45</sup>

## 5. Nutzen genomischer Analysen im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit Krebserkrankungen

### 5.1 SHIVA-Studie

Im Rahmen dieser prospektiven kontrollierten Phase-II-Studie wurden an acht französischen Universitätskliniken erwachsene Patienten mit metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen, die gegenüber der medikamentösen Standardtherapie refraktär waren.<sup>32;33</sup> Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren ein guter Allgemeinzustand, die Möglichkeit anhand von Biopsie oder Resektion des soliden Tumors Genomanalysen durchzuführen und der Nachweis von zumindest einer messbaren Manifestation der Krebserkrankung als Verlaufparameter. Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen genetische Veränderungen im Hormonrezeptor oder in zwei Signalwegen (PI3K/mTOR, RAF/MEK) nachgewiesen wurden, für die insgesamt elf zielgerichtete medikamentöse Therapien zur Verfügung

standen. Alle Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine an der molekularen Veränderung ausgerichtete Therapie (experimentelle Gruppe) oder eine Behandlung entsprechend der Entscheidung des Arztes (Kontrollgruppe), die sich nicht an den Ergebnissen der Genomuntersuchung orientierte. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) in der „intention-to-treat“ Population.

Von 741 gescreenten Patienten hatten 293 (40 Prozent) zumindest eine für die medikamentöse Therapie geeignete molekulare Veränderung, von denen schließlich 99 in der experimentellen Gruppe und 92 in der Kontrollgruppe behandelt wurden. Das PFS unterschied sich nach einer medianen Nachbeobachtung von 11,3 Monaten nicht signifikant (experimentelle Gruppe: 2,3 Monate versus Kontrollgruppe: 2,0 Monate). Unerwünschte Ereignisse (Grad 3-4) traten in der experimentellen Gruppe (43 Prozent) etwas häufiger auf als in der Kontrollgruppe (35 Prozent). Die Ergebnisse zeigen, wie wichtig es ist, die klinische Relevanz molekularer Biomarker zunächst in kontrollierten klinischen Studien zu überprüfen.

## 5.2 NCI-MATCH

In der sog. „MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice)-Studie des National Cancer Institute (NCI) in den USA wurde zunächst die Zahl der Patienten mit Krebserkrankungen analysiert, bei denen anhand genomischer Untersuchungen die Entscheidung für eine zielgerichtete Therapie getroffen werden kann.<sup>37</sup> In einer Zwischenanalyse im Jahr 2016 erfolgte eine komplette genomische Testung in 87 Prozent der insgesamt 739 untersuchten Proben.<sup>33</sup> Nur in neun Prozent fand sich eine Mutation, die zielgerichtet behandelt werden konnte – in einem von zunächst insgesamt zehn Therapiearmen. Die basierend auf der Genomanalyse geeignete Therapie erhielten jedoch nur 2,5 Prozent der Patienten, da ein schlechter Allgemeinzustand, pathologische Laborwerte, der Beginn einer anderen Therapie oder aber Progress der Krebserkrankung bzw. Tod sie verhinderte.

Die genetischen Analysen im NCI-MATCH wurden daraufhin modifiziert und „Multiplex-Plattformen“ zur Untersuchung von 11, 46 oder 50 Genen verwendet.<sup>33;37</sup> Der Prozentsatz an potenziell „actionable“ Mutationen (in 39 Prozent der untersuchten Tumore) wurde dadurch zwar erhöht, weiterhin aber nur ein sehr kleiner Prozentsatz (4,2 Prozent) in den an der genetischen Veränderung aus-

gerichteten Therapiearmen behandelt. Ergebnisse zum klinischen Ansprechen der Tumore liegen bislang nicht vor. Ziel dieser Studie mit inzwischen etwa 40 verschiedenen Behandlungsarmen, an der mehr als 1100 Behandlungszentren in den USA und Puerto Rico beteiligt sind, ist es anhand von NGS Signale für die Wirksamkeit einzelner Arzneimittel bei genau charakterisierten molekularen Veränderungen zu generieren und künftig den Nutzen dieser Wirkstoffe außerhalb von NCI-MATCH in kontrollierten klinischen Studien weiter zu untersuchen.

## 5.3 Genomsequenzierung bei NSCLC

Auch in einer 2018 publizierten retrospektiven Kohortenstudie, die Patienten in onkologischen Praxen mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIb/IV) oder nicht resezierbarem NSCLC (ausgenommen Plattenepithelkarzinome) einschloss, führte eine breite Genomsequenzierung nicht zu einer wesentlichen Beeinflussung der Therapieentscheidung oder Prognose der Erkrankung.<sup>41</sup>

Unter insgesamt 5688 Patienten mit NSCLC erhielten 875 (15,4 Prozent) eine umfassende Genomsequenzierung und 4813 (84,6 Prozent) eine Routinetestung der bekannten genetischen („actionable“) Mutationen. In Abhängigkeit der genetischen Untersuchungsergebnisse wurden 4,5 Prozent der Patienten mit zielgerichteten Arzneimitteln behandelt, 9,8 Prozent erhielten gegen EGFR-/ALK-Mutationen gerichtete und 85,1 Prozent keine zielgerichteten Wirkstoffe. Signifikante Assoziationen zwischen den unterschiedlichen Therapiestrategien und dem Überleben der Patienten fanden sich nicht.

Diese Studie konnte aufgrund ihres Designs keine Aussage über die prognostische Bedeutung der NGS-basierten Diagnostik treffen, lieferte aber interessante Informationen darüber, in welchem Umfang die Möglichkeiten der Präzisionsmedizin in der Onkologie derzeit außerhalb akademischer Institutionen eingesetzt werden.<sup>5;41</sup>

## 5.4 Therapieergebnisse bei „genome-targeted/-informed“ Therapien

Eine aktuelle retrospektive Studie aus den USA hat anhand von öffentlich zugänglichen Querschnittsdaten untersucht, wie hoch der Prozentsatz der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankungen ist, die von einer medikamentösen Therapie profitieren, die durch Ergebnisse (molekular-)genetischer Analysen gesteuert wurde.<sup>35</sup> Berücksichtigt in dieser Studie wurden insgesamt

31 von der FDA zwischen 2006 und 2018 zugelassene Arzneimittel zur Behandlung solider Tumoren bzw. hämatologischer Neoplasien sowie bereits früher zugelassene Wirkstoffe (z. B. Trastuzumab, Imatinib, Gefinitib, Erlotinib, Cetuximab), deren Anwendung ebenfalls genetische Analysen voraussetzt. Die Autoren unterschieden in ihrer Untersuchung zwischen<sup>1</sup> „genome-targeted“ Therapien, die entsprechend Zulassung vor ihrer Anwendung die Durchführung eines genetischen Tests verlangten, und<sup>2</sup> „genome-informed“ Therapien, die neben den unter<sup>1</sup> genannten Arzneimitteln auch solche berücksichtigten, die nicht nur gegen spezielle genetische Mutationen gerichtet waren, sondern auch über andere potenzielle Wirkmechanismen verfügten. Es wurden nur Patienten für diese Therapien ausgewählt, deren Tumorarten und genetischen Veränderungen in den Anwendungsgebieten des jeweiligen Arzneimittels genannt waren. Von einem Nutzen für die Patienten wurde ausgegangen, wenn ein Ansprechen der Krebserkrankung dokumentiert werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind insgesamt ermutigend, zeigen jedoch kleine Fortschritte im Vergleich zu 2006: Während 2006 nur 5,1 Prozent (28 729 von 564 830 Patienten) für eine „genome-targeted“ Therapie in Frage kamen und 0,7 Prozent hiervon profitierten, waren dies 2018 immerhin 8,3 Prozent (50 811 von 609 640 Patienten) und 4,9 Prozent profitierten. Etwas mehr als die Hälfte (Median: 54 Prozent) zeigten ein Ansprechen auf die „genome-informed“ Therapien und die Dauer des Ansprechens betrug im Median 29,5 Monate. Die Autoren erhoffen sich von einem breiteren Einsatz der NGS bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eine weitere Zunahme der für „genome-informed“ Therapien geeigneten Patienten.

Erste Ergebnisse aus einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen und nur schwer zu behandelnden Krebserkrankungen sind jedoch ebenfalls eher enttäuschend, da nach einer umfassenden genomischen Analyse mittels NGS auch nur 19 Prozent der insgesamt 1035 Patienten für eine derartige Therapie in Betracht kamen und nur 22 Patienten (2,1 Prozent) von ihr profitierten.<sup>36</sup>

## 6. Big Data und Präzisionsmedizin in der Onkologie: Quo vadis?

Angesichts der in den letzten Jahren rasch zunehmenden Zahl neuer zielgerichteter Arzneimittel für die Behandlung

von Krebserkrankungen, der Verfügbarkeit von innovativen Technologien (z. B. NGS) für eine präzisere molekulare Diagnostik und dem daraus resultierenden Umgang mit großen Datenmengen wird die Auswertung von Big Data künftig sicher einen hohen Stellenwert bekommen – sowohl für die biomedizinische Forschung als auch für die Versorgung onkologischer Patienten. Um die Chancen von Big Data (z. B. bessere Stratifizierung von genetisch und prognostisch sehr unterschiedlichen Krebserkrankungen, gezielter Einsatz besser wirksamer und mit weniger Nebenwirkungen verbundener Therapien) zu nutzen, müssen jedoch zunächst die Standards zur Erfassung, Annotation und Qualitätssicherung von Big Data klar festgelegt werden, ebenso wie Regeln für die Sammlung und Auswertung gesundheitsbezogener Daten.

Der Nutzen von Big Data im Rahmen der Präzisionsmedizin hinsichtlich Verbesserung von Diagnostik und Therapie bei Krebserkrankungen konnte bisher nur in wenigen klinischen Studien überzeugend gezeigt werden. Dies gilt auch für die Präzisionsmedizin generell, die zwar zahlreiche neue diagnostische Methoden zum besseren Verständnis der Pathogenese und Klassifikation von Krebserkrankungen und daraus abgeleitet zielgerichtete Therapien erbracht hat, aber den Beweis einer deutlichen Verbesserung der Prognose oder gar Heilung fortgeschrittener Tumore bisher meist schuldig geblieben ist.

Wichtig ist deshalb, dass in der Ära von Big Data und Präzisionsmedizin bereits vor der Zulassung die deutlich größere Komplexität in der Diagnostik und den zur Verfügung stehenden Therapiestrategien bei regulatorischen Entscheidungen adäquat berücksichtigt wird. FDA und EMA haben inzwischen Initiativen gestartet, um Ihre Infrastruktur hinsichtlich der Gewinnung von Erkenntnissen aus unstrukturierten und strukturierten Daten bzw. Big Data zu erweitern. Von der FDA wurde eine multidisziplinäre Initiative („Information Exchange and Data Transformation“, INFORMED) gestartet mit dem Ziel, das Potenzial von Big Data und fortschrittlichen Analysemethoden für die Verbesserung der Therapieergebnisse in der Onkologie zu nutzen.<sup>31</sup> Diese Initiative beinhaltet auch eine Zusammenarbeit mit dem NCI, um neue Erkenntnisse zu gewinnen – vor allem zum Ansprechen individueller Patienten mit Krebserkrankungen auf zielgerichtete Therapien und den darunter auftretenden Nebenwirkungen. Geplant hierfür sind u. a. die Messung und Auswertung von Parametern wie Schmerzen, Lebensqualität, funktioneller Status und

kognitive Funktion mittels biometrischer Sensoren, computerunterstütztem Sehen und Spracherkennungstechnologien.

Auch die EMA hat kürzlich Empfehlungen ihrer HMA-EMA Joint Big Data Taskforce veröffentlicht, die sich in sechs Arbeitsgruppen mit dem aktuellen Datenbestand zu genomischen Analysen bzw. bioanalytischen „Omics“-Verfahren (vor allem Proteomik) beschäftigt haben. Künftige Einsatzgebiete von Big Data, wie beispielsweise klinische Studien (inkl. Beobachtungsstudien), Spontanmeldungen zu Nebenwirkungen von Arzneimitteln und die Verwendung von Daten aus sozialen Medien und m-Health werden diskutiert.<sup>23</sup> Durch eine vernünftige Nutzung sogenannter „Real-World Data“ (RWD) erhoffen sich Experten der EMA und andere Wissenschaftler, alle wichtigen Schritte in der Entwicklung und dem Einsatz von Arzneimitteln – von Forschung und Entwicklung über regulatorische Entscheidungsprozesse bis hin zur Zulassung, daran anschließenden HTA-Verfahren, Preisfindung und Erstattung – effektiver und auch rationeller gestalten zu können.<sup>16</sup>

Auch in Zukunft werden aber trotz aller Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen die Aufklärung des Patienten, Risikoeinschätzung und Prognose eine Domäne des Arztes sein und nicht der sicher häufiger zur Verfügung stehenden Algorithmen. Ob Big Data tatsächlich die Onkologie verändern wird, wie kommerzielle Anbieter von neuen Analysetechnologien suggerieren, werden wir auch erst in einigen Jahren wissen.

E-Mail-Kontakt: Wolf-Dieter.Ludwig@akdae.de

## Literatur

- American Society of Oncology (2012): Shaping the future of oncology: Envisioning cancer care in 2030. Outcomes of the ASCO Board of Directors Strategic Planning and Visioning Process, 2011-2012: <https://www.asco.org/sites/default/files/shapingfuture-lowres.pdf> (letzter Zugriff: 2. September 2019).
- Binder H, Blettner M (2015): Big data in medical science – a biostatistical view. *Dtsch Arztebl Int* 112: 137-142.
- Borden EC, Raghavan D (2010): Personalizing medicine for cancer: the next decade. *Nat Rev Drug Discov* 9: 343-344.
- Brusco LL, Wathoo C, Mills Shaw KR et al. (2018): Physician interpretation of genomic test results and treatment selection. *Cancer* 124: 966-972.
- Bunn PA, Jr., Aisner DL (2018): Broad-based molecular testing for lung cancer: precisely the time for precision. *JAMA* 320: 445-446.
- Clinical Cancer Genome Task Team of the Global Alliance for Genomics and Health, Lawler M et al. (2017): Sharing clinical and genomic data on cancer – the need for global solutions. *N Engl J Med* 376: 2006-2009.
- Collins F (2010): Has the revolution arrived? *Nature* 464: 674-675.
- Cook JA, Collins GS (2015): The rise of big clinical databases. *Br J Surg* 102: e93-e101.
- Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T et al. (2018): Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med* 24: 1559-1567.
- Damm R (2011): Personalisierte Medizin und Patientenrechte – Medizinische Optionen und medizinrechtliche Bewertung. *MedR* 29:7-17
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V., acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften e. V., Union der deutschen Akademien der Wissenschaften e. V. (Hrsg.) (2014): Individualisierte Medizin – Voraussetzungen und Konsequenzen. Halle (Saale), 112 Seiten.
- Deutscher Ethikrat (Hrsg.) (2018): Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung. Stellungnahme. Berlin: Deutscher Ethikrat.
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (2019): Positionspapier: Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: <https://dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf> (letzter Zugriff: 2. September 2019).
- Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (2019): Digitale Onkologie: Viele Daten – große Chancen? *360° Onkologie*: Ausgabe 07.
- Ebert BL (2017): Introduction to a review series on precision hematology. *Blood* 130: 408-409.
- Eichler HG, Bloechl-Daum B, Broich K et al. (2019): Data rich, information poor: can we use electronic health records to create a learning healthcare system for pharmaceuticals? *Clin Pharmacol Ther* 105: 912-922.
- Elbracht M, Meyer R, Eggermann T, Kurth I (2018): Rationaler Einsatz genetischer Tests in der Inneren Medizin: Möglichkeiten und Limitationen der Next-generation-sequencing-Diagnostik. *Internist (Berl)* 59: 756-765.
- Enright KA, Taback N, Powis ML et al. (2017): Setting quality improvement priorities for women receiving systemic therapy for early-stage breast cancer by using population-level administrative data. *J Clin Oncol* 35: 3207-3214.
- Foundation Medicine (2019): FoundationOne® CDx: Molekulare Pan-Tumoranalyse für die Identifikation zielgerichteter Behandlungsoptionen bei Patienten mit soliden Tumoren: <https://www.foundationmedicine.de/> (letzter Zugriff: 2. September 2019)
- Ganz PA (2016): Improving the quality and value of cancer care: A work in progress – The 2016 Joseph V. Simone award and lecture. *J Oncol Pract* 12:876-879
- Hanahan D, Weinberg RA (2011): Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144:646-674.
- Hassett MJ (2017): Quality improvement in the era of big data. *J Clin Oncol* 35: 3178-3180.
- Head of Medicines Agencies (2019): HMA-EMA Joint Big Data Taskforce – summary report: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma-ema-joint-task-force-big-data-summary-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma-ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 2. September 2019).
- Hunter DJ (2016): Uncertainty in the era of precision medicine. *N Engl J Med* 375: 711-713.
- Institute of Medicine (2016): Biomarker tests for molecularly targeted therapies: Key to unlocking precision medicine.
- <http://nationalacademies.org/hmd/-/media/Files/Report%20Files/2016/Biomarkers/Biomarkers-RiB.pdf> (letzter Zugriff: 2. September 2019).
- IQVIA Institute for Human Data Science (Hrsg.) (2019): Global Oncology Trends 2019. Parsippany: IQVIA.
- Jameson JL, Longo DL (2015): Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 372: 2229-2234.
- Jensen MA, Ferretti V, Grossman RL, Staudt LM (2017): The NCI Genomic Data Commons as an engine for precision medicine. *Blood* 130: 453-459.
- Khoury MJ, Ioannidis JP (2014): Medicine. Big data meets public health. *Science* 346: 1054-1055.
- Khazin S, Pazdur R, Shah A (2018): INFORMED: an incubator at the US FDA for driving innovations in data science and agile technology. *Nat Rev Drug Discov* 17: 529-530.
- Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A et al. (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. *Lancet Oncol* 16: 1324-1334.
33. Letai A (2017): Functional precision cancer medicine-moving beyond pure genomics. *Nat Med* 23: 1028-1035.
  34. Lyman GH, Moses HL (2016): Biomarker tests for molecularly targeted therapies – The key to unlocking precision medicine. *N Engl J Med* 375:4-6.
  35. Marquart J, Chen EY, Prasad V (2018): Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *JAMA Oncol* 4: 1093-1098.
  36. Massard C, Michiels S, Ferte C et al. (2017): High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov* 7: 586-595.
  37. National Cancer Institute (2019): NCI-MATCH Trial (Molecular Analysis for Therapy Choice): <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match> (letzter Zugriff. 2. September 2019).
  38. Obermeyer Z, Emanuel EJ (2016): Predicting the future – big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med* 375: 1216-1219.
  39. Pfarr N, Specht K, Weichert W (2017): Bestimmung molekularer Biomarker in der Behandlung solider Tumoren: Methodik und Verlässlichkeit. *FORUM* 32: 222-229.
  40. Prasad V (2016): Perspective: the precision-oncology illusion. *Nature* 537: S63.
  41. Presley CJ, Tang D, Soulos PR et al. (2018): Association of broad-based genomic sequencing with survival among patients with advanced non-small cell lung cancer in the community oncology setting. *JAMA* 320: 469-477.
  42. Price WN, 2nd, Cohen IG (2019): Privacy in the age of medical big data. *Nat Med* 25: 37-43.
  43. Salgado R, Moore H, Martens JWM et al. (2017): Societal challenges of precision medicine: Bringing order to chaos. *Eur J Cancer* 84: 325-334.
  44. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T et al. (2013): What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics* 14: 55.
  45. Schmidt C (2017): M. D. Anderson breaks with IBM Watson, raising questions about artificial intelligence in oncology. *J Natl Cancer Inst* 109:4-5.
  46. Shah A, Stewart AK, Kolacevski A et al. (2016): Building a rapid learning health care system for oncology: Why CancerLinQ collects identifiable health information to achieve its vision. *J Clin Oncol* 34:756-763.
  47. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ et al. (2016): Real-world evidence – what is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 375: 2293-2297.
  48. Swanton C, Soria JC, Bardelli A et al. (2016): Consensus on precision medicine for metastatic cancers: a report from the MAP conference. *Ann Oncol* 27:1443-1448
  49. Tannock IF, Hickman JA (2016): Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 375: 1289-1294.
  50. Ubels J, Sonneveld P, van Beers EH et al. (2018): Predicting treatment benefit in multiple myeloma through simulation of alternative treatment effects. *Nat Commun* 9: 2943.
  51. Vogelstein Papadopoulos N, Velculescu VE et al. (2013): Cancer genome landscapes. *Science* 339:1546-1558
  52. Visvanathan K, Levit LA, Raghavan D et al. (2017): Untapped potential of observational research to inform clinical decision making: American Society of Clinical Oncology research statement. *J Clin Oncol* 35: 1845-1854.

.....

**PROF. DR. MED. WOLF-DIETER LUDWIG**

.....



*Studium der Humanmedizin von 1972 bis 1979 in Louvain (Belgien), Innsbruck (Österreich) und Berlin. Von 1979 bis 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut der Freien Universität (FU) Berlin. Von 1981 bis 1993 Fort- und Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzbezeichnung Hämatologie/ internistische Onkologie und Transfusionsmedizin in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin. 1982 Promotion und 1991 Habilitation. Im Jahr 1994 Berufung auf C3-Professur für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Angewandte Molekularbiologie im Fachbereich Universitätsklinikum Rudolf-Virchow. Von 2001 bis 2017 Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Tumorimmunologie und Palliativmedizin, HELIOS Klinikum Berlin-Buch. Unter anderem seit 2006 Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Mitherausgeber des unabhängigen Informationsblattes „DER ARZNEI-MITTELBRIEF“. Seit 2013 Mitglied des Management Board der European Medicines Agency (EMA) als Vertreter der europäischen Ärzteschaft.*



# 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 Arzneimittelkosten 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.

<b>Philosophie / Theologie :</b>	Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ, Fachbereich Moralthologie und Ethik, Theologisch-Philosophische Hochschule St. Georgen, Frankfurt
<b>Kassenärztliche Vereinigungen :</b>	Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt Dr. med. Margita Bert, Ehrenvorsitzende KV Hessen, Frankfurt
<b>GKV-Spitzenverband :</b>	Michael Weller, Leiter Stabsbereich Politik, Berlin
<b>Krankenkassen :</b>	Eva Walzik, DAK-Gesundheit - Unternehmen Leben, Leiterin Berliner Büro, Berlin Rebecca Gonser, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg, Referat Hochschulmedizin, Stuttgart
<b>Krankenhaus :</b>	Prof. Dr. med. Ulrich Finke, ehem. Direktor und Chefarzt St. Katharinen-Krankenhaus, Frankfurt, Leiter des Arbeitskreises Medizin und Ethik Rhein-Main des Bistums Limburg
<b>Medizin:</b>	Dr. med. Regina Klakow-Franck, stellv. Vorsitzende Frankfurter Forum e.V., stellvertretende Leiterin des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin
<b>Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) :</b>	Claudia Korf, Geschäftsführerin Wirtschaft, Soziales und Verträge, Berlin
<b>Klinische Pharmazie:</b>	Prof. Dr. rer. nat. Eva Susanne Dietrich, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
<b>Patientenverband:</b>	Dr. med. Thomas Sitte, Vorstandsvorsitzender Deutsche Palliativstiftung, Fulda
<b>Politik :</b>	Gudrun Schaich-Walch, Parlamentarische Staatssekretärin a. D., Frankfurt
<b>Ökonomie / Gesundheitsökonomie :</b>	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
<b>Gesundheitsmanagement :</b>	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
<b>Kommunikation :</b>	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
<b>Projektmanagement :</b>	Dietmar Preding, Geschäftsführer Frankfurter Forum e.V., Hanau
<b>Forschende Pharmaindustrie :</b>	Oliver Stahl, Director Corporate Affairs, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.

## Impressum

### Herausgeber:

Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V.

### Geschäftsstelle Frankfurter Forum e.V.:

Dietmar Preding  
Mozartstraße 5, 63452 Hanau  
E-Mail: dp-healthcarerelations@online.de

### Verlag:

Springer Medizin Verlag GmbH, Berlin  
Ein Unternehmen der Fachverlagsgruppe Springer Nature

### Redaktionelle Bearbeitung:

Springer Medizin Verlag GmbH, Neu-Isenburg  
Dr. Florian Staeck, Wolfgang van den Bergh

### Autoren:

Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich, Prof. Dr. Stefan Huster, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Prof. Dr. Stephan Sahm, Dr. Florian Staeck, Prof. Dr. Volker Ulrich

### Titelbild:

© maxsim / stock.adobe.com

### Layout / Grafik:

Annegret Stollenwerk

### Druck:

Kliemo Printing AG  
Hütte 53, 4700 Eupen, Belgien

### Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH, Berlin,  
Neu-Isenburg, Oktober 2019



ISSN 2190-7366

### Partner

Das „Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e. V.“ wird seit seiner Gründung in 2008 von der Lilly Deutschland GmbH bzw. der Lilly Stiftung Deutschland in Bad Homburg als Hauptsponsor finanziert. Als neue Partner sind in 2013 die IMS HEALTH, heute IQVIA Commercial GmbH Co. OHG, und die „Ärzte Zeitung“ aus dem Hause Springer Medizin Verlag GmbH, hinzugekommen. Die Sponsoren fördern mit ihrem Engagement in aktiver Verantwortung den interdisziplinären Dialog grundsätzlicher und langfristiger Fragen der Gesellschaft und der Gesundheitspolitik.

Die Sponsoren nehmen keinen Einfluss auf die Auswahl und Ausarbeitung der Tagungsthemen der Forumsveranstaltungen, der Referentinnen oder Referenten, der Vortragsmanuskripte, der Diskussionen und der Abschlussstatements, wodurch die redaktionelle Unabhängigkeit der Publikationsreihe „Frankfurter Forum: Diskurse“ garantiert ist.



Antworten, auf die es ankommt.





**FRANKFURTER FORUM**  
für gesellschafts-  
und gesundheitspolitische  
Grundsatzfragen e.V.