



---

# Gesundheitswesen aktuell 2012

## Beiträge und Analysen

herausgegeben von Uwe Repschläger,  
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

---

Bertram Häussler

„Individualisierte Medizin: Implikationen für klinische Forschung und Gesundheitskosten“

AUSZUG aus:

BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012 (Seite 140-156)

Bertram Häussler

## Individualisierte Medizin

### Implikationen für klinische Forschung und Gesundheitskosten

An die individualisierte Medizin werden große Erwartungen für eine qualitativ bessere Versorgung geknüpft. Dabei ist die individualisierte Medizin nicht als Faktor zu sehen, der bisherige grundlegende Konzepte der Medizin außer Kraft setzt. Vielmehr wird sie die Dynamik der Ausdifferenzierung von Krankheitsbildern vorantreiben und zu einer zunehmenden Segmentierung von Patienten führen. In dem Beitrag werden die daraus resultierenden Folgen für Forschung und Zulassung neuer Therapieoptionen und für künftige Gesundheitskosten erörtert. Am Beispiel bereits heute existierender „zielgerichteter Therapien“ in der Onkologie wird abgeleitet, dass künftig nicht mit einem lawinenartigen Anstieg der Kosten durch derartige Therapien zu rechnen ist.

#### Begriffsklärung: Was bedeutet individualisierte Medizin?

Die individualisierte Medizin, häufig auch personalisierte Medizin genannt, ist ein Begriff mit einer derzeit schnell wachsenden Verwendung. Er weckt eine Reihe von unterschiedlichen Assoziationen, die insgesamt im Positiven angesiedelt sind:

- Wenn eine Behandlung das Individuum respektiert, kann sie nicht Fließbandmedizin sein, bei der der Patient lediglich als Nummer durchgeschleust wird und seine Rechte auf Information und Mitentscheidung unberücksichtigt bleiben. Der Begriff der Menschenwürde steht hier im Vordergrund.
- Eine andere Assoziation ist die, dass bei genauer Kenntnis des Individuums, insbesondere auch seiner genetischen Prägung, seine gesundheitliche Entwicklung vorhergesagt werden kann und in weiten Grenzen auch beeinflussbar ist. Bei dieser Konnotation spielen Prognose und Prävention die zentrale Rolle.
- Die dritte Konnotation bezieht sich auf die Selbstverständlichkeit, dass für die Medizin als Heilkunde das Individuum oder die Person im Mittelpunkt der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen

stehen sollte. Der Arzt sollte sein allgemeines Wissen auf einen konkreten Menschen projizieren und gegebenenfalls anpassen, sodass für diesen konkreten Fall alles besonders ist, obwohl sich die medizinische Wissenschaft auf Beobachtungen am Kollektiv stützt.

Der diesem Beitrag zugrunde liegende Begriff bezieht sich auf einen anderen Sachverhalt: Er beruht auf der Tatsache, dass durch die Entwicklung des biomedizinischen Wissens bestehende Krankheitsbilder in vielfältige Krankheitsbilder zerlegt werden, die jeweils unterschiedliche Eigenschaften hinsichtlich der Ätiologie, Pathogenese, des natürlichen Verlaufs, der Therapie und Prognose haben. Die Individualisierung der Medizin ist gleichbedeutend mit einer Dynamik der Ausdifferenzierung der Krankheitsbegriffe. Wo früher nur eine allgemeine Bezeichnung zur Verfügung stand, wie etwa Brustkrebs, wird heute deutlich, dass es sich um eine Vielzahl von Krankheiten handelt, deren therapeutische Beeinflussung sehr unterschiedlich sein kann. In einer Studie von Curtis et al. (2012) werden zehn genetisch voneinander verschiedene Krankheitsbilder isoliert, die sich auch in Bezug auf ihre Prognose deutlich voneinander unterscheiden. Dadurch wird die Medizin individueller, weil sie in der Lage ist, eine Krankheitsbezeichnung zu wählen, die angesichts der individuellen Besonderheiten spezifischer ist als die früher gebräuchliche allgemeine Bezeichnung.

Individualisierung der Medizin bedeutet in diesem Sinne auch die Hoffnung auf eine Abkehr von medizinischen Konzepten, bei denen ohne Ansehen der individuellen Form der Erkrankung operiert, bestrahlt und mit Zytostatika beschossen wird, was das spärliche und teilweise grausige Arsenal der bisherigen Krebstherapien hergibt. Die adäquate Behandlung für jede Unterform der Erkrankung ist das Ziel der personalisierten Medizin.

### Medizingeschichtlicher Exkurs

So gesehen ist die Entwicklung der individualisierten Medizin nichts Neues. Heute ist bekannt, dass einer plötzlich einsetzenden Störung der

Gehirnfunktion eine große Zahl von verschiedenen Ursachen zugrunde liegen kann. Allein die zerebrovaskulären Erkrankungen teilen sich unter anderem auf in Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung, Hirninfarkt etc. Geht man gut 150 Jahre zurück, können die zerebrovaskulären Erkrankungen in die Klasse des Schlagflusses eingeordnet werden: „Schlagfluss, wird ein Krankheitszustand genannt, der fast immer plötzlich eintritt, mit Aufhebung des Bewußtseins, der Empfindung und Bewegung verbunden ist, während Herz- und Pulsschlag, sowie die dem lebenden Körper eigenthümliche Wärme fort dauern, das Athemholen beschleunigt und schnarchend wird, und der entweder sehr bald oder nach wiederholten Anfällen tödtet oder Lähmungen einzelner Theile des Körpers zurückläßt“ (Brockhaus 1841). Weitere 100 Jahre zuvor findet man in der Nosologie von de Lacroix die Klasse der „Lähmungen“ als Oberbegriff für zerebrovaskuläre Erkrankungen neben „Ausleerungen“ und verschiedenen „Fieber“-Erkrankungen in der Oberklasse der „akuten Erkrankungen“ (Rothschuh 1965).

Zwischen der Nosologie des 18. und der des 19. Jahrhunderts hat bereits die biomedizinische Forschung Einzug gehalten. Grundbedingung war, dass die spekulative Verbindung zwischen Beobachtungen und theoretischen Gebilden aufgelöst werden konnte zugunsten eines Empirismus, der die Beobachtungen aus dem Pathologiesaal in eine Verbindung mit den Beobachtungen am Krankenbett bringen konnte. Hierfür war die Transformation des Siechenhauses in das Krankenhaus, die Klinik, konstitutiv, weil erst die Klinik die Basis für massenhafte ärztliche Beobachtungen an Erkrankten schuf. So entstand der „klinische Blick“ (Foucault 1973). Zwischen dem 19. Jahrhundert und der Gegenwart hat sich auf dieser Basis die gesamte Fülle der Erkenntnisse aus bildgebenden und laborchemischen Verfahren angehäuft, die in klinischen Experimenten zu therapeutischen Strategien entwickelt worden sind.

Vor dem Hintergrund dieses historischen Beispiels ist es leicht verständlich, weshalb man geradezu damit rechnen muss, in den kommenden Jahren und Jahrzehnten weitere Ausdifferenzierungen des Krankheits-

begriffes zu erleben. Schaut man beispielsweise auf den oben bereits zitierten Brustkrebs, wird man in der derzeit gültigen Internationalen Klassifikation der Krankheiten und Todesursachen (ICD 10: C50) mehrere Unterteilungen finden, die sich aber lediglich auf den Sitz des Tumors beziehen. Möglicherweise werden sich dort und bei weiteren Erkrankungen in Zukunft weitere Unterteilungen finden, die sich aufgrund von ätiopathogenetischen Unterschieden ergeben. Dort, wo eine entsprechende Klassifikation in Bezug auf Prognose und Therapieentscheidungen notwendig ist, etwa in Leitlinien oder Therapiehandbüchern, ist dies bereits vielfach etabliert.

### Konsequenzen individualisierter Medizin für die klinische Forschung und Zulassung

Im Rahmen der personalisierten Medizin werden immer wieder neue Arzneimittel entwickelt, getestet und zugelassen. Für die Prüfung von Wirkstoffen im Allgemeinen und Krebsmedikamenten im Besonderen gelten strenge Regeln, die vor allem dem Schutz der Patienten dienen. Drei Regeln sollen hervorgehoben werden, deren Anwendung zwar nicht grundsätzlich hinterfragt wird. Gleichwohl wird aber dafür plädiert, vor dem Hintergrund der bisherigen Überlegungen über Besonderheiten nachzudenken.

#### Erste Regel:

Wirkstoffe werden getestet, indem man eine Indikation definiert, bei der die Wirkung überprüft werden soll. Auf dieser Grundlage werden dann Einschlusskriterien definiert, nach denen Patienten ausgewählt werden. In der Regel kennt man keine weiteren Kriterien im Voraus, die die Wirksamkeit des neuen Wirkstoffs vorhersagen könnten und auf die man die Anwendung begrenzen könnte.

#### Zweite Regel:

Aus ethischen Gründen wird außerdem meist gefordert, dass ein bisher noch nicht getesteter Wirkstoff nur bei Patienten angewendet werden darf, die in der Regel auf bisher bekannte Wirkstoffe nicht oder nicht

mehr ansprechen. Das bedeutet, dass die Teilnahme an einer klinischen Prüfung häufig der letzte Strohalm ist, der einem Patienten in der Hoffnung bleibt, dass das neue Medikament (das man meist nur nach dem Zufallsprinzip bekommt) wirksamer ist als alles, was man bisher zur Verfügung hat.

### Dritte Regel:

Sie bezieht sich auf die Analyse der am Ende der Studie vorliegenden Daten und besagt, dass die Analysen für alle Patienten durchgeführt werden müssen, die man entsprechend der Definition vorab ausgewählt hat (Intention-to-treat-Analyse). Daraus folgt, dass Analysen nicht erwünscht sind, die sich

1. auf Patientengruppen beziehen, die man nach Beginn der Studie oder gar während der Analysen definiert oder die sich
2. auf Patienten begrenzen, die sich – aus welchen Gründen auch immer – an die in der Studie aufgestellten Regeln gehalten haben (und solche ausschließt, die dies nicht getan haben).

Subgruppenanalysen und auch Per-Protocol-Analysen sind deshalb nicht erwünscht oder werden strikt abgelehnt, weil sich dahinter ein Manipulationsversuch verbergen könnte, an dessen Ende ein Effekt dokumentiert wird, den es unter streng experimentellen Bedingungen nicht gegeben hätte.

Im Fall der onkologischen Erkrankungen entsteht aus den genannten Regeln eine Tendenz zur Unterbewertung von Wirkstoffen, die sich – analog zu den Sicherheitsbedürfnissen von Patienten – als unnötig fortschrittshemmend gestalten kann. Diese These soll im Folgenden auf die beiden ersten Regeln bezogen werden.

Zu 1: Im Rahmen der ersten These wurde gezeigt, dass es im Bereich der Onkologie derzeit eine erhebliche Dynamik gibt im Hinblick auf die Ausdifferenzierung von Krankheitsentitäten. Die oben erwähnte Differenzierung des Krankheitsbildes Brustkrebs beispielsweise auf sogenannte

HER2-positive Fälle betrifft nur etwa ein Viertel des bisherigen Indikationsbereiches (HER2: human epidermal growth factor receptor 2 – vom Menschen stammender (humaner) an der Zelloberfläche befindlicher (epidermaler) Wachstumsfaktor-Rezeptor 2). Die zu der neuen Indikation gehörenden Fälle können mit einem histologischen Test bestimmt werden.

In der Onkologie besteht aber häufig die Situation, dass zum Zeitpunkt einer klinischen Prüfung noch kein Test existiert, der vorab über das Ansprechen einer Therapie Auskunft geben könnte. Gleichwohl zeigen die Ergebnisse oft, dass sich in Bezug auf die Wirkung zwei Gruppen ergeben. Eine Gruppe von Studienteilnehmern, bei der sich eine Wirkung zeigt, und eine Gruppe, bei der dies nicht der Fall ist. Ungünstigerweise ist das Segment der Responder deutlich kleiner als das der Non-Responder. In der zumeist geforderten Intention-to-treat-Analyse müssen jedoch beide Gruppen zusammen betrachtet werden, mit der Folge, dass die gemittelte Wirkung sich häufig als gering darstellt.

Zu 2: Viele Patienten, bei denen sich im Laufe einer Studie keine Besserung einstellt, beenden die Studie, weil sie vermuten, dass sie nicht das neue Medikament bekommen. Wenn sie erfahren, dass dies tatsächlich der Fall ist, verlangen sie – unter Berufung auf ethische Gründe –, dass sie das neue Medikament bekommen. Wenn dieses eine gewisse Wirksamkeit hat, profitieren sie davon. Nach der geforderten Intention-to-treat-Analyse müssen sie in der abschließenden Analyse jedoch wie Patienten analysiert werden, die das (nicht wirksame) Medikament erhalten haben. In der Folge wird die Wirkung des zu prüfenden Medikamentes zusätzlich unterschätzt, weil mit den Therapiewechseln auch die Patienten mit dem Kontrollmedikament eine Verbesserung ihrer Situation erfahren.

Somit müssen in der gegenwärtigen Situation angemessene Test- und Analysemethoden zugelassen werden, die von den ehernen Regeln der evidenzbasierten Medizin abweichen dürfen und deren Goldstandard die randomisierte kontrollierte Studie ist.

Dies impliziert, dass das bislang herrschende Paradigma der prospektiven experimentellen Studie nicht mehr die alleinige Richtschnur für valide Forschungsergebnisse sein darf. Es gibt zahlreiche Phänomene in der Realität, die nur mithilfe nicht-interventioneller Studien aufgedeckt werden können, das heißt durch Versorgungsforschung. Versorgungsforschung ist in diesem Sinne hier als die wissenschaftliche Analyse der Versorgungsrealität an einer nicht selektierten Untersuchungspopulation anzusehen.

### Individualisierte Medizin und Gesundheitsausgaben

Vor allem in der Anfangszeit der Diskussion um die individualisierte Medizin war die Ansicht weit verbreitet, dass sich hierdurch Kosten reduzieren lassen. Man ging davon aus, dass kostspielige Therapien auf genetisch umschriebene Gruppen von Patienten zu begrenzen sind und dass bei Patientengruppen, die nicht profitieren, diese hohen Kosten nicht anfallen beziehungsweise durch zielgerichtete Tests nicht eingespart werden können.

### Folgen für die Gesundheitsindustrie

Diese Annahme ist vor allem deshalb nicht stichhaltig, weil davon auszugehen ist, dass durch intensive Forschung und Entwicklung die Zahl der Patientengruppen zunimmt, für die spezifische Therapien angeboten werden können. Damit nimmt zum einen der Anteil derjenigen Patientengruppen zu, für die individualisierte, aber auch teure Therapien angeboten werden können. Zum anderen werden die Pro-Kopf-Kosten für wirksame Therapien in dem Maße steigen, in dem die eligiblen Patientengruppen kleiner werden.

Dieser Mechanismus erklärt sich daraus, dass die Kosten für die Entwicklung eines neuen Medikamentes zu einem erheblichen Anteil wenig variabel sind. Lediglich die klinische Phase-III-Prüfung ist von der Zahl der Prüfpatienten abhängig, die bei seltenen Indikationen eher gering ist. Der Kostenanteil der Phase-III-Prüfung liegt bei etwa 20 Prozent (Thierolf 2008). Dies bedeutet für die pharmazeutischen Hersteller, dass sie an immer kleinere Patientengruppen die mehr oder weniger fixen



Forschungs- und Entwicklungskosten refinanzieren. Aus dieser Sicht birgt die Individualisierung einen zweifachen Impuls für die Kosten von Arzneimitteln: Weil einerseits die Patientengruppen zunehmen, für die eine adäquate Therapie verfügbar sein wird, und weil andererseits die Kosten pro Behandlungsfall steigen werden aufgrund der bei einer zunehmenden Individualisierung abnehmenden Absatzmärkte pro Indikation.

Darüber hinaus wird vermutlich überschätzt, dass Patienten mit Wirkstoffen behandelt werden, die bei ihnen nicht wirken. Die Entdeckung von geeigneten Tests, die die Wirksamkeit von Wirkstoffen vorhersagen, wird lediglich helfen, Therapieversuche zu vermeiden, die heute in einem gewissen Umfang durchgeführt, aber auch abgebrochen werden, wenn sich keine Besserung einstellt.

### Folgen für die Kostenträger

Die Kostenträger in Deutschland haben mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) zu Beginn des Jahres 2011 ein Instrumentarium zur Verfügung, mit dem sie in die Lage versetzt werden, zusätzliche Kosten für eine Therapie von einem zusätzlichen Nutzen abhängig zu machen. Die ersten Erfahrungen zeigen, dass sich dadurch in zahlreichen Fällen der Erstattungspreis für neue Arzneimittel wird reduzieren lassen, die keinen oder nur einen geringen Zusatznutzen über die Vergleichstherapie hinaus haben. In Bezug auf die hier im Zentrum des Interesses stehenden Therapien der individualisierten Medizin ist aber zu erwarten, dass sich für eng umrissene Patientengruppen häufig ein Zusatznutzen ergeben wird. Gerade in onkologischen Indikationen gibt es viele Subgruppen, die derzeit nicht adäquat versorgt werden können und für die eine neue Therapie häufig einen Zusatznutzen haben dürfte.

Insgesamt ist zu erwarten, dass sich im Zuge der unter dem Etikett „Individualisierte Medizin“ beschriebenen Entwicklung eine Tendenz zu zusätzlichen Ausgaben ergibt, insbesondere bei bisher nur unzureichend therapierbaren Erkrankungen. Die Ursache ist:

- Mehr Patientengruppen als in der Vergangenheit können eine

- Therapie „mit erheblichem Zusatznutzen“ bekommen bei
- eher steigenden Pro-Kopf-Therapiekosten.

Dieser Sachverhalt würde sich verstärken, wenn mehr Therapien zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit führen würden, was zu einer Kumulation von behandelbaren Patienten führen würde, wie dies derzeit nur für den Wirkstoff Imatinib der Fall ist (Höer et al. 2010).

Dieser Entwicklung steht die Tatsache gegenüber, dass auch das Angebot an neuen, aber vergleichbaren Therapien zunimmt und dass dies in der Folge zu einem Preiswettbewerb führen wird. Dazu trägt auch die zunehmende Verfügbarkeit von Biosimilars bei, die in diesem Segment auf den Markt kommen werden. Allerdings müssen sich Anbieter entsprechender Produkte ganz besonders der Frage stellen, ob sich eine Entwicklung, Zulassung und Produktion angesichts kleiner Patientengruppen lohnt.

Dass es zu einer allgemeinen Ausgabenlawine kommen wird, ist unter anderem deshalb unwahrscheinlich, weil die Zulassung von entsprechenden Arzneimitteln nicht so dynamisch erfolgt, wie dies vielfach prognostiziert worden ist (Blech et al. 2010) und zunehmend auch von Experten angeführt wird (Ludwig 2012).

### Prognose der Ausgaben für Arzneimittel gegen Krebs

Vor diesem Hintergrund hat das IGES Institut im Jahr 2010 eine Prognose der Entwicklung der Ausgaben für Krebsarzneimittel bis 2013 erstellt. Diese setzte bei der verbreiteten Annahme an, dass Entwicklung und Gebrauch von Arzneimitteln gegen Krebs zu einer Destabilisierung der Finanzen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) führen (Blech et al. 2010). Solche Befürchtungen werden auch auf internationaler Ebene geteilt (The Lancet Oncology Commission 2011). Auslöser dafür ist vor allem die Beobachtung, dass die Preise für Krebsarzneimittel für die Behandlung während eines Jahres häufig fünfstelligen Beträge ausweisen (Glaeske et al. 2010).

Im Rahmen der IGES-Prognose wurde nicht nur eine Schätzung der kurz- und mittelfristigen Entwicklung der Ausgaben vorgenommen, sondern auch die beiden folgenden Fragen untersucht:

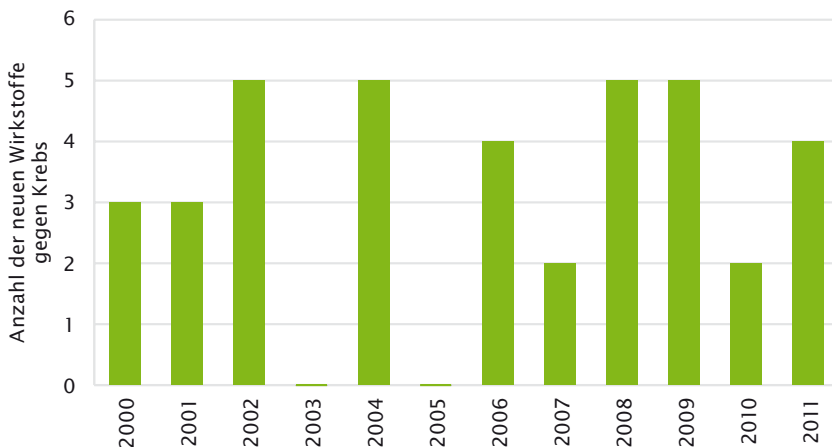
- Trifft es zu, dass Arzneimittel gegen Krebserkrankungen in immer größerer Anzahl tatsächlich auf den Markt kommen?
- Kann bei den Krebsarzneimitteln ein inflationärer Gebrauch in dem Sinne festgestellt werden, dass bei immer mehr Patienten (auch durch eine diversifizierende Indikationsstellung) von diesen Arzneimitteln Gebrauch gemacht wird?

Mit Blick auf die Fragestellung dieses Beitrags muss vorausgeschickt werden, dass mit der vorliegenden Prognose nicht die Kosten in einem umfassenden Sinne abgebildet werden, sondern ausschließlich die Ausgaben für Arzneimittel. Ferner wird nicht die Perspektive einzelner Fälle eingenommen, sodass eine Bilanzierung von Mehrausgaben und Einsparungen (möglicherweise durch Therapien, die auf der Basis von Testergebnissen vermieden werden können) nicht erfolgt. Ferner muss man im Auge behalten, dass sich die Studie auf moderne Arzneimittel bezieht, die unter dem Konzept „zielgerichteter Therapien“ (targeted therapies) entwickelt worden sind. Da aber in der Vorstellung der personalisierten Medizin genau diese modernen Arzneimittel zum Einsatz kommen, mag diese Unterscheidung theoretischer Natur sein. Es soll lediglich festgehalten werden, dass nicht in jedem einzelnen Anwendungsfall die Vorstellung geherrscht haben muss, mit dem Einsatz eines bestimmten Arzneimittels gezielt eine ganz spezielle Konstellation beim Patienten zu beeinflussen.

### Kommen immer mehr neue Arzneimittel gegen Krebs auf den Markt?

In den Jahren 2000 bis 2011 wurden 38 neue Wirkstoffe für die Behandlung in der GKV zugelassen (Abbildung 1).

**Abbildung 1:** Anzahl der neuen Wirkstoffe gegen Krebs, die in den Jahren 2000 bis 2011 auf den GKV-Markt gekommen sind



Quelle: IGES 2012

Aus der Perspektive von 2010 wurde nunmehr für die oben genannte IGES-Analyse die Entwicklung bis 2013 prognostiziert. Dazu wurde eine Befragung des Verbandes der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa) nach Zulassungsanträgen durchgeführt, die bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA bereits gestellt waren, beziehungsweise nach Wirkstoffen, die in fortgeschrittenen Zulassungsstudien (Phase III) getestet werden. Diese ergab eine Liste mit zwölf neuen Wirkstoffen, für die zu erwarten ist, dass in den Jahren bis 2013 mit zugelassenen Arzneimitteln zu rechnen ist. Auch aus dieser kurzfristigen Prognose über vier Jahre ergibt sich nur eine mittlere Anzahl von Neueinführungen von drei pro Jahr und mithin bis 2013 keine Steigerung.

Ein aktueller Blick (Stand: Mai 2012) auf laufende Zulassungsverfahren bei der EMA bestätigt die vorangegangene Prognose. Danach befinden sich zehn onkologische Wirkstoffe im Zulassungsprozess, die in der Regel innerhalb eines Jahres auf den Markt kommen werden (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Wirkstoffe gegen Krebs, für die Zulassungsverfahren bei der EMA (Europäische Arzneimittelagentur) laufen (Stand: Mai 2012)

Wirkstoff (normales Verfahren)	Indikation (eigene Recherche)
Aflibercept	Darmkrebs, Prostatakrebs
Crizotinib	Lungentumore (NSCLC)
Pertuzumab	Brustkrebs
Vismodegib	Basalzellkrebs
Wirkstoffe (Orphan Drugs)	Indikation (eigene Recherche)
Axitinib	Nierenzellkrebs
Bosutinib	CML
Brentuximab vedotin	anaplastisches großzelliges Lymphom, Hodgkin Lymphom
Decitabin	myelodysplastisches Syndrom
Ridaforolimus	Sarkom
Romidepsin	kutanen T-Zell-Lymphom

Quelle: IGES 2012 nach EMA

Für die mittlere und fernere Zukunft soll an dieser Stelle nicht zu stark gemutmaßt werden, ob sich die Berichte über volle „onkologische Pipelines“ der Hersteller tatsächlich im Sinne einer deutlich stärkeren Zunahme von Zulassungen auswirken werden. Dies ist möglich, ist aber bisher nicht realisiert, obwohl auch in der Vergangenheit bereits über „volle Pipelines“ berichtet worden ist.

### Kommt es bei zielgerichteten medikamentösen Therapien zu einem inflationären Gebrauch?

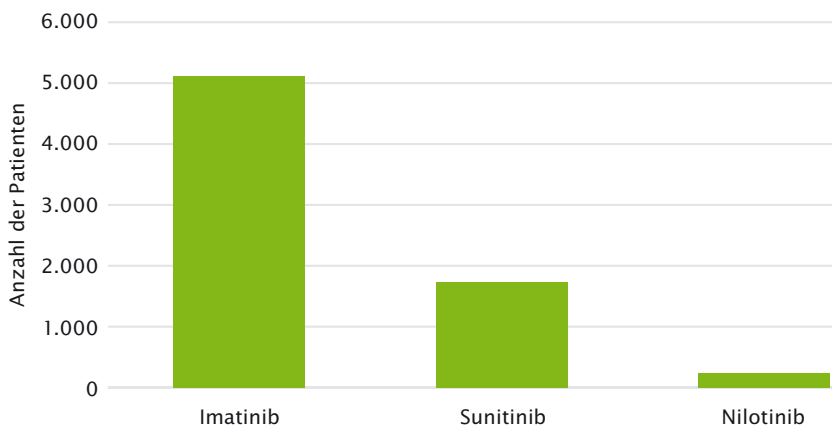
Zunächst soll darauf hingewiesen werden, dass aus hohen Arzneimittelpreisen nur dann Probleme entstehen, wenn sie in hoher Anzahl in Anspruch genommen werden. Dies wurde anhand der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) überprüft, die zur Behandlung diverser Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Gewählt wurden diese Wirkstoffe, da sie ausschließlich als oral einzunehmende Fertigarzneimittel verfügbar sind

und somit detaillierte Verbrauchsdaten existieren (andere wichtige Zytostatika werden vielfach als Rezepturen vor allem für Infusionen abgegeben, für die zum Zeitpunkt des Gutachtens keine detaillierten Daten zur Verfügung standen).

Vor diesem Hintergrund zeigt ein Blick, dass bis in das Jahr 2010 die Anzahl der Patienten gering ist, die mit den verordneten Mengen hätten ganzjährig behandelt werden können (Abbildung 2). Weit an der Spitze steht das Imatinib (hauptsächlich für die Behandlung einer bestimmten Form der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit Jahrestherapiekosten von über 40.000 Euro), welches aufgrund seiner außergewöhnlich guten Wirksamkeit eine Sonderstellung einnimmt, durch die bestimmte CML-Patienten mehrere Jahre überleben. Auf dieser Basis kommt es zu einer jährlich wachsenden Anzahl von Patienten, die überleben und damit auch im folgenden Jahr zu Patienten werden. Die Menge des verordneten Imatinib hätte für die ganzjährige Behandlung von 5.109 Patienten (überwiegend CML-Patienten) im Jahr 2009 ausgereicht, für andere TKI liegen die Behandlungszahlen weit darunter (Sunitinib: 1.725 und Nilotinib: 236).

**Abbildung 2:** Anzahl der Patienten, die bei den verordneten Mengen hätten ganzjährig behandelt werden können

---

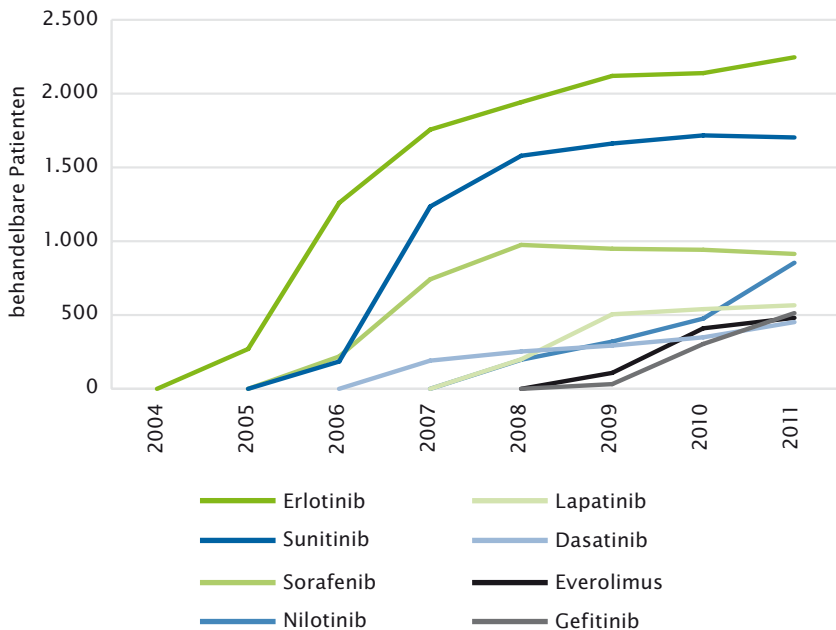


---

Quelle: IGES 2010

Ein anderes Bild auf den Gebrauch von zielgerichteten Therapien ergibt sich bei der Betrachtung des Verbrauchs an TKI, gemessen an der Anzahl ganzjährig behandelbarer Patienten (Abbildung 3 – ohne Imatinib). Hier zeigt sich zwar für die Mehrzahl der Wirkstoffe ein initial steiler Anstieg – was bei neuen Wirkstoffen in der Regel der Fall ist. Nach wenigen Jahren zeichnet sich jedoch meist eine Sättigung ab. Diese Effekte sind unter anderem damit zu erklären, dass die Gesamtzahl der Patienten, die in spezifischen Subgruppen profitieren, insgesamt gering ist und dass Patienten vermutlich nicht weiter mit diesen Wirkstoffen behandelt werden, wenn sich abzeichnet, dass sie nicht davon profitieren.

**Abbildung 3:** Entwicklung des Verbrauchs bei verschiedenen Tyrosinkinaseinhibitoren (ohne Imatinib)



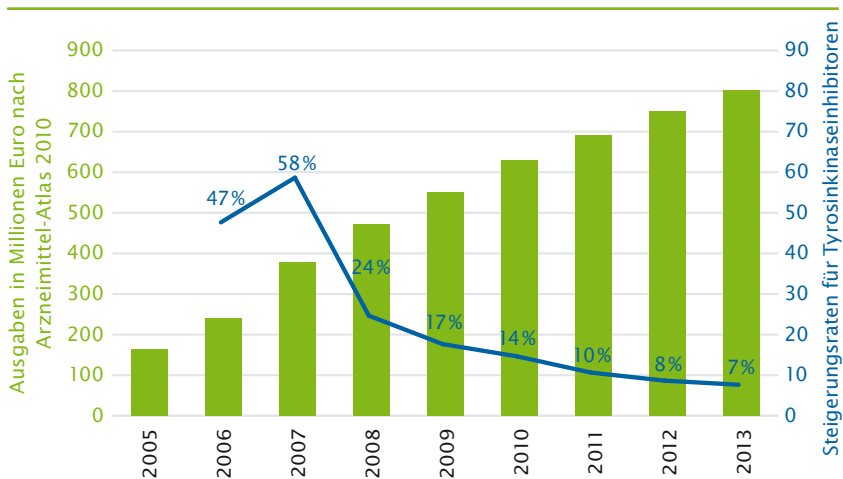
Quelle: IGES 2012

## Kommt es zu einem ungebremsten Anstieg der Ausgaben für zielgerichtete Therapien?

In der IGES-Prognose der Ausgabenentwicklung wurde unter anderem für die TKI geschätzt, wie sich ihr Verbrauch in den Jahren 2010 bis 2013 entwickeln würde. Die Zahlen für das Jahr 2010 wurden mittlerweile an der eingetretenen Realität überprüft. In Bezug auf die onkologischen Fertigarzneimittel, zu denen auch die TKI gehören, kam es bei der Prognose zu einer Unterschätzung um 11,9 Millionen Euro (entsprechend 0,7 Prozent).

Dabei wurden die sich bis 2009 abzeichnenden Verbrauchsentwicklungen fortgeschrieben und mit stabilen Preisen hinterlegt (Abbildung 4).

**Abbildung 4:** Ausgaben und deren Steigerungsraten für Tyrosinkinaseinhibitoren (gesamt)



Quelle: IGES 2010, Anmerkung: bis einschließlich 2009 beobachtet; 2010 bis 2013 geschätzt (2010 bisher evaluiert; nur geringe Abweichungen zu den realisierten Werten)

Für die Wirkstoffe Imatinib, Erlotinib, Sunitinib, Sorafenib, Dasatinib und Nilotinib wurden jeweils auch die Ergebnisse der bis dahin vorliegenden klinischen Studien und Assessments berücksichtigt. Durch die Erhöhung



des Herstellerrabatts auf nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ab August 2010 kam es zu deutlichen Ausgabenreduktionen, die in diesem Kontext aber nicht berücksichtigt werden. Obwohl es in den Jahren von 2005 bis 2008 rasch zu einer Verdreifachung der absoluten Ausgaben kam, zeichnete sich bereits im Jahr 2008 ab, dass die Steigerungsraten stark rückläufig sind. In der Fortschreibung bis 2013 reduzieren sich die Steigerungsraten auf sieben Prozent pro Jahr.

### Bedeutung der zielgerichteten Therapien an medikamentösen onkologischen Therapien und an der Arzneimitteltherapie insgesamt

Die zielgerichteten Therapien sind innerhalb der Onkologie auf dem Vormarsch: Während sie im Jahr 2005 etwa 28 Prozent der Ausgaben für Krebsarzneimittel ausmachten, waren dies im Jahr 2010 bereits 50 Prozent, und bis zum Jahr 2013 ist mit einem Anstieg bis auf 52 Prozent zu rechnen. Dies markiert die Tatsache, dass das deutsche Gesundheitssystem durchaus in der Lage ist, innovative Entwicklungen aufzugreifen.

Eine Bewertung der Bedeutung für die Finanzen der gesamten GKV muss aber im Auge behalten, dass die Ausgaben für onkologische Arzneimittel im Jahr 2005 mit knapp zwei Milliarden Euro nur 7,3 Prozent betragen und dass dieser Anteil bis 2010 auf nur 9,4 Prozent angewachsen ist (3,1 Milliarden Euro). Unter Berücksichtigung unserer Prognose bis 2013 ist – ceteris paribus – mit einem Anstieg auf 9,7 Prozent zu rechnen. Vermutlich fällt der Anstieg geringer aus, weil nicht auszuschließen ist, dass Herstellerrabatte beziehungsweise Arzneimittelrabatte nach der Nutzenbewertung durch das AMNOG zu Preisreduktionen gegenüber heute führen werden, die den Bereich der onkologischen Arzneimittel überdurchschnittlich beeinflussen werden.

### Fazit

Die Entwicklung hin zu einer personalisierten Medizin ist gleichbedeutend mit der Ausdifferenzierung von Krankheitsbegriffen, bei denen bisher nur geringe Fortschritte erzielt worden sind. Während in der Vergangenheit für die Mehrzahl der Patienten im Wesentlichen Einheitstherapien mit

geringer Effektivität und hohem Schadenspotenzial zur Verfügung standen, werden unter dem Etikett personalisierte Medizin zunehmend Therapien verfügbar, die für Subgruppen von Patienten spezialisiert sind und sich durch ein günstigeres Verhältnis von Nutzen und Schaden auszeichnen. Die entsprechenden Therapien werden auch als „zielgerichtete“ oder „targeted therapies“ bezeichnet, weil sie an Zielstrukturen (targets, als Enzyme oder Nukleinsäuren) ansetzen, die in der Pathogenese einer Erkrankung von Bedeutung sind. So gesehen handelt es sich bei der personalisierten Medizin um eine Art Metapher für medizinischen Fortschritt.

Die Auswirkungen dieser Entwicklung sind derzeit nicht vollständig zu erkennen. Es zeichnet sich aber ab, dass die Kosten pro Therapie steigen werden, weil sich mehr oder weniger gleichbleibende Kosten für Forschung und Entwicklung auf geringere Patientengruppen verteilen, die im Vergleich zu Volkskrankheiten ohnehin um den Faktor zehn bis einhundert kleiner sind. Daher kommen die hohen Preise pro Behandlung zustande.

Am Beispiel der Tyrosinkinasehemmer, einer oral einzunehmenden Gruppe von Arzneimitteln zur zielgerichteten Therapie, kann gezeigt werden, dass es nach einer initialen Phase der Markteinführung mit sehr hohen Zuwachsraten zu einer deutlichen Verlangsamung des Ausgabenwachstums gekommen ist. Zusammen mit der Tatsache, dass der Verbrauch dieser Arzneimittel nur bei einer kleinen Gruppe von Patienten infrage kommt, erklärt sich, dass die Ausgaben für onkologische Therapien seit Jahren nicht die Grenze von zehn Prozent aller Arzneimittelausgaben überschritten haben. Derartige Verbrauchsentwicklungen sind prinzipiell auch für andere Krankheiten denkbar, sollte sich herausstellen, dass diese einer ähnlich breiten genetischen Variabilität unterliegen wie Krebserkrankungen. Derzeit ist aber nicht absehbar, ob und welche Krankheiten dies sein könnten, wengleich dazu vor allem im Bereich der Kardiologie und Diabetologie geforscht wird. Auch wenn die Innovationsgeschwindigkeit heute nicht präzise bestimmt werden kann, ist dennoch nicht mit einem lawinenartigen Anstieg der Kosten für zielgerichtete Therapien zu rechnen.

## Literatur

- Blech, J., K. Elger, M. Grill und V. Hackenbroch (2010): Schlicht obszön. In: Der Spiegel 20/2010 vom 17. Mai 2010. S. 166-171. [www.spiegel.de/spiegel/print/d-70501026.html](http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-70501026.html) (Download 15. Mai 2012).
- Brockhaus Bilder-Conversations-Lexikon (1841): Schlagfluss. Band 4. Leipzig. S. 83-84. [www.zeno.org/nid/20000862495](http://www.zeno.org/nid/20000862495) (Download 15. Mai 2012).
- Curtis, C., S. P. Shah, S.-F. Chin et al. (2012): The genomic and transcriptional architecture of 2.000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature 2012. [www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature10983.html](http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature10983.html) (Download 15. Mai 2012).
- Foucault, M. (1973): Die Geburt der Klinik: Eine Archäologie des ärztlichen Blicks. Frankfurt a. M.
- Glaeske, G., K. Höffken, W.-D. Ludwig, M. Schrappe, L. Weißbach und E. Wille (2010): Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Bremen. [www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten\\_Sicherstellung\\_einer\\_effizienten\\_Arzneimittelversorgung\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf) (Download 15. Mai 2012).
- Höer, A. et al. (2010): Arzneimittel gegen Krebs – Rolllt die Kostenlawine? [www.iges.de/presse07/pressearchiv/pressemeldungen\\_2010/spezial-medikamente/index\\_ger.html](http://www.iges.de/presse07/pressearchiv/pressemeldungen_2010/spezial-medikamente/index_ger.html) (Download 15. Mai 2012).
- Ludwig, W.-D. (2012): „Wer heute von personalisierter oder individualisierter Medizin spricht, redet von Science-Fiction.“ Zitiert nach W. Bartens (2012): Jedem seine Pille. In: Süddeutsche Zeitung (Online-Version vom 18. März 2011).
- Rothschuh, K. E. (1965): Prinzipien der Medizin. Ein Wegweiser durch die Medizin. München, Berlin.
- The Lancet Oncology Commission (2011): Delivering affordable cancer care in high-income countries. In: The Lancet Oncology. Volume 12. Number 10. S. 933-980.
- Thierolf, C. (2008): Kosten und Finanzierung pharmazeutischer Forschung und Entwicklung. In: O. Schöffski, F.-U. Fricke und W. Guminski (Hrsg.): Pharmabetriebslehre. Berlin. Heidelberg.