



Health System Watch

AUSGABE III 2016

Companion Diagnostics im internationalen Vergleich: Wer zahlt und wofür?

Monika Riedel*

Zusammenfassung

Das Interesse an personalisierter Medizin steigt markant. Während aber die Zulassung von personalisierten Medikamenten durch die EMA und ihre Finanzierung in den nationalen Regelungen für Medikamente miterfasst ist, gelten für die zugehörigen Tests keine derart allgemein gültigen Regeln. Die vorliegende Ausgabe stellt einen umfassenden Analyserahmen vor. Vor diesem Hintergrund werden real bestehende Anreize diskutiert und die geltenden Regelungen zur Finanzierung von Companion Diagnostics in Deutschland, England und Frankreich dargestellt.

Zusammenfassung

Einleitung

Im Bestreben, medizinische Behandlungen möglichst sinnvoll zu gestalten, wird zunehmend auf besonders präzise und mitunter sogar für Patient(inn)en individuell maßgeschneiderte Behandlungen gesetzt („personalisierte Medizin“, „Präzisionsmedizin“). In diesem Kontext stellen Companion Diagnostics (CDx) Instrumente dar, mit denen sich feststellen lässt ob ein angedachtes Medikament eine valide Therapieoption für die Einzelperson ist.

Voraussetzung für diese Differenzierung ist die molekulare Diagnostik. Ist eine Beziehung zwischen Biomarkern und Erkrankung bzw. Wirkungen und Nebenwirkungen entsprechender Medikamente bekannt, können Patient(inn)en auf das Vorhandensein von Biomarkern getestet werden. Die Patient(inn)en können sodann anhand des Testergebnisses in Subgruppen eingeteilt werden, denen wiederum die jeweils passenden Therapieansätze und Medikamente angeboten werden können (Herrmann und Seitz 2015: 18).

Das Interesse an personalisierter Medizin ist über die letzten Jahre markant gestiegen. Während aber die Finanzierung von personalisierten Medikamenten in den einzelnen Ländern in den allgemein gültigen Finanzierungsregeln für Medikamente miterfasst ist, gelten für die zugehörigen Tests keine derart allgemein gültigen Regeln. Daher diskutiert die vorliegende Ausgabe des Health System Watch zunächst die europäische Definition von CDx, präsentiert Finanzierungsregelungen in einzelnen Ländern und stellt schlussendlich eine wirtschaftliche Betrachtung der gewonnenen Erkenntnisse an.

Einleitung

* Institut für Höhere Studien (IHS); Josefstädter Straße 39, A-1080 Wien, Telefon: +43/1/599 91-127, E-Mail: health.econ@ihs.ac.at. Ich danke Eva-Maria Zebedin-Brandl und Thomas Cypionka für die kritische Durchsicht und zahlreiche hilfreiche Kommentare. Frühere Ausgaben von Health System Watch sind im Internet unter www.ihs.ac.at abrufbar.





Definition der Companion Diagnostics

Definition der Companion Diagnostics

Ein Vorschlag für die neue Verordnung über medizinische Geräte für In-vitro-Diagnostik wurde im Juli 2015 vom Rat der **Europäischen Union** vereinbart; dieser definiert CDx wie folgt (Council of the European Union 2015: 30):

„companion diagnostic“ means a device which is essential for the safe and effective use of a corresponding medicinal product to:

- identify patients who are most likely to benefit from the medicinal product, or;*
- identify patients likely to be at increased risk for serious adverse reactions as a result of treatment with the medicinal product, or;*
- monitor response to treatment by the medicinal product for the purpose of adjusting treatment to achieve improved safety or effectiveness.*

Die Verordnung ist noch nicht rechtsgültig, soll aber noch 2016 beschlossen werden.

Auf europäischer Ebene ist die European Medicines Agency (EMA) zuständig für die Zulassung neuer medizinischer Produkte. Der Zulassungsantrag (Marketing Authorization Application) für Medikamente muss beim CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), welches zur EMA gehört, eingereicht werden. Im Anschluss an die Überprüfung erfolgt gegebenenfalls die Bewilligung des Medikaments, formell durch die Europäische Kommission. Nach Zulassung durch die EMA darf ein Medikament in jedem EU-Mitgliedsstaat sowie in Island, Liechtenstein und Norwegen vertrieben werden.¹ Im Jahr 2011 enthielten rund 20 % der knapp 600 durch die EMA begutachteten Medikamente Genom-Informationen, um die Therapie personalisieren zu können; beim Einsatz von 13 Medikamenten wurde zuvor die Durchführung eines Tests verlangt (Garfield 2011: 5).

Die Europäische Union schenkt der Forschungsförderung im Themenbereich der personalisierten Medizin breite Aufmerksamkeit, wie unter anderem das siebente Rahmenprogramm und das aktuelle Forschungsprogramm Horizon 2020 belegt haben bzw. belegen. Sie belässt aber auch in dieser Thematik die Verantwortung für die Organisation und die Finanzierung des Gesundheitswesens (einschließlich der Zuweisung der hierfür bereitgestellten Mittel) bei den Mitgliedsstaaten (Europäischer Rat 2015). Damit ist die EMA auch in diesem Bereich zuständig für die Zulassung von Medikamenten, nicht aber für die Zulassung von „devices“, die einer separaten Regulierung unterliegen. Ein Zulassungsprozess wie bei Medikamenten ist bei CDx nicht vorgesehen, da diese nicht zu den Medikamenten zählen, sondern zu In-vitro-Diagnostiken (IVDs, siehe EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostik). IVDs benötigen eine CE-Kennzeichnung, in den meisten Fällen genügt dabei eine Selbstzertifizierung. Im Vorschlag für die IVD-Verordnung sollten CDx in die Klasse C (hohes individuelles Risiko und moderates öffentliches Gesundheitsrisiko) eingeordnet werden. Diagnostika dieser Klasse benötigten eine Zulassung durch eine dafür akkreditierte unabhängige Stelle (Bücheler et al. 2014: 14).

Somit kann die EMA keine Zulassung für CDx aussprechen. Die Zuständigkeit hierfür hängt vielmehr von nationalen Regelungen ab, die entsprechend variieren. So wird in den drei besprochenen Ländermodellen die Bewertung in auf Health Technology Assessments (HTA) spezialisierten Einrichtungen – dem britischen NICE (National Institute for Health and Care Excellence), dem deutschen IQWiG bzw. den entsprechenden bei der französischen Gesundheitsbehörde HAS eingerichteten Komitees – durchgeführt. Der Europäische Rat (2015) stellt zwar fest, „dass die Entwicklung und Einführung der personalisierten Medizin mit der Entwicklung der entsprechenden Diagnoseverfahren einhergeht“. Mit Besorgnis jedoch stellt der Rat fest, „dass nicht alle Patienten Zugang zu innovativen gezielteren Präventions-, Diagnose- und Behandlungsverfahren haben“, und weiters, „dass eine wichtige Aufgabe der Mitgliedstaaten darin besteht, eine geeignete Eingliederung dieser Verfahren in die Gesundheitssysteme zu fördern“. Diese Besorgnis stellt wohl auch auf die Unterschiede in der Frage ab, inwieweit nationale Finanzierungsregeln die öffentliche Kostenübernahme für CDx an die Zulassung für die dazugehörigen Medikamente knüpfen oder eben nicht.

In den **Vereinigten Staaten** sind die Zuständigkeiten anders geregelt. Die Food and Drug Administration (FDA) ist für die Zulassung von Medikamenten zuständig, koppelt sie aber gegebenenfalls an die Zulassung des entsprechenden CDx. Ist für den sicheren und effektiven Einsatz eines Medikaments ein In-vitro-CDx notwendig, wird die FDA im Allgemeinen das Medikament (gegebenenfalls für das neue Einsatzgebiet) nicht zulassen, wenn das CDx nicht bereits für den Markt zugelassen ist oder in Kombination mit dem neuen Medikament für die entsprechende Indikation zugelassen wird. Die gemeinsame und abgestimmte Entwicklung beider, Medikament und CDx, wird als so essentiell angesehen, dass derzeit – wenn auch nicht bindende – Empfehlungen für dieses „Codevelopment“ bei der FDA in Begutachtung sind.²

1 Alternativ haben Pharmafirmen die Möglichkeit, in einzelnen Ländern um eine nationalstaatliche Zulassung nach den jeweils dort geltenden Regeln anzuschauen.

2 <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM510824.pdf>





Die FDA definierte Companion Diagnostics bereits früher als der Rat der Europäischen Union in fast wortgleicher Form,³ weist aber einen weiteren Aspekt auf (FDA 2014: 7):

- *identify patients in the population for whom the therapeutic product has been adequately studied, and found safe and effective, i.e., there is insufficient information about the safety and effectiveness of the therapeutic product in any other population.*

Mit der großen Ähnlichkeit zwischen beiden Definitionen entspricht die europäische Definition der vielfachen Forderung, die in der EU und den USA geltenden Regelungen aufeinander abzustimmen (Ryckman 2015). Die in der Vergangenheit in der EU und den USA zugelassenen bzw. vorgeschriebenen CDx sind zwar weitgehend übereinstimmend, aber nicht identisch (Agarwal et al. 2015). Europa wird gelegentlich im Vergleich zu den USA als offener gegenüber CDx bezeichnet, wobei insbesondere Deutschland, das Vereinigte Königreich und Frankreich hervorgehoben werden (Bücheler et al. 2014).

Auch wenn CDx zumeist als Tests auf genetische Information diskutiert werden, limitieren die Definitionen von EU und FDA CDx keineswegs auf diesen Zusammenhang. Die Tests können sich vielmehr auch auf Proteine, Metaboliten oder anderes beziehen (Agarwal et al. 2015).

Aus Sicht der Forschung erleichtern übereinstimmende Definitionen die Entwicklung, da die Abstimmung auf unterschiedliche Märkte entfällt. Andererseits birgt die Personalisierung der Medizin die Gefahr, dass die nunmehr kleineren Zahlen von „passenden“ Patient(inn)en die wirtschaftlichen Chancen verringern, die Entwicklungskosten hereinzuspielen und die gewünschten Gewinne zu erzielen. International abgestimmte Definitionen sind daher auch aus Patient(inn)ensicht zu begrüßen, da durch die somit geografisch größeren Märkte auch mehr Produkte für Forschung und Herstellerfirmen im wirtschaftlich interessanten Bereich bleiben können.

Die quantitative Dimension von Companion Diagnostics

Bezogen auf die Anzahl zugelassener Produkte ist der Markt für CDx derzeit noch klein. Für den US-Markt wurden mittlerweile 29 Companion Diagnostics durch die FDA zugelassen, die sich auf 11 Krankheiten vorwiegend aus dem onkologischen Bereich beziehen (FDA 2016, Luo et al. 2016). In Deutschland waren im Dezember 2013 bereits 35 mit Companion Diagnostics verknüpfte Substanzen zugelassen, wovon 27 in der Onkologie eingesetzt werden (Bücheler et al. 2014: 8). Im April 2016 weist die Website der deutschen Arzneimittelforschung bereits 47 Wirkstoffe der personalisierten Medizin aus, für die in einer offiziellen Bekanntmachung (wie Fachinformationen oder Packungsbeilagen) ausdrücklich eine Testung vor der Behandlung verlangt (39 Wirkstoffe) oder empfohlen (acht Wirkstoffe) wird, 35 hiervon in der Onkologie.⁴ Bei sechs der ausgewiesenen 47 Wirkstoffe erfolgt die Testung auf Nebenwirkung, bei allen anderen auf Wirksamkeit. Wenn der Markt für personalisierte Medizin auch noch klein ist, so zeigt dieses Beispiel doch, dass er eindeutig im Wachsen begriffen ist.

Die Erwartung steigender Bedeutung von personalisierter Medizin und damit auch von CDx führte dazu, dass gleich mehrere Consultinghäuser Schätzungen über das zukünftige Marktvolumen abgegeben haben. Angesichts der noch überschaubaren Größe dieses Marktes muss jedoch beachtet werden, dass CDx nicht an sich einen Nutzen haben, sondern nur in Kombination mit der jeweiligen personalisierten Therapie. Während aber der mögliche Umsatz durch ein „Blockbuster“-CDx kaum je 100 Millionen US\$ übersteigt, kann der Umsatz mit dem dazugehörigen Medikament durchaus das Zehnfache dieses Wertes erreichen (Agarwal et al. 2015: 105).

Mitte 2015 veröffentlichte Transparency Market Research einen Bericht, der den globalen Markt für CDx für das Jahr 2013 mit 1,8 Milliarden US\$ beziffert und bis zum Jahr 2019 ein Wachstum auf 5,6 Milliarden US\$ prognostiziert. Weiters wird berichtet, dass die größten Umsätze im Jahr 2012 im Bereich Brustkrebs erzielt wurden. Zukünftig werden besonders große Steigerungen im Bereich Lungenkrebs erwartet, da in diesem Bereich relevante Biomarker identifiziert werden konnten. Geografisch betrachtet bestand im Jahr 2012 der größte Markt in den USA, gefolgt von Europa.⁵

Ein Bericht von MarketsandMarkets basiert auf Zahlen von 2014 und prognostiziert – ebenfalls für 2019 – bereits einen globalen Marktwert von 8,7 Milliarden US\$.⁶ Der Bericht macht unterschiedliche Ursachen für das rasante Wachstum von rund 22,7 % jährlich im Zeitraum 2014–2019 aus: Zum einen unterstützen Regulatoren den Einsatz von CDx, wenn auch international unterschiedliche Finanzierungsregeln das Wachstum etwas dämpfen. Zum anderen widmen sich große Pharmafirmen zunehmend der Herstellung von Diagnostic Kits. Und zudem haben technologische Weiterentwicklungen in der Genom-Sequenzierung die Kosten verringert, Stichwort Next Generation

3 Im amerikanischen Text ist von „therapeutical products“ die Rede, im europäischen von „medicinal products“.

4 <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html>

5 <http://www.fiercemedicaldevices.com/press-releases/companion-diagnostics-market-hit-56-billion-2019>

6 <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/companion-diagnostics.asp>

Die quantitative
Dimension von
Companion
Diagnostics





Sequencing (NGS). So wurde 2013 erwartet, dass sich zwischen 2013 und 2018 die Testkosten im Bereich Lungenkarzinom bei Anwendung der NGS-Technologie zumindest halbieren und damit unter jene Kosten fallen werden, die bei Anwendung eines Panels von molekular basierten Tests anfallen (McKinsey 2013: 35). Der Rat der Europäischen Union erwartet, dass u. a. diese Technologien zur Ermöglichung von Gesundheitsverbesserungen und im Laufe der Zeit auch zu kosteneffizienteren Gesundheitssystemen beitragen (Rat der Europäischen Union 2015).

Das National Human Genome Institute weist aus, wie stark der Preisverfall für die Sequenzierung des menschlichen Genoms seit seiner Entschlüsselung war.⁷ Dieser Preisverfall verlief in den ersten Jahren in etwa entsprechend Moore's Law (das den langfristigen Trend in der IT-Hardware-Industrie beschreibt, nach dem sich die Computerleistung alle zwei Jahre in etwa verdoppelt). Mit Beginn 2008 stiegen die Labors jedoch auf die „next generation“ der Sequenzierungstechnologie um, und der Preisverfall beschleunigte sich um ein Vielfaches. Nach dieser Quelle lagen die Kosten je Genom im Oktober 2015 nur noch bei 1.245 US\$, gegenüber 5.730 US\$ im Oktober 2014 und über sieben Millionen US\$ im Oktober 2008, dem letzten ausgewiesenen Wert vor Einsetzen des überproportionalen Preisverfalls.

Analyserahmen

Analyserahmen

Im analytisch einfachsten Fall besteht das Verhältnis 1:1 in allen relevanten Beziehungen zwischen Krankheit, Test, Biomarker und Medikament. Dieser einfachste Fall muss aber nicht gegeben sein, wie die folgenden Beispiele darstellen.

Luo et al. (2016) zählen sechs verschiedene, im Zeitraum 1998 bis 2011 durch die FDA zugelassene CDx auf, die in Zusammenhang mit Herceptin bei Brustkrebspatientinnen zum Einsatz kommen. Das englische NICE hat eine Vergleichsevaluation jener Tests veröffentlicht, die für das Aufspüren von Mutationen im Gen für die Epidermal Growth Factor Rezeptor Tyrosin Kinase (EGFR-TK) zur Verfügung stehen (NICE 2013a). Vor der Behandlung von Darmkrebs mit Panitumumab können drei verschiedene CDx zum Einsatz kommen. Trastuzumab ist in Deutschland für die Behandlung von Brustkrebs und von Magenkrebs zugelassen; die vorherige Testung auf Überexpression des HER2-Gens ist verpflichtend.⁸ Diese Mehrdimensionalität in den Beziehungen führt dazu, dass im Prinzip eine Vielzahl von Assessments notwendig werden kann, um Effektivitäts- und Effizienzkriterien zu genügen.

Selbst im einfachsten Fall – genau ein Test dient zur Identifikation genau eines Biomarkers, der für die therapeutische Wirkung eines Medikaments bei genau einer Krankheit aussagekräftig ist –, kann das Assessment zu einem von vier unterschiedlichen Ergebnissen führen, unabhängig davon, ob die Effektivität oder die Kosteneffizienz im Vordergrund steht (Merlin et al. 2013):

1. Das Medikament ist effektiv/effizient in der ungetesteten Bevölkerung, aber nicht in der (bezüglich des Biomarkers) positiv getesteten Bevölkerung. In diesem Fall könnte der Biomarker ungeeignet sein, es könnten andere prognostische Effekte jenen des Biomarkers überlagern oder der Test ungeeignet/zu wenig konkret und verlässlich sein. Als Finanzierungsergebnis wäre wohl das Medikament zu finanzieren, nicht aber der Test.
2. Das Medikament ist effektiv/effizient in der ungetesteten Bevölkerung und noch effektiver/effizienter in der positiv getesteten Bevölkerung. In diesem Fall wird die Finanzierungsentscheidung für den Test wohl davon abhängen, wie unsicher die Beziehung zwischen Biomarker und Wirksamkeit des Medikaments ist.
3. Das Medikament ist nicht effektiv/effizient in der ungetesteten Bevölkerung, aber effektiv/effizient bei positiv getesteten Patient(inn)en. Auch in diesem Fall wird die Unsicherheit bezüglich der Beziehung zwischen Biomarker und Wirksamkeit des Medikaments die Finanzierungsentscheidung für den Test bestimmen.
4. Das Medikament erweist sich weder in der ungetesteten noch in der positiv getesteten Bevölkerung als effektiv/effizient. In diesem Szenario würde weder Medikament noch Test öffentlich finanziert.

Um der Komplexität der Entscheidungssituation gerecht zu werden, wurde in Australien daher ein Analyserahmen entwickelt. Dieser soll der Gesundheitspolitik evidenzbasierte Unterstützung bei der Entscheidung, ob derartige Produkte öffentlich finanziert werden sollen, leisten (Merlin et al. 2013). Von Analysten wurde die australische Regelung als „Gold Standard“ der CDx-Regulierung bezeichnet, der in Europa nur vom Vereinigten Königreich annähernd erfüllt wurde. Allerdings sind die Regelungen in einigen europäischen Ländern in Bewegung, wie die im internationalen Abschnitt folgenden Beispiele zeigen. Länderübergreifend liegt von EunetHTA ein HTA Core Model mit einer speziel-

⁷ <https://www.genome.gov/27541954/dna-sequencing-costs/>

⁸ <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html>





len Variante für diagnostische Technologien vor.⁹ Das Core Model verfolgt das Ziel, internationale Zusammenarbeit bei der Erstellung von HTA-Informationen zu ermöglichen, Ergebnisse zu teilen und somit Redundanzen zu vermeiden. Hierzu definiert das Core Model relevante Fragestellungen und gibt Reporting Standards vor, um so die Vergleichbarkeit der erstellten HTA-Reports zu verbessern.

Merlin et al. (2013) nahmen die (bezogen auf den Analysezeitpunkt) letzten fünf australischen Bewertungen als Ausgangspunkt für die Identifikation relevanter Faktoren. In allen Fällen war für das betroffene Medikament bereits vor der Analyse des CDx eine positive Entscheidung bezüglich der öffentlichen Kostenübernahme vorgelegen.¹⁰ Aus den Unterlagen dieser fünf Bewertungen wurden insgesamt 67 Informationskategorien herausgefiltert, die in zumindest einem der fünf Fälle von Relevanz waren, und in der Folge die Unterlagen aller fünf Fälle auf Vollständigkeit und Qualität dieser Liste überprüft. Als Schwachpunkt stellte sich heraus, dass es kaum randomisierte klinische Studien gibt, die den Zusammenhang zwischen CDx und Gesundheits-Outcome der Patient(inn)en belegen. Im zweiten Schritt wurde untersucht, ob die Beziehung zwischen Biomarker-Status laut Testergebnis und dem Behandlungsergebnis plausibel erscheint. Die verbleibenden Faktoren wurden in jenem Format gegliedert, das auch für die Finanzierungsentscheidungen bei Pharmazeutika angewandt wird. Die Liste wurde außerdem gemäß den bei Pharmazeutika üblichen Faktoren auf Vollständigkeit überprüft. Der dritte Analyseschritt, eine Diskussion des Analyserahmens mit den beiden in Australien für Finanzierungsentscheidungen bei neuen Technologien relevanten Komitees, führte zur Schärfung und Umgruppierung einzelner Items und zur Entscheidung, keine Priorisierung zwischen den Items vorzunehmen. Die resultierende Checkliste umfasste 79 Items und wurde zusammen mit erklärenden Dokumenten einem öffentlichen Review unterzogen. Als wesentlichste Kritik wurden Bedenken bezüglich der Verfügbarkeit entsprechender Evidenz geäußert, sodass der Analyserahmen um Beispiele ergänzt wurde, wie Evidenz aus unterschiedlichen Quellen bei Fehlen von direkter experimenteller Evidenz herangezogen werden kann. In weiterer Folge wurde eine Methode entwickelt, auf welche Weise Informationen aus verschiedenen Quellen zusammengeführt werden sollen, um auch bei bruchstückhafter Datenlage zu möglichst evidenzgesicherten Aussagen bezüglich Effektivität und Evidenz zu gelangen („linked evidence approach“, Merlin 2014).

Der von Merlin et al. entwickelte Analyserahmen kommt in Australien bereits zur Anwendung und besteht aus fünf Komponenten (Kontext, klinischer Nutzen, Plausibilität der Beziehung Biomarker-Behandlung, Kosteneffektivität und finanzielle Auswirkungen) und der genannten Checkliste mit 79 Items. Um festzustellen, ob der Biomarker-Test, das Medikament, beides oder keines von beiden öffentlich finanziert bzw. unterstützt werden sollte, halten Merlin et al. es für wesentlich, zwischen den Behandlungseffekt modifizierenden und prognostischen Faktoren (die Aussagen über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf zulassen, aber keine therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen) zu unterscheiden. Um hierfür eine möglichst breite Datenbasis nutzen zu können, unterstützt der Analyserahmen explizit die Anwendung des „linked evidence approach“ (Merlin et al. 2013). Demnächst erscheint eine Neuauflage der Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Guidelines, die erstmals auch ein eigenes Kapitel zu den – so die in Australien gebräuchliche Bezeichnung – „co-dependent technologies“ enthalten, unter die damit CDx fallen. Die öffentliche Konsultation zu diesen Guidelines schloss im April 2016,¹¹ der überarbeitete Bericht liegt uns noch nicht vor.

Bezahlung von Companion Diagnostics: drei europäische Beispiele

Viele nationale Gesundheitssysteme haben noch keine Bezahlssysteme entwickelt, die passend auf die neuen Entwicklungen im Bereich der personalisierten Medizin, insbesondere auf die spezielle Beziehung von Diagnostik und Therapie, ausgerichtet sind (Garfield 2011: 3, 5). Insbesondere die Bezahlung für Diagnostiktests ist recht heterogen (Bücheler et al. 2014).

Deutschland

Zulassung und Nutzenbewertung

Seit Einführung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) müssen Pharmafirmen bei der Einführung neuer Medikamente ein Dossier erstellen, um den therapeutischen Nutzen zu belegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) evaluiert anschließend den therapeutischen Nutzen im Vergleich zu bestehenden, vergleichbaren Pharmazeutika bzw. beauftragt

⁹ www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx

¹⁰ Wie auch bei Meckley und Neumann (2010) stellte sich heraus, dass eine positive Finanzierungsentscheidung für den Test dann wahrscheinlicher ist, wenn die vorliegende Evidenz vollständiger und qualitativ besser ist. Ein belastbarer Analyserahmen, der die Verbindung unterschiedlicher Arten von Evidenz erlaubt, sollte daher bei der Finanzierungsentscheidung die Unsicherheiten aus Sicht der Financiers reduzieren können.

¹¹ <http://www.pbs.gov.au/info/news/2016/05/pbac-guidelines-review-news-6-may-2016>

**Bezahlung von
Companion
Diagnostics:
drei europäische
Beispiele**





hierzu meist das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das Evaluationsergebnis wird im Internet veröffentlicht; drei Monate nach Veröffentlichung muss der GBA eine Entscheidung treffen.

Für anerkannte Orphan Drugs sieht AMNOG einen zusätzlichen Nutzen als gegeben an, sofern die Umsätze in den vorangegangenen zwölf Monaten 50 Millionen Euro nicht überschreiten.

Anträge auf Aufnahme neuer Diagnostikverfahren in den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), der die Grundlage für die ambulante Leistungsabrechnung bildet, werden von der Arbeitsgruppe Labor begutachtet, die dann eine Empfehlung abgibt. Diese Begutachtung dauert ca. sechs Monate (Bücheler et al. 2014: 15).

Preisfestsetzung und Kostenerstattung

Wie auch in Österreich sind Preissetzung und Kostenübernahme im intra- und im extramuralen Bereich unterschiedlich geregelt.

Im extramuralen Bereich übernimmt die gesetzliche Krankenversicherung für zugelassene Medikamente ohne weitere Assessments die Kosten. Zunächst kann die Pharmafirma den Preis frei festsetzen. Sobald dem GBA ein Nutzenvergleich mit den Alternativprodukten vorliegt, beginnt die eigentliche Preisfestsetzung. Erkennt der GBA einen Zusatznutzen, so verhandeln der GKV-Spitzenverband und die Pharmafirma über den auf den Einführungspreis zu gewährenden Rabatt. Erkennt der GBA durch das neue Medikament keinen Zusatznutzen, erfolgt die Preissetzung im Referenzpreissystem, d. h., die Krankenversicherung übernimmt die Ausgaben in Höhe des Festbetrags der jeweiligen Arzneimittelgruppe. Kann das Produkt keiner Referenzpreisgruppe zugeordnet werden, so wird der Preis so festgesetzt, dass die jährlichen Ausgaben jene für ein geeignetes Vergleichsprodukt nicht übersteigen (Bücheler et al. 2014: 16).

Die Kosten von CDx werden nur dann von der Krankenversicherung übernommen, wenn sie im EBM aufgezählt werden. Wenn ein zugelassenes Medikament einen Diagnostiktest erfordert, ist die Kostenübernahme für den Test verpflichtend, benötigt aber noch immer einen Code im EBM. Codes für molekulare Diagnostik beziehen sich entweder auf die verwendete Methode oder speziell auf den getesteten Biomarker. Wenn bei einer Neueinführung eines Tests noch kein passender Code besteht, muss der Bewertungsausschuss einen entsprechenden Code generieren. Da gesetzlich keinerlei Frist für die Code-Generierung vorgesehen ist, kann zwischen der Einführung des Medikaments und jener des notwendigen Codes für die Kostenübernahme eine unbestimmte Zeitspanne entstehen und somit den Patient(inn)en den Zugang erschweren. Allerdings gibt es hier administrative Überbrückungswege wie die Verbuchung unter „Sonstigen Tests“, um Härten zu vermeiden (Bücheler et al. 2014: 16).

Wenn CDx im Zuge eines Krankenhausaufenthalts durchgeführt werden, ist für die Verrechnung ein G-DRG-Prozedurenschlüssel notwendig. Die Generierung eines solchen Schlüssels kann sich über mehrere Jahre hinziehen. Auch hier steht ein Instrument zur Überbrückung dieser Zeit zur Verfügung: Unter der Bezeichnung „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ (NUB) können neu in Deutschland eingeführte Technologien verrechnet werden, sofern das Krankenhaus, das eine solche Technologie einsetzen möchte, einen entsprechenden Antrag stellt und dieser bewilligt wird. D. h., dass ein bewilligter Antrag die Kostentragung für das konkrete Produkt nur für das beantragende Krankenhaus, nicht aber für andere Krankenhäuser sicherstellt. Anträge auf CDx wurden allerdings in der Vergangenheit abgelehnt, wofür Bücheler et al. (2014: 16) als Begründung den relativ zu anderen neuen Technologien geringen Kostenaufwand für die Tests vermuten.

Bücheler et al. (2014) kritisieren am deutschen System, dass es bei CDx keine medizintechnische Folgenabschätzung wie bei der Zulassung von Medikamenten gibt. Ihre Empfehlung ist, HTAs einzuführen, die verschiedene CDx für denselben Biomarker vergleichen. Außerdem sollte zur Sicherung eines schnellen Zugangs für die Patient(inn)en ein temporärer G-DRG-Prozedurenschlüssel eingeführt werden, unter dem ansonsten noch nicht zuordenbare CDx verbucht werden können (Bücheler et al. 2014: 18). Eine ähnliche Forderung erhebt auch Huster (2012).

England

Zulassung und Nutzenbewertung

Für die medizintechnische Folgenabschätzung ist in England zum überwiegenden Teil das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zuständig. Auf Antrag erstellt das Institut nationale Richtlinien zur Verbesserung von Gesundheits- und Sozialleistungen; insbesondere werden Gesundheitstechnologien – einschließlich Medikamenten – auf ihre klinische Effektivität und auf ihre Kosteneffizienz evaluiert und bewertet. Werden CDx bereits parallel zu den Medikamenten entwickelt, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie auch gemeinsam von NICE geprüft werden. Hierzu bestehen zwei Programme: das Diagnostic Assessment Programme (DAP; zuständig für komplexere Analysen) und das Medical Technologies Evaluation Programme (MTEP; zuständig für





Analysen, bei denen auf umfangreichere Vorinformationen wie etablierte Diagnostic Pathways und Cost-Effectiveness-Analysen zurückgegriffen werden kann). CDx werden meist im Zuständigkeitsbereich von DAP gesehen (Bücheler et al. 2014: 19).

Preisfestsetzung und Kostenerstattung

Laut den Richtlinien von NICE ist entweder das NHS (bei Bestehen einer entsprechenden Empfehlung durch NICE) oder der Cancer Drugs Fund zuständig für die Finanzierung von Pharmazeutika im Zusammenhang mit CDx. Es ist bei beiden Financiers noch umstritten, ob die Verpflichtung zur Übernahme der Medikamentenkosten sich auch auf die dazugehörigen CDx erstreckt.

Die Preisfestsetzung wird vom Pharmaceutical Price Regulation Regime (PPRS) vorgenommen, einer freiwilligen Übereinkunft zwischen dem Gesundheitsministerium und der Pharmaindustrie. Wie in Deutschland können Pharmaunternehmen den Preis ihrer neuen, genehmigten Produkte bei Markteinführung frei festlegen, diese werden aber vom PPRS bewertet, das auch Preisobergrenzen festsetzt. Um die Kosteneffizienz zu verbessern, können Pharmafirmen mit dem Gesundheitsministerium Risk Sharing Agreements ausverhandeln, was dann beispielsweise einen Rabatt auf den Einführungspreis bedeuten kann (Bücheler et al. 2014: 19).

Die Zahlung findet dann über das NHS anhand des englischen Payment by Results (PbR) System statt, das eine Form eines DRG für stationäre und ambulante Krankenhauspatient(inn)en mit national einheitlichen Tarifen darstellt. Krebsmedikamente, die nicht vom NHS übernommen werden, etwa weil sie vom NICE noch nicht evaluiert wurden, können durch den Cancer Drug Fund (CDF) finanziert werden, sofern sie in die dafür vorgesehene nationale Liste aufgenommen wurden (Bücheler et al. 2014: 20). Der CDF wurde mit Geltung ab 29. Juli 2016 reorganisiert. Die Zielrichtung hierfür war eine einheitlichere und transparenter strukturierte Form.¹²

Mit Krankenhäusern assoziierte Labors werden meist über ein Pauschalbudget finanziert, sodass keine spezifische Abrechnung für CDx notwendig ist. Allerdings sind manche hochpreisige Produkte vom PbR-System ausgeklammert, und in einzelnen Fällen bestehen Einzeltarife.

Als größte Marktbarriere für die Einführung von CDx wurde die unsichere Kostenübernahme durch den NHS bzw. den CDF identifiziert. Daraus entsteht für Pharmaunternehmen oft ein Risiko bei der Entwicklung solcher Tests. Es bleibt abzuwarten, ob die neuen Regeln diese Unsicherheiten beseitigen können. Dazu kommen die oftmals begrenzten Budgets der lokalen Behörden, welche eine Finanzierung erschweren und die Ungleichheit im Patient(inn)enzugang erhöhen. Als Konsequenz sind manche Pharmafirmen dazu übergegangen, in der Einführungsphase die Testkosten selbst zu tragen, um einen besseren Absatz der Medikamente zu erreichen.

Frankreich

Zulassung und Nutzenbewertung

Zuständig für die Durchführung von HTAs ist die Haute Autorité de Santé (HAS) und hierin insbesondere drei Komitees: Die Transparenzkommission (Commission de la Transparence) bewertet die klinische und die relative Effektivität von Medikamenten, wobei Diskussionen im Gange sind, ob beide Aspekte in einem Assessment zusammengeführt werden sollen, ähnlich dem Prozedere in Deutschland. Seit Ende 2013 bewertet eine Evaluationskommission (Commission d'évaluation économique et de santé publique) die relative Effektivität von Medikamenten und legt Bewertungen mit hoher bis moderater Effektivität dem Comité économique des produits de santé (CEPS) vor, um eine bessere Informationsbasis für die Preisgestaltung zu schaffen. Die Bewertung von CDx liegt im Aufgabenbereich einer weiteren Kommission mit Zuständigkeit für Medizintechnologie (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé – CNEDiMTS) (Bücheler et al. 2014: 22).

Um einerseits Transparenz hinsichtlich der Entscheidungsfindung zu schaffen und um andererseits Pharmafirmen über Art und Ausmaß vorzulegender Evidenz zu informieren, hat HAS Informationen über die Bewertungskriterien veröffentlicht (HAS 2014a, b). Die Dokumente geben auch Auskunft darüber, welches Design der klinischen Studien, die diesen Nachweis liefern sollen, von HAS akzeptiert wird. HAS geht davon aus, dass beide, Test und Medikament, als wesentliche Bestandteile der Therapie gelten müssen und daher gemeinsam zu evaluieren sind, sieht aber auch vor, dass Tests für bereits etablierte Medikamente durchgeführt werden können. Je nach Evaluierungsergebnis sind zwei unterschiedliche Kategorisierungen vorgesehen:

- Ist der klinische Nutzen des Tests nicht erwiesen, wird er als Standardtest eingestuft, der für den Einsatz des Medikaments bei einer bestimmten Subpopulation verlangt wird. Solange die Zulassung des Medikaments die Identifikation einer Subpopulation verlangt, wird der Tests daher trotz fehlenden Belegs des klinischen Nutzens als notwendig angesehen. Auch wenn der Test nicht als CDx und die Therapie nicht als auf ein Zielmolekül gerichtet anzusehen ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gesamte Population vom Einsatz des Medikaments profitiert.

¹² <https://www.england.nhs.uk/ourwork/cancer/cdf/>



- Nur wenn der klinische Nutzen des Tests zufriedenstellend nachgewiesen wird, wird der Test als CDx und die Therapie als auf ein Zielmolekül gerichtet klassifiziert.

Der Nachweis des klinischen Nutzens eines diagnostischen Tests erfordert den Nachweis von drei Sachverhalten: (1) Der entsprechende Biomarker beeinflusst das Behandlungsergebnis, d. h., es besteht eine Interaktion zwischen Marker und Behandlung; (2) Die Behandlung ist effektiv bei marker-positiven und (3) ohne positiven Effekt bei marker-negativen Patient(inn)en. Da die Evaluation bezüglich (2) und (3) auf relative Risiken abstellt, ist auch der Fall von positiven, aber statistisch signifikant schwächeren Behandlungsergebnissen in der marker-negativen Gruppe mitumfasst (HAS 2014a: 10). Der Vergleich des klinischen Nutzens zwischen marker-positiven und marker-negativen Patient(inn)en erhöht¹³ das Risiko für statistische Fehler erster und zweiter Art, sodass HAS (2014a: 11, 2014b) spezifische Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken vorschlägt. Die solide Bewertung des klinischen Nutzens ist auch deshalb gesundheitspolitisch relevant, weil ein ungerechtfertigter Test die Patient(inn)en unnötigen Testprozeduren unterzieht und weil er dazu führen kann, dass marker-negativen Patient(inn)en die für sie nützliche Behandlung aus Unkenntnis vorenthalten wird.

Preisfestsetzung und Kostenerstattung

Damit CDx im Bereich extramuraler Behandlung finanziert werden, muss der entsprechende Test im Verzeichnis medizinischer (Classification commune des actes médicaux – CCAM) oder labormedizinischer Prozeduren (Nomenclature des actes de biologie médicale – NABM) gelistet sein. Liegt eine positive Bewertung durch CNEDiMTS vor, nimmt die Dachorganisation der Krankenversicherungsträger (UNCAM) den Test in die entsprechende Liste auf und setzt den Preis fest, ohne dafür in Verhandlungen mit den Herstellern des Tests zu treten.¹⁴ Das Gesundheitsministerium muss schlussendlich den Preis befürworten und veröffentlichen.

Bei intramuraler Behandlung erfolgt die Bezahlung im Rahmen des französischen DRG-Systems. Die Berücksichtigung von neuen Tests und Medikamenten im DRG-System kann den medizinischen Entwicklungen hinterherhinken. Auch in Frankreich werden spezielle Listen jener Produkte geführt, für die übergangsweise zusätzliche Finanzierungsschienen neben dem herkömmlichen DRG-System zur Verfügung stehen, um den Patient(inn)en einen rascheren Zugang zu sichern. Die entsprechende Liste für CDx nennt sich Nomenclature de Montpellier und ist verknüpft mit dem Finanzierungsinstrument MIGAC (Missions d'intérêt general et à l'aide à la contractualisation) (Bücheler et al. 2014:23).

Die Onkologie nimmt eine Sonderstellung ein. 2004 wurde das teils privat, teils vom Gesundheitsministerium finanzierte Institut National du Cancer (INCa) mit der Aufgabenstellung gegründet, landesweit den schnellen Zugang zu innovativen molekularen Testverfahren in der Onkologie zu sichern. Hierzu stehen 28 spezielle Zentren für molekulare Tests zur Verfügung, sodass bereits bei Einführung neuer Medikamente die dazugehörigen CDx durchgeführt und finanziert werden, unabhängig davon, wie lange sich die Einrichtung des herkömmlichen Finanzierungsprozederes hinzieht. INCa bezahlt sowohl die Pathologen, die Testmaterial an die spezialisierten Laborzentren einsenden, wie auch die Testzentren selbst (Bücheler et al. 2014). Aus finanzieller Sicht erwähnenswert ist, dass die beteiligten Labors inzwischen einen größeren Anteil an den mit der Anwendung von CDx verbundenen Kosten vereinnahmen als die Herstellerfirmen der CDx am Markt (McKinsey 2013: 35). Angesichts der Zunahme der personalisierten Medizin, einschließlich der Produkte, die sich noch in Entwicklung befinden, ist voraussehbar, dass das Volumen der zu finanzierenden Tests die Möglichkeiten von INCa übersteigen wird. Der Übergang von INCa-Finanzierung zu regulärer Finanzierung rückt daher in den Fokus; allerdings wurde hierfür noch kein Standardprozedere etabliert. Entscheidend wird sein, ob es gelingt, die Aufnahme neuer Tests in das DRG- bzw. CCAM/NABM-Regelwerk so zu reorganisieren, dass der Übergang schneller erfolgt (Bücheler et al. 2014: 24).

Companion Diagnostics in gesamtwirtschaftlicher Betrachtung

Meckley und Neumann schlossen 2010 aus der Analyse von sechs Case Studies¹⁵, dass die Versprechungen bezüglich personalisierter Medizin bislang noch nicht ausreichend durch Evidenz untermauert wurden, um den Hype um sie zu rechtfertigen. Für die Aufnahme in die Erstattung durch Krankenversicherungen, insbesondere bei hohen Preisvorstellungen der erzeugenden Firmen, wä-

¹³ Im Vergleich zu den erforderlichen Effektivitätsnachweisen bei nicht personalisierter Medizin

¹⁴ Dieses Vorgehen entspricht jenem bei Medikamenten, deren klinischer Zusatznutzen als groß bis moderat bewertet wurde. Bei niedrigerem Nutzen werden mit der Herstellerfirma Preisverhandlungen auf Basis der klinischen Effektivität geführt, die z. B. oft zu Risk Sharing Agreements führen.

¹⁵ Die sechs Fallstudien waren: HER2/neu-Nachweis und Behandlung mit Trastuzumab; Hepatitis-C-Genotypisierung und Kombinationstherapie Ribavirin/pegyliertes Interferon; Oncotype-DX-Genestest mit Chemotherapie bei Brustkrebs; UGT1A1-Varianten mit verringerter Enzymaktivität und folgend höherer Irinotecan-Toxizität; Varianten von VKORC1 und CYP2C9 und notwendiger Anpassung der Warfarin-Dosierung; BRCA1/2 Nachweis und prophylaktische Mastektomie.

Companion
Diagnostics in
gesamtwirt-
schaftlicher
Betrachtung





re noch qualitativ höherwertige klinische Evidenz vonnöten, um den tatsächlichen Nutzen dieser Mittel nachzuweisen. Dieses Argument schlägt auch auf den Einsatz und die öffentliche Finanzierung von CDx durch, die ja an die entsprechenden Medikamente gekoppelt sind.

Zudem ist keine allgemein gültige Aussage möglich, „ob sich der Einsatz von Companion Diagnostics rechnet“. Auf diesen Aspekt weist bereits der Umstand hin, dass bei der Entwicklung des australischen Analyserahmens für die Finanzierung von CDx 79 (!) berücksichtigungswerte Faktoren identifiziert wurden (Merlin et al. 2013 bzw. Abschnitt Analyserahmen). Wesentlichen Einfluss auf die Kosteneffektivität haben jedenfalls die relativen Kosten der Behandlungsalternativen konventionelle Therapie, neue Therapie mit und ohne Einsatz von CDx, aber auch die Reaktionen auf die verschiedenen Therapien und die klinischen Outcomes bei den einzelnen Therapiemethoden. Dies zeigt sich beispielsweise in einer Studie von Lieberthal et al. (2013), die klinische Outcomes und Kosteneffektivität von drei Behandlungsstrategien bei Lungenkrebs (nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom NSCLC) ermittelt, nämlich konventionelle Behandlung, neuere Behandlung inklusive bzw. exklusive CDx (wobei letztere Variante bedeutet, dass alle Patient(inn)en die neue Behandlung bekommen). Sowohl bei konventioneller Behandlung als auch bei neuer Therapie wurde nicht auf ein konkretes Medikament abgestellt, sondern jeweils mehrere zugelassene bzw. übliche Behandlungsstrategien der entsprechenden Untergruppe inkludiert. Der Zeithorizont war ein Jahr, die Kosten wurden anhand Einzelleistungsvergütung unter Medicare berechnet, schlossen aber weder volkswirtschaftliche Kosten durch Arbeitsausfall noch QALYs mit ein. Die Ergebnisse sind sowohl bezüglich klinischer Outcomes (um 0,4–0,5 life years saved – LYS) als auch bezüglich Kosteneffektivität (um 43.000–48.000 US\$ je LYS) in allen drei Behandlungsvarianten relativ ähnlich. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das intuitiv einleuchtende Ergebnis, dass bei höheren angenommenen Kosten der neuen Behandlung die Behandlungsstrategie mit CDx gegenüber der Strategie ohne CDx bezüglich Kosteneffektivität besser abschneidet. In einem weiteren Szenario wird der Fall untersucht, dass bei positiv getesteten Patient(inn)en deutlich bessere Outcomes (im gerechneten Beispiel durchschnittlich 0,57 gegenüber 0,44 LYS) erzielt werden können; dies wird als Simulation einer Breakthrough Innovation interpretiert. Für diesen Fall bestätigt sich die deutliche Überlegenheit der Behandlungsstrategie mit CDx gegenüber jener ohne CDx, konkret unterscheidet sich die ICER um einen Faktor größer zehn. Eine weitere Sensitivitätsanalyse belegt, dass die Testkosten selbst nur wenig Einfluss auf die Kosteneffektivität haben. So ändert sich das Ergebnis erst bei Kosten je Test von 470 US\$, während die in den sonstigen Szenarien angesetzten und unter Medicare realistischen Testkosten bei 114 US\$ lagen (Lieberthal et al. 2013).

Unklar ist, was konkret mit diesen „Testkosten“ gemeint ist, vermutlich bezieht sich diese Zahl auf den im Durchschnitt von Medicare vergüteten Kostenersatz. Dieser muss keineswegs den Kosten aus Herstellersicht entsprechen, wenn Zuzahlungen der Patient(inn)en bzw. zur Gänze von Patient(inn)en finanzierte Kosten ausgeklammert sind. Weiters ist unklar, in welchem Verhältnis ein solcher Kostenersatz zu Produktions- und anteiligen Entwicklungskosten steht, ob also Firmen, die Tests und Medikamente herstellen oder vertreiben, sich auf niedrige (unter Umständen nicht kostendeckende) Testkosten einlassen, um die im Vergleich weit teureren Therapien einsetzen zu können. Ansonsten wäre das Ergebnis der „praktisch irrelevanten“ Testkosten besonders bemerkenswert, da die von Lieberthal et al. (2013) untersuchte Krebsart (non-small cell lung cancer – NSCLC) inzwischen das wertmäßig größte Segment im globalen CDx-Markt ausmacht, obwohl weit mehr Tests im schon länger etablierten Bereich Brustkrebs durchgeführt werden (Global Data Market Research 2014).¹⁶ Ein weiterer berücksichtigungswertiger Aspekt ist, dass auch im Bereich CDx nicht *eine* Entwicklung pro Biomarker vorliegt, die nach individueller Anwendung zu einer klaren Ja/Nein-Entscheidung bezüglich der in Frage stehenden Therapie führt. Vielmehr werden im Zeitablauf neue Verfahren entwickelt, die – obwohl auf gleiche Anwendungsfälle abzielend – nicht den gleichen Ansatzpunkt wählen und zum gleichen Ergebnis führen. Global Data Market Research (2014) zitieren die Bedenken eines Key Opinion Leaders, der selbst nach mehrmaliger Anwendung eines immunhistochemischen (IHC) Tests, mit Kosten von ca. 100 US\$ je Test, nicht vom positiven Ergebnis überzeugt war und daher schlussendlich zusätzlich einen FISH-Test (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, mit Kosten von ca. 450 US\$ je Test) durchführte, der das Ergebnis umdrehte. Als Konsequenz führt zumindest dieser Opinion Leader standardmäßig nunmehr beides, IHC und FISH, durch, was aus Sicht der Gesundheitsfinanzierung auch im CDx-Bereich zum finanziellen Problem der Add-on-Technologien führen kann, das ja aus der bildgebenden Diagnostik bekannt ist.

Mehrere Analysten äußern Bedenken bezüglich der Qualität und Aussagekraft von Tests, insbesondere wenn Eigenentwicklungen der Labors zur Anwendung kommen. Über die Qualität der Eigenentwicklungen liegt oft wenig aussagekräftige Information vor, im Gegensatz zu den am Markt ver-

¹⁶ Andere Quellen sahen für 2013 den größeren globalen Markt noch im Bereich Brustkrebs, stimmten aber dem Befund der größten zu erwartenden Steigerungen im Bereich NSCLC zu (Transparency Market Research 2015).



triebenen Test-Kits, die in der Regel qualitätsgesicherte Produkte sind (Faulkner et al. 2012, Global Data Market Research 2014). Eigenentwicklungen der Labors werden oft in der ersten Marktphase der Medikamente eingesetzt, wenn noch keine kommerziell vertreibbaren Tests entwickelt wurden, und werden erst später durch behördlich zugelassene Tests ersetzt (Agarwal et al. 2015).

Companion Diagnostics aus Erzeugersicht

In der folgenden Diskussion wollen wir auf zwei Fragen eingehen, nämlich, (1) ob CDx gleichzeitig mit dem Medikament zugelassen werden oder später, und (2) ob CDx und Medikament von ein und derselben oder von separaten Firmen entwickelt werden.

(1) **Gleichzeitige Zulassung:** Idealerweise werden CDx mit dem Medikament gemeinsam entwickelt (FDA 2014: 7).¹⁷ Andererseits sind die Aufwendungen selbst für die Entwicklung eines hervorragenden CDx verloren, wenn das dazugehörige Medikament nicht erfolgreich auf den Markt kommt. Aus Gründen der Risikostreuung können auf CDx-Entwicklung spezialisierte Firmen daher dazu übergehen, auch für bereits etablierte Medikamente Tests für neue Anwendungsfelder zu entwickeln. Dies erscheint insbesondere dann wirtschaftlich interessant, wenn für die entsprechende Therapie noch keine CDx auf dem Markt sind. Ein weiterer Test als Konkurrenzprodukt zu bestehenden Tests könnte auf Akzeptanzschwierigkeiten bei den anwendenden Krankenhäusern und Mediziner(inne)n treffen (Global Data Market Research 2014). Auch aus Sicht der Medikamentenhersteller kann es sinnvoll sein, wenn nachträglich ein CDx zugelassen wird. Handelt es sich um ein Produkt für die Second-Line- oder Third-Line-Therapie, kann ein Test von Vorteil sein, der das Produkt zumindest für ein definiertes Patient(inn)ensegment in die erste Reihe transferiert. Bleibt ein derartiger Effekt auf die Positionierung des Medikaments hingegen aus, reduziert sich der Effekt bei späterer Einführung des CDx auf die Einschränkung der möglichen Patient(inn)enpopulation (Agarwal et al. 2015).

(2) Am Markt sind unterschiedliche Konstellationen dafür zu finden, welche **Rolle(n)** die die CDx entwickelnde Firma innehat:

- Fokus auf Entwicklung und Vertrieb von Diagnostika oder
- Fokus auf Entwicklung und Vertrieb von personalisierter Medizin, die die Bereitstellung passender Diagnostika als Nebenprodukt mit sich bringt.

In den einzelnen Fällen wirken recht unterschiedliche Anreize, was zum Teil erklären dürfte, warum die Medikamentenumsätze weit höher als die CDx-Umsätze ausfallen:

- Während personalisierte Medizin, insbesondere bei chronischen Krankheiten, pro Patient(in) den regelmäßigen Absatz des Produkts über einen gewissen Zeitraum sichert, fällt der Produktpreis für eine Diagnostik in der Regel nur einmalig pro Patient(in) an. Bei Medikamenten besteht insofern eine größere Chance, die Entwicklungskosten wieder hereinzuspielen, insbesondere bei – im Vergleich zu den Diagnostikkosten – hohen Ausgaben für die Therapie (Agarwal et al. 2015: 105).
- Erfahrungsgemäß orientiert sich die Preissetzung für Diagnostika stärker an der Abdeckung der Herstellungskosten als jene für Medikamente. Öffentlich bezahlte Preise für Diagnostika erlauben nicht immer die Abdeckung der Entwicklungskosten. Bei Medikamentenpreisen ist dieses Problem weit geringer, da in der Medikamentenpreissetzung oft der Medikamentennutzen stärker berücksichtigt wird. Erst in jüngerer Zeit findet das Nutzenargument auch mehr Eingang in die Preissetzung bei Diagnostika, sodass hier Entwicklungskosten besser abdeckbar werden (Faulkner et al. 2012: 1169, McKinsey 2013: 31 f.).
- Der Schutz geistigen Eigentums ist erfahrungsgemäß bei Diagnostika nicht so stark ausgeprägt wie bei Medikamenten. Dies schränkt die Möglichkeiten für teure „ideale“ Studiendesigns ein (Faulkner et al. 2012). Weiters dürfte dies miterklären, warum Pharmafirmen vor allem in der ersten Phase der Medikamentenentwicklung Interesse an der Zusammenarbeit mit Diagnostikherstellern haben, solange die Wahrscheinlichkeit, dass Konkurrenten in den Markt eindringen, noch gering ist (Agarwal et al. 2015: 105).

Eine Studie von McKinsey sieht im besseren Schutz des geistigen Eigentums eine wesentliche Voraussetzung dafür, dass CDx-Hersteller der Preissetzungsstrategie „Herstellungskosten plus Mark-up“ entkommen können, die von den öffentlichen Financiers im Gesundheitswesen meist für ihre Produkte angewandt wird. Aufgrund des mangelhaften Schutzes des geistigen Eigentums im CDx-Bereich ist auch der „First Mover“-Vorteil bei der Entwicklung neuer Tests nur gering, und es kann aus Herstellersicht vorteilhafter sein, ein „Fast Follower“ auf neuen Märkten zu sein (McKinsey 2013).

- Kommt es zu einer Zusammenarbeit zwischen Diagnostikherstellern und Pharmafirmen, so wäre es im Interesse der Diagnostikhersteller prozentuell an den Medikamentenumsätzen beteiligt zu

¹⁷ Allerdings wurde nur in einem knappen Zehntel aller amerikanischen Fälle die FDA-Zulassung für Medikament und CDx auch tatsächlich gleichzeitig erteilt (Agarwal et al. 2015).





werden, um eben von der Konstellation mit nur einer Zahlung je Patient(in) zu einer „chronischen“ finanziellen Beziehung zu gelangen. Dieses Ziel wird allerdings selten erreicht, Pharmafirmen lassen sich meist nur auf pauschalierte Zahlungen ein (Agarwal et al. 2015: 105).

Hinzu kommen die wiederum unterschiedlichen Interessen der öffentlichen Geldgeber, seien sie nationale Gesundheitssysteme, Krankenversicherungen oder andere Konstrukte. Je mehr Behandlungsalternativen verfügbar sind, desto weniger sind die Financiers bereit, mehrfache, jeweils ähnliche Tests zu zahlen, zumal bereits Methoden entwickelt wurden, die nicht an ein einzelnes Produkt anknüpfen, sondern vielmehr vergleichende Information über mehrere Alternativen liefern (multiplex assays). Diese Zielsetzung entspricht Financiers und wohl auch Herstellern von Diagnostika, läuft aber den Interessen der Pharmafirmen zuwider, die kein Interesse an der Entwicklung von Tests haben, die die Patient(inn)en zur Konkurrenz leiten können. In dieser Konstellation wird die Zusammenarbeit zwischen Herstellern von Diagnostika und Pharmafirmen schwierig (Agarwal et al. 2015: 107). Je stärker die Pharmafirmen in die Forschung und Entwicklung bei CDx involviert sind, umso mehr Anreize haben sie daher, die Entwicklung von für ihre eigenen Produkte maßgeschneiderten Diagnostika zu forcieren, was eben dem finanziellen Interesse der Allgemeinheit zuwiderlaufen kann.

Aus Perspektive der Medikamentenhersteller weist der Einsatz von CDx interessante Aspekte auf. Die Identifikation unterschiedlicher Patient(inn)engruppen bietet die Möglichkeit zur Produktdifferenzierung und zur Erzielung höherer Effektivität aufgrund der speziellen Subpopulationen. Fraglich ist, ob sich hierdurch das Marktpotential steigern lässt, das ja letztlich durch die Anzahl der Erkrankten beschränkt ist. Zudem kann die Differenzierung der Produkte nach Patient(inn)engruppen dazu führen, dass die Subpopulationen zu klein werden, um noch gewinnbringende Medikamentenentwicklungen durchführen zu können.¹⁸ Als Konsequenz der steigenden Entwicklungskosten steigen die Preise dieser auf einzelne Patient(inn)engruppen zielenden Therapie ebenfalls, jedenfalls gerechnet pro Behandlungsfall. Höhere Preise können dann vor allem mit den Opportunitätskosten argumentiert werden, nämlich den ohne Personalisierung frustriert durchgeführten Therapien.

Die Entwicklung aussagekräftiger CDx kann aber einen anderen wirtschaftlichen Vorteil für die Pharmafirma mit sich bringen. Effektive Patient(inn)enselektion kann die Zahl der notwendigen Testpersonen verringern und die für die Testphase benötigte Zeit verkürzen. Beides sind Effekte, die sich sehr günstig auf die Entwicklungskosten für die Pharmafirma auswirken können (Agarwal et al. 2015).

Fazit

Die Regulierung von personalisierter Medizin ist in vielen Ländern in Bewegung. Noch 2014 resümierten Bücheler et al. (2014:5), dass in Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien Medikamente und die damit verbundenen CDx getrennt voneinander gesundheitsökonomisch bewertet und die Evaluationsprozesse weder koordiniert noch synchronisiert würden. Inzwischen hat die französische HTA-Agentur HAS umfangreiches Material vorgelegt, das Transparenz hinsichtlich der Kriterien und Prinzipien der abgestimmten Evaluation schaffen soll, die für die öffentliche Kostenübernahme als Voraussetzung gelten. In England ist die Evaluation der CDx bereits seit etwas längerer Zeit mit der Bewertung des zugehörigen Medikaments verknüpft, was inkonsistente Entscheidungen und Verzögerungen im Zugang für die Patient(inn)en vermeiden helfen soll. Daher empfehlen Bücheler et al. (2014) auch für andere Länder die integrierte Bewertung von Medikament und CDx.

Die Zahl bereits zugelassener, personalisierter Medikamente, die damit auch den Einsatz von therapiebegleitender Diagnostik verlangen, ist derzeit zwar noch überschaubar. Allerdings werden viele der in Entwicklung befindlichen Medikamente diesen auch verlangen, und ein rasantes Wachstum in diesem Segment ist zu erwarten. Gleichzeitig sind die Kosten für genetische Tests aufgrund neuer Entwicklungen (Next Generation Sequencing) markant gefallen. Unter der realistischen Annahme, dass personalisierte Therapie pro behandelte Person teurer als die herkömmliche Therapie ist und pro Fall ein Vielfaches der Testkosten ausmacht, stellen die Testkosten pro Fall kaum noch ein Argument gegen die öffentliche Kostenübernahme dar. Das Kostenproblem resultiert vielmehr aus der voraussichtlichen Menge der Fälle.

Kritisch ist weiters, wie die Tests konkret ausgestaltet werden. Es besteht ein Trend, dass sich Pharmafirmen an der Entwicklung von (verpflichtend durchzuführenden) Tests beteiligen (müssen) und zum Teil auch die Finanzierung dieser Tests übernehmen. Dadurch ergibt sich das Risiko, dass diese Firmen dann auch die Entwicklung jener Tests fördern, die eben jeweils die eigene Firma bzw. deren Produkte begünstigen. Nicht im Interesse der einzelnen Pharmafirmen ist die Entwicklung von

¹⁸ Eine kleine Patientenpopulation kann jedoch dann von Vorteil für Medikamentenhersteller sein, wenn dadurch der Orphan-Status erreicht wird und somit günstigere Zulassungs- und/oder Finanzierungsbedingungen erzielbar werden.

Fazit





Breitband-Tests (die aber oft zu gesamtwirtschaftlich günstigeren Ergebnissen führen dürften), weil damit weniger Tests durchgeführt werden als im Falle von mehrfachen Einzeltests und diese Tests zudem auf besser geeignete Therapien von anderen Herstellern hinweisen können. Unter diesem Aspekt erscheint es sinnvoll, dass sich die öffentliche Hand an der Entwicklung von entsprechend breit angelegten Tests finanziell beteiligt, da schlussendlich auch sie durch die günstigeren Therapieerläufe bei den identifizierten „passenden“ Patient(inn)en finanziell profitiert. Wünschenswert wäre, dass sich dieses öffentliche finanzielle Engagement auf internationaler Ebene abspielt und auf international vereinbarte Definitionen und Regulative stützen kann. Die weitgehende Abstimmung der vorgeschlagenen europäischen Definition für Companion Diagnostics mit jener der FDA liefert hierzu einen Beitrag.

LITERATUR

- Bücheler, M., Brüggjenjürgen, B., Willich, S. (2014): Personalised medicine in Europe. Enhancing patient access to pharmaceutical drug-diagnostic companion products. EPAMED – the European Personalised Medicine Association. White Paper.
- Council of the European Union (1998): Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27. October 1998 on in vitro diagnostic medical devices.
- Council of the European Union (2015): Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices, Brussels, 21. September 2015.
- EUnetHTA (2016): HTA Core Model® Application for Diagnostic Technologies version 3.0 (html). EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. Abrufbar unter: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.
- Faulkner, E., et al. (2012): Challenges in the Development and Reimbursement of Personalized Medicine – Payer and Manufacturer Perspectives and Implications for Health Economics and Outcomes Research: A Report of the ISPOR Personalized Medicine Special Interest Group. *Value in Health* 15, 1162–1171.
- Food and Drug Administration – FDA (2016): List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices. Abrufbar unter: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>. abgerufen am 28.7.2016.
- Food and Drug Administration – FDA (2014): In Vitro Companion Diagnostic Devices. Guidance for Industry and Food Administration Staff.
- Garfield, S. (2011): Advancing Access to Personalized Medicine: A Comparative Assessment of European Reimbursement Systems. Issue Brief, Personalized Medicine Coalition.
- Global Data Market Research (2014): Companion diagnostic tests in oncology – global analysis and market forecasts. Executive summary.
- Godman, B., Finlayson, A. E., Cheema, P. K., Zebedin-Brandl, E., Gutiérrez-Ibarluzea, I., Jones, J., Malmström, R. E., Asola, E., Baumgärtel, C., Bennie, M., Bishop, I., Bucsecs, A., Campbell, S., Diogene, E., Ferrario, A., Fürst, J., Garuoliene, K., Gomes, M., Harris, K., Haycox, A., Herholz, H., Hviding, K., Jan, S., Kalaba, M., Kvalheim, C., Lajus, O., Lööv, S. A., Malinowska, K., Martin, A., McCullagh, L., Nilsson, F., Paterson, K., Schwabe, U., Selke, G., Sermet, C., Simoens, S., Tomek, D., Vlahovic-Palcevski, V., Voncina, L., Wladysiuk, M., van Woerkom, M., Wong-Rieger, D., Zara, C., Ali, R., Gustafsson, L. L. (2013): Personalizing health care: feasibility and future implications. *Review. BMC Medicine* 11: 179.
- HAS (2014a): Companion diagnostic test associated with a targeted therapy: definitions and assessment method. Methodological guide. Haute Autorité der Santé, Department of Assessment of Professional Procedures.
- HAS (2014b): Companion diagnostic test associated with a targeted therapy: scientific appendix. Methodological guide. Haute Autorité der Santé, Department of Assessment of Professional Procedures.
- Hansen, A. R., Siu, L. L. (2016): PD-L1 Testing in Cancer: Challenges in Companion Diagnostic Development. *JAMA Oncol.* 2 (1): 15–16.
- Huster, S. (2012): Kostenübernahme genetischer Untersuchungen zur genetischen Diagnostik von Krankheiten und zur Therapieplanung (sog. Companion Diagnostics) durch die GKV, Gutachten, im Auftrag des Deutschen Ethikrats. Bochum.
- Lieberthal, R. D., Dudash, K., Axelrod, R., Goldfarb, N. I. (2013): An economic model to value companion diagnostics in non-small-cell lung cancer. *Personalized Medicine* 10 (2), 139–147.
- Luo et al. (2016): A quantitative assessment of factors affecting the technological development and adoption of companion diagnostics. *Frontiers in Genetics* [doi:10.3389/fgene/2015.00357].
- NICE (2013a): EGFR-TK mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. NICE diagnostics guidance. Abrufbar unter: <http://www.nice.org.uk/dg9>.
- Meckley, L. M., Neumann, P. J. (2010): Personalized medicine: Factors influencing reimbursement. *Health Policy* 94: 2, 91–100.
- McKinsey Company (2013): Personalized Medicine. The path forward.
- Merlin, T., Farah, C., Schubert, C., Mitchell, A., Hiller, J. E., Ryan, P. (2013): Assessing personalized medicines in Australia: A national framework for reviewing codependent technologies. *Medical Decision Making*, 333–342.
- Merlin, T. (2014): The use of the ‘linked evidence approach’ to guide policy on the reimbursement of personalized medicines. *Personalized Medicine* 11 (4), 435–448.
- Rat der Europäischen Union (2015): Schlussfolgerungen des Rates zu personalisierter Medizin für Patienten (2015/C 421/03), Amtsblatt der Europäischen Union vom 17.12.2015.
- Ryckman, C. (2015): IVD Regulation and Companion Diagnostics – EU Council Dramatically Changes Definition. *Inside Medical Devices*. Abrufbar unter: <https://www.insidemedicaldevices.com/2015/09/ivd-regulation-and-companion-diagnostics-eu-council-dramatically-changes-definition/> [19.4.2016].

