



Personalisierte Medizin: Herausforderungen und Chancen für das Gesundheitssystem

Thomas Czypionka, Sophie Föbleitner, Isabel Pham*

Zusammenfassung

Die personalisierte Medizin, in einem technisch-klinischen Sinne oft auch „Präzisionsmedizin“ genannt, hat das Potenzial, in vielen Bereichen die Behandlung von Patient*innen zu verbessern. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Patient*innen mit einer Krankheit, die bisher als homogen wahrgenommen wurde, eine Standardtherapie erhalten haben, jedoch unter Aufdeckung der molekularen Mechanismen ihres jeweiligen Falles mithilfe der Präzisionsmedizin gezielter behandelt werden könnten. Die Kosten-Nutzen-Bewertung wird jedoch durch diese Subgruppenbildung, aber auch durch die notwendigen Tests und andere Besonderheiten erschwert. Die Ausdehnung der präzisionsmedizinischen Ansätze wird anhand von drei Anwendungsbereichen beleuchtet, es ist jedoch in vielen Krankheitsbildern mit ähnlichen Entwicklungen zu rechnen, die auch nicht mehr in erster Linie nur den Spitalsbereich, sondern auch die Sozialversicherung betreffen werden.

Einleitung

Einer der Grundsätze der europäischen Medizin, der über die Jahrhunderte in unterschiedlichem Maße gelebt wurde, war, dass die ärztliche Behandlung einen individuellen Charakter tragen soll und sich an den Lebensumständen der Patient*innen zu orientieren hat. Die Gesundheit selbst wurde von den meisten Ärzt*innen, Philosoph*innen und Theolog*innen primär als individueller Zustand verstanden (Schumpelick, Vogel und Konrad-Adenauer-Stiftung 2011). In den letzten Jahren fand sich dieses Prinzip auch in der sogenannten zielorientierten Medizin wieder (Reuben und Tinetti 2012). Dabei geht es darum, speziell bei mehrfach chronisch Kranken, statt des oft vergeblichen Versuchs, alle Beschwerden auf klinischer Ebene zu bekämpfen („den Laborwert statt des Menschen behandeln“), mit den Patient*innen individuelle Behandlungsprioritäten zu setzen, um jene Lebensbereiche zu stärken, die jeweils die größte Bedeutung haben (Czypionka u. a. 2016). Diese Art der personalisierten Medizin war u. a. Thema des Health System Watch II/2016.

Der Begriff personalisierte Medizin umfasst aber auch einen vorwiegend technischen Aspekt, der auch als „Präzisionsmedizin“ bezeichnet wird. Bedeutung erlangte diese Perspektive einerseits durch die immer genauere Kenntnis des Genoms (Gesamtheit der Geninformation) und des Proteoms (Gesamtheit der Proteine einer Zelle bzw. eines Lebewesens) sowie die damit verbundene Möglichkeit, mit geringem Aufwand das

Zusammenfassung

Einleitung

* Institut für Höhere Studien; Josefstädter Straße 39, A-1080 Wien, Telefon: +43/1/599 91-127, E-Mail: health@ihs.ac.at.
Frühere Ausgaben von Health System Watch sind im Internet unter www.ihs.ac.at abrufbar.





Genom eines Menschen sequenzieren und mithilfe der Biotechnologie sehr spezifische Therapeutika synthetisieren zu können. Andererseits tragen dazu auch Entwicklungen der Informationstechnologie bei, durch die große Mengen individueller Daten analysiert werden können. Die Europäische Union (EU) misst diesen Entwicklungen so große Bedeutung bei, dass zwei wichtige Initiativen gesetzt wurden: Zum einen veröffentlichte der Rat der Europäischen Union im Jahr 2015 eine Deklaration, die auch eine Begriffsdefinition enthält: Personalisierte Medizin bezeichnet „ein medizinisches Konzept [...], das anhand der Charakterisierung der Phäno- und Genotypen von Einzelpersonen (z. B. molekulares Profiling, bildgebende Diagnoseverfahren, Informationen über die Lebensweise) die optimale Behandlungsstrategie für die jeweilige Person zum richtigen Zeitpunkt ermittelt und/oder die Prädisposition der Krankheit bestimmt und/oder rechtzeitig und gezielt die Prävention ermöglicht“ (Rat der Europäischen Union 2015). Auf Betreiben der Europäischen Kommission wurde 2016 dann zum anderen das „International Consortium for Personalised Medicine (ICPerMed)“ gegründet, das in der Europäischen Union die Kooperation zwischen nationalen Forschungsförderungsorganisationen der Mitgliedsländer, Entscheidungsträger*innen und internationalen Partner*innen koordinieren soll.

Die Begriffe „personalisierte Medizin“, „individualisierte Medizin“, „zielgerichtete Medizin“ („targeted medicine“) und „Präzisionsmedizin“ werden häufig synonym verwendet. Der US-amerikanische Nationale Forschungsrat empfiehlt seit 2011 jedoch für Medizin, die auf phäno- und genotypischen¹ Eigenschaften eines Individuums basiert, die Verwendung des Begriffs „Präzisionsmedizin“, da sich damit verdeutlichen lässt, dass die Effektivität einer Behandlungsstrategie anhand von Faktoren wie Genetik, Umwelt und Verhalten eines Individuums identifiziert wird. Es geht also weniger darum, eine personalisierte Strategie für ein Individuum zu erstellen, wie es das Wort „personalisiert“ suggeriert, sondern darum, auf Basis zusätzlicher Merkmale, die stark variieren, präzisere Behandlungsformen zu entwickeln (National Research Council (U. S.) 2011; NIH 2020c). Obwohl die Europäische Kommission mit dem Begriff „personalisierte Medizin“ arbeitet, wird an der Ausführung ersichtlich, dass es sich faktisch um „Präzisionsmedizin“ handelt.

Die schon erwähnten Durchbrüche und rasanten Entwicklungen in den sogenannten „omics“-Wissenschaften, zu denen „genomics“ (dt.: Genomik), „transcriptomics“ (dt.: Transkriptomik), „proteomics“ (dt.: Proteomik), „metabolomics“ (dt.: Metabolomik) zählen, und der Informations- und Kommunikationstechnologie sind wesentlich für die zunehmende Bedeutung des Feldes. Diese Forschungserfolge werden zum Teil von großen staatlich finanzierten Projekten wie dem „100.000 Genomes Project“ (UK) und der „Precision Medicine Initiative“ (USA) gestützt und tragen dazu bei, dass Präzisionsmedizin immer mehr zu einer Alternative in der klinischen Praxis wird (van Beers, Sterckx und Dickenson 2018; Love-Koh u. a. 2018). Zusätzlich trat die präventive Gesundheitsversorgung in den letzten Jahrzehnten verstärkt in den Fokus (Horgan u. a. 2014; Norstedt 2014). Manche sprechen in diesem Zusammenhang sogar von einem Paradigmenwechsel, da Präzisionsmedizin nicht mehr auf die durchschnittlichen Auswirkungen von Interventionen, sondern auf individuelle Unterschiede zwischen Patient*innen durch tiefe Phäno- und Genotypisierung fokussiert (HEcoPerMed 2020). Aus diesem Grund wird Präzisionsmedizin oft auch als Weiterentwicklung der Medizin in einem technologie-, daten-, informationsreichen Zeitalter bezeichnet (Vicente 2019).

Noch vor drei Jahren stellten Terkola, Antoñanzas und Postma (2017) fest, dass in der EU Präzisionsmedizin primär dem Anwendungsbereich der genbasierten Diagnostik

¹ Als Genotyp wird die individuelle Genausstattung bezeichnet, der Phänotyp umfasst das äußere Erscheinungsbild sowie die Physiologie. Durch das Wechselspiel mit Umweltfaktoren kann derselbe Genotyp zu unterschiedlichen Phänotypen führen.





zuzuordnen sei. Zunehmend geht es aber nicht nur darum, genetische Dispositionen diagnostisch abzuklären oder die medikamentöse Behandlung auf spezifische Merkmale des Individuums zuzuschneiden (Stichwort: „personalisierte Pille“), sondern darum, letztendlich eine gesamte, auf die phäno- und genotypischen Eigenschaften eines Individuums angepasste Behandlung bzw. angepasste Arzneimittel anzubieten (EPFL IRGC 2018; Terkola, Antoñanzas und Postma 2017). Um das gesamte Spektrum von Präzisionsmedizin zu erfassen, schlägt die Literatur eine zweistufige Differenzierung vor: Während bekannte Tools wie diagnostische Tests und Pharmakogenomik auch unter Präzisionsmedizin 1.0 subsumiert werden, werden jene Entwicklungen, die durch Gen- oder Zelltherapie komplett individualisierte Behandlungen (z. B. CAR-T) ermöglichen, zur Präzisionsmedizin 2.0 gezählt. Interventionen in diesem Bereich der Präzisionsmedizin stehen allerdings noch relativ am Anfang, in der Präzisionsmedizin 1.0 gibt es jedoch einige erfolgreich in die Praxis implementierte Anwendungsbeispiele, die sich vor allem durch den Grad der Stratifikation unterscheiden. Von einer Personalisierung im Sinne einer auf das gesamte Individuum zugeschnittenen Therapie ist man aber noch weit entfernt. Aus gesundheitspolitischer Sicht stellt sich die Frage, welche Bedeutung diese Entwicklungen für das österreichische Gesundheitswesen entfalten werden und inwieweit die vorherrschenden gesundheitsökonomischen Analysewerkzeuge ausreichen, um komplexe Interventionen in der Präzisionsmedizin zu evaluieren (Fugel u. a. 2016). Der folgende Bericht bietet daher eine erste Übersicht über die Möglichkeiten und Herausforderungen in der ökonomischen Bewertung von Präzisionsmedizin und stellt drei aktuelle Anwendungsbereiche, in denen eine personalisierte Behandlung bereits erfolgreich implementiert wurde, vor.

Gesundheitsökonomie und Präzisionsmedizin

Aufgrund der Literatur liegt die Vermutung nahe, dass etablierte Erstattungsprozesse der Sozialversicherung im Bereich der Präzisionsmedizin vor neue Herausforderungen gestellt werden. Dies betrifft alle Aspekte des Entscheidungsprozesses von der Kostenkalkulation über die Preissetzung bis hin zu den Finanzierungsmodellen und Zahlungssystemen (EPFL IRGC 2018). Ein Kernaspekt, der in der Literatur oft diskutiert wird, ist die Frage nach der Bewertungsgrundlage: Inwiefern können die Standardindikatoren, die für die herkömmliche Medizin herangezogen werden, auf Behandlungen in der Präzisionsmedizin angewendet werden?

Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass in der Präzisionsmedizin die gesundheitsökonomische Bewertung nicht mehr nur für breite Bevölkerungsgruppen anhand demografischer oder sozioökonomischer Merkmale erforderlich ist, sondern auch für kleinere Gruppen von Individuen anhand physiologischer oder genetischer Merkmale. Neben der Option, Patient*innen unterschiedlich zu gruppieren, besteht auch eine zunehmende Anzahl an möglichen Behandlungsabläufen und Vergleichsindikatoren. Für die Evaluierung von relevanten Anwendungen im Bereich der Präzisionsmedizin muss deswegen die zunehmende Komplexität multiparametrischer Testverfahren miteinbezogen werden (Fugel u. a. 2016; Love-Koh u. a. 2018).

Gesundheitsökonomische Evaluation im Kontext der personalisierten Medizin

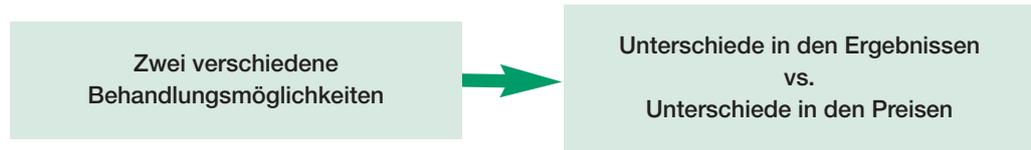
Im Zuge einer gesundheitsökonomischen Evaluation wird meist eine zu evaluierende, neue Behandlungsmöglichkeit mit etablierten Verfahren in Hinblick auf Kosten und Nutzen verglichen (siehe Abbildung 1). In der einfachsten Form unterscheiden sich die Behandlungen nur in ihrem Preis und in ihrem Ergebnis, welche entweder in natürlichen Einheiten (z. B. klinischer Wert) oder in sogenannten QALYs („quality adjusted life years“,

**Gesundheits-
ökonomie und
Präzisionsmedizin**





ABBILDUNG 1: GESUNDHEITSÖKONOMISCHE EVALUATION (GRAFISCHE DARSTELLUNG)



Quelle: IHS (2020)

dt.: qualitätskorrigierte Lebensjahre) gemessen wird. QALYs werden als Zielgröße für zusätzlich generierte „Gesundheit“ herangezogen und setzen sich aus der zusätzlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Lebensdauer zusammen, wodurch unterschiedliche Interventionen für unterschiedliche Gesundheitszustände miteinander verglichen werden können (EPFL IRGC 2018; Petrou und Gray 2011). Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Analyse wird schließlich der Unterschied in den Kosten mit dem Unterschied in den Ergebnissen verglichen und die Gesellschaft bzw. der Kostenträger muss entscheiden, ob der Zusatznutzen für die Patient*innen durch die evaluierte Behandlung die zusätzlichen Kosten rechtfertigt. International wird für die Erstattungsentscheidung, neben anderen Kriterien, vor allem ein maximaler Wert an Zusatzkosten für den Zusatznutzen akzeptiert (EPFL IRGC 2018; Petrou und Gray 2011).

Im Bereich der Präzisionsmedizin ist die gesundheitsökonomische Evaluation um einiges komplexer, da nicht nur zwei, sondern mehrere Behandlungsstrategien je nach Profil infrage kommen, wodurch sich auch verschiedene Kosten-Ergebnis-Kombinationen ergeben (siehe Abbildung 2). Hinzu kommt hierbei, dass die Kosten und Ergebnisse zwar grundsätzlich wie bei herkömmlichen Therapien geschätzt werden können, aber ihre Bewertung um einiges schwieriger ist. Da sich die Präzisionsmedizin zudem häufig auf Tests zur Identifikation der richtigen Behandlungsstrategie stützt, kommt sozusagen eine weitere Stufe in der Bewertung hinzu, da die Behandlungsstrategie vom Testergebnis abhängig ist. Alles in allem ist die Durchführung einer gesundheitsökonomischen Evaluation im Bereich der Präzisionsmedizin um einiges aufwendiger und komplexer, wenn auch gleich in ihren Anforderungen, als bei den herkömmlichen Therapien, als Entscheidungshilfe für Entscheidungsträger*innen im Gesundheitswesen jedoch unabdingbar. Aus diesem Grund werden ihre größten Herausforderungen im Folgenden näher beschrieben.

ABBILDUNG 2: GESUNDHEITSÖKONOMISCHE EVALUATION IM BEREICH DER PRÄZISIONSMEDIZIN (GRAFISCHE DARSTELLUNG)



Quelle: IHS (2020)

Die Tests, die im Rahmen der Präzisionsmedizin durchgeführt werden, sind vor allem für das Aufdecken von Heterogenität unter den Patient*innen wichtig, weswegen sie auch als Startpunkt für eine personalisierte Behandlung gelten und es ermöglichen, informierte Entscheidungen zu treffen. Eine Herausforderung besteht hierbei darin, dass





Tests per se als schwer evaluierbar gelten und oft nicht ausreichend gute Evidenz für deren Nutzen vorliegt. Aus diesem Grund wird oftmals das Evidenzmodell nach Fryback zur Evaluierung der durch Tests oder andere diagnostische Verfahren generierten Evidenz herangezogen (Fryback und Thornbury 1991). Dieses unterscheidet sechs verschiedene Hierarchieebenen, zu denen die technische Qualität, die diagnostische Genauigkeit, der diagnostische sowie der therapeutische Impact, patientenrelevante Endpunkte und der Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht zählen und die aufeinander aufbauen (Nachtnebel 2010). Damit soll gewährleistet werden, dass ausreichend Evidenz für ein Testverfahren vorliegt und dieses ohne Bedenken in der gesundheitsökonomischen Evaluation angewandt werden kann. Weitere Herausforderungen bestehen zudem darin, alle sich durch die Tests ergebenden Kosten, wie z. B. für Mehrfachtestungen oder zusätzliche Behandlungen, miteinzubeziehen. Darüber hinaus erhöhen verschiedene Testarten und -strategien nicht nur die Komplexität des gesundheitsökonomischen Modells, sondern führen auch zu Unsicherheit in den Ergebnissen. Diese entsteht durch die komplexe Qualitätsbewertung eines Tests und dreht sich um die Frage, ob ein Test die Existenz eines Biomarkers oder einer genetischen Mutation korrekt ausweist. Um dies festzustellen, werden die Gütekriterien Sensitivität und Falsch-Negativ-Rate, Spezifität und Falsch-Positiv-Rate sowie positiver/negativer Vorhersagewert eines Tests verwendet. Diese Kriterien sind wiederum jedoch abhängig von der Prävalenz eines Biomarkers oder einer genetischen Mutation in der Bevölkerung, wodurch Tests in verschiedenen Patient*innenpopulationen unterschiedlich wirken (Terkola, Antoñanzas und Postma 2017). Für die gesundheitsökonomische Analyse ist dieser Umstand in weiterer Folge insofern relevant, als diese nicht nur die Auswirkungen korrekter Testergebnisse, sondern auch jene von falsch-positiven und falsch-negativen auf die Therapieentscheidung und Gesundheitsoutcomes berücksichtigen muss (Annemans, Redekop und Payne 2013; Fugel u. a. 2016).

Durch die unterschiedlichen, personalisierten Behandlungsstrategien können in vielen Fällen bessere Outcomes und weniger Nebenwirkungen erzielt sowie unwirksame Therapieansätze vermieden werden, was sich natürlich auch auf die gesundheitsökonomische Evaluation auswirkt. Grundsätzlich wird in der Literatur auch argumentiert, dass für Anwendungen, die wie genbasierte Diagnosetests unter Präzisionsmedizin 1.0 fallen, das Testergebnis selbst ebenfalls als Outcome zu werten ist, da damit ein Informationsgewinn verbunden ist, der zu Verhaltensänderungen (Lifestyle, Screening) führen kann (Gavan, Thompson und Payne 2018; Payne, McAllister und Davies 2013). Zusätzlich zum inhärenten Wert des Testergebnisses ergibt sich ein potenziell gesundheitssteigernder Wert durch die Beeinflussung der Therapieentscheidung. Die vollständige Bewertung der Intervention muss daher berücksichtigen, inwieweit die beiden Komponenten „Testergebnis“ und „Therapieentscheidung“ miteinander in Beziehung stehen und wie sehr das Testergebnis die Therapieentscheidung und Gesundheitsoutcomes beeinflusst (Annemans, Redekop und Payne 2013). Da in diesem Zusammenhang individuelle Patient*innenpräferenzen eine Rolle spielen können, werden bisweilen andere Outcome-Indikatoren wie beispielsweise die individuelle Zahlungsbereitschaft anstelle von QALYs herangezogen (Love-Koh u. a. 2018; Fugel u. a. 2016).

Eine weitere Herausforderung besteht in dem Zerfall der Patient*innenpopulationen, die bisher einer Krankheitsentität zugehörig waren, in mehrere Subgruppen entsprechend der durch Testung festgestellten Pathophysiologie. Für die gesundheitsökonomische Bewertung ergibt sich dadurch das Problem, dass nunmehr eine Reihe von Kombinationen aus Testergebnis und Behandlung möglich sind und sich zudem die Größe des Samples in den einzelnen Kombinationen verringert, was zu einer erhöhten statistischen Unsicherheit führt. Vielfach müssen, wie allerdings auch bei anderen Verfahren, die Ergebnisse aus gesundheitsökonomischen Analysen, die auf klinischen Studien, die oft einen kurzen Zeitraum





von wenigen Jahren umfassen, basieren, bei der Extrapolation auf die Gesamtbevölkerung Langzeit- und Lebenszeiteffekte berücksichtigen (Fugel u. a. 2016; Petrou und Gray 2011; Terkola, Antoñanzas und Postma 2017). Zusätzlich gilt es, die Erstattungsprozesse dahingehend anzupassen, dass diese Art von Behandlungen, die eine geringe Wahrscheinlichkeit, aber einen hohen Wirkungsgrad aufweisen, sinnvoll finanziert werden können, beispielsweise über wertbasierte Zahlungssysteme entlang des Behandlungspfades (EPFL IRGC 2018).

Herausforderungen aus gesundheitsökonomischer Perspektive

Insgesamt ergeben sich aus den oben geschilderten Herausforderungen folgende Unsicherheiten in der gesundheitsökonomischen Bewertung, die auch Einfluss auf den Erstattungsprozess haben:

- (1) Der Zusammenhang zwischen Erkenntnissen aus dem Bereich der Präzisionsmedizin und entsprechenden Gesundheitsoutcomes ist für die breite Anwendung in der klinischen Praxis oft nicht ausreichend belegt. Die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien („randomized controlled trials“, RCT), gewissermaßen Goldstandard bei klinischen Studien, ist oftmals wegen des hohen Grades an Stratifizierung schwierig, weil dadurch das untersuchte Sample in mehrere Subgruppen zerfällt (Fugel u. a. 2016). Stattdessen werden daher häufig Beobachtungsstudien wie prospektive und retrospektive Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien als Evidenzgrundlage herangezogen (Annemans, Redekop und Payne 2013; Fugel u. a. 2016). Diese sind methodisch nicht so rigoros und weisen oft eine geringe Fallzahl auf. Ebenso gilt es, die Informationen aus den Beobachtungsstudien mit Registerdaten und elektronischen Patient*innenakten zu verknüpfen, um die Bewertung nach dem Beginn breiterer Verwendung mit mehr Daten zu aktualisieren (Fugel u. a. 2016).
- (2) Die Akzeptanz von Beobachtungsdaten als valide Evidenzbasis geht einher mit einem erhöhten Risiko der Verzerrung und zusätzlichen zu beachtenden Aspekten bei bekannten Modellunsicherheiten. Die Unsicherheit rund um Compliance und Adhärenz von Patient*innen in der klinischen Praxis variiert stark, was u. a. der steilen Lernkurve für gewisse Anwendungen aus der Präzisionsmedizin zugeschrieben wird (Annemans, Redekop und Payne 2013; Fugel u. a. 2016; Love-Koh u. a. 2018). Was die statistische Unsicherheit bezüglich der Wirksamkeit betrifft, gibt es unterschiedliche Bedenken. Wegen der geringen Fallzahl ist eine höhere Variation im Behandlungseffekt über Patient*innen hinweg zu erwarten. Dies ließe sich aber mit der Verknüpfung von Beobachtungsdaten über die Zeit hinweg kompensieren. Gleichzeitig ist aber auch möglich, dass die Variation aufgrund der effektiveren individualisierten Behandlung geringer ausfällt (Love-Koh u. a. 2018). Nicht unwesentlich ist hier, inwieweit falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse bei diagnostischen Tests die gesundheitsökonomische Bewertung der Anwendung beeinflussen (Fugel u. a. 2016). Wegen der größeren Unsicherheit bezüglich Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewert eines Diagnosetests aufgrund des Studiendesigns liegt der Schluss nahe, dass es statt einfacher probabilistischer Sensitivitätsanalysen (PSA) zunehmend Szenarien-Modelle mit Best-Case- und Worst-Case-Szenarien sowie strukturelle Sensitivitätsanalysen braucht, um die größeren Modellunsicherheiten adäquat zu behandeln (Fugel u. a. 2016; Terkola, Antoñanzas und Postma 2017). Bei Einmalleistungen wie etwa der vollständigen Genomsequenzierung („whole genome sequencing“, WGS), auch bekannt unter „next generation sequencing“, (NGS), die zu jedem Moment im Leben für verschiedenste Krankheitsbilder genutzt werden kann, stellt sich die Frage nach dem Behandlungszeitpunkt (Love-Koh u. a. 2018). Für einen behutsamen Umgang mit WGS bei der Bevölkerung in jungem Alter spricht, dass nicht jedes Testergebnis automatisch zusätzlichen gesundheitlichen Nutzen generiert, vor allem





dann nicht, wenn es noch keine wirksame Prävention oder Behandlung für ein bestimmtes Krankheitsbild gibt oder wenn die Penetranz, also die tatsächliche Ausprägung, des Defekts variiert oder gar ganz ausbleiben kann. Dies könnte im Gegenteil eher Schaden durch beispielsweise psychologischen Stress anrichten (Annemans, Redekop und Payne 2013; Love-Koh u. a. 2018) oder zu unnötigen Behandlungs- und Präventionsbemühungen führen. Hinzu kommen ethische Bedenken, da diese Informationen bis zu einem gewissen Grad auch Rückschlüsse über Verwandte zulassen, die diese Information aber nicht erbeten haben.

Insgesamt geht die Literatur davon aus, dass die Bewertung von präzisionsmedizinischen Ansätzen oft nicht mit abschließenden, sondern iterativen Bewertungsprozessen bewältigt werden muss, indem also Daten aus der stetig wachsenden Zahl an Patient*innen ausgewertet werden müssen und die Bewertung gegebenenfalls angepasst wird (Fugel u. a. 2016). Gleichzeitig müssen etablierte Evaluierungsprozesse an die Rahmenbedingungen in der Präzisionsmedizin (große Modellunsicherheit, kleine Fallzahl) angepasst werden, die sich nicht so leicht verändern lassen.

Anwendungsbereiche

Im Folgenden sollen beispielhaft einige Anwendungsbereiche aus dem rasch wachsenden Feld der Präzisionsmedizin beleuchtet werden, um zu zeigen, auf wie vielen Gebieten in den nächsten Jahren mit Veränderungen zu rechnen ist.

Pharmakogenomik

Im Allgemeinen wird die Wirkung eines Medikaments zunächst an einer möglichst kleinen, homogenen Patient*innenpopulation getestet und später, nach der Zulassung, werden Daten in der breiten Anwendung heterogener Bevölkerungen ausgewertet. Man orientiert sich also am Stichprobenmittel klinischer Studien und adjustiert die Aussagen zusätzlich anhand der Erfahrungen aus der klinischen Praxis.

Die Pharmakogenomik hingegen verfolgt das Ziel, die individuelle Reaktion auf ein Medikament auf Basis genetischer Prädispositionen vorherzusagen. Bedingung dafür ist ein bekannter Zusammenhang zwischen einer bestimmten genetischen Variante (genetischer Polymorphismus) und einer bestimmten Reaktion auf ein Medikament. Ist dieser Zusammenhang bekannt, so kann die Dosierung angepasst oder eine andere Therapie gewählt werden, wenn man von vornherein schließen kann, dass die Wirkung ausbleiben wird (Adams 2008; NIH 2020b, 2020a). Für die klinische Anwendung ist es vor allem relevant, Hochrisikopatient*innen, die aufgrund ihres Phänotyps anders auf ein bestimmtes Medikament reagieren, zu identifizieren und ihre Therapie anzupassen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden (Reisberg u. a. 2019). Die Reaktion auf ein Medikament wird von zwei Determinanten geprägt: der notwendigen Dosierung eines Arzneimittels, damit der Zielort im Körper erreicht wird (Pharmakokinetik), und wie gut der Organismus bzw. die Zielzellen auf das Medikament reagieren (Pharmakodynamik). In Bezug auf die Sicherheit eines Arzneimittels gibt es zwei grobe Unterteilungen von Nebenwirkungen: (1) arzneistofftypische und dosisabhängige Nebenwirkungen sowie (2) dosisunabhängige unerwünschte Nebenwirkungen. Bei Letzterem handelt es sich um sogenannte idiosynkratische Effekte, also Reaktionen, die schwerwiegend sind oder zuvor noch nicht im Zusammenhang mit dem Medikament beobachtet worden sind. Dabei führen genetische Polymorphismen, die für Prozesse wie die Metabolisierung, die Rezeption und den Transport eines Arzneimittels zuständig sind, bei unterschiedlichen Menschen zu unterschiedlichen Graden an Wirksamkeit und Toxizität. Genetische Polymorphismen können allerdings auch zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegen einzelne Arzneistoffe führen (Adams 2008).

Anwendungsbereiche





Die Pharmakokinetik beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneimittel im Körper unterliegt, und gibt daher auch vor, wie die Dosierung ausgestaltet sein muss. Große Relevanz kommt dabei der Familie von Cytochrom-P450-Enzymen (CYP) zu, die einen großen Teil von lebergängigen Arzneimitteln umsetzen. Dazu zählt z. B. das Enzym CYP2D6, das am Stoffwechsel von vielen Antidepressiva, Antiarrhythmika, Antitussiva und Antiemetika beteiligt ist. Für CYP2D6 sind Genvarianten bekannt, die die Ausscheidung aus dem Körper verlangsamen, was zu einer relativen Überdosierung mit den dazugehörigen Nebenwirkungen führt. Zudem gibt es Punktmutationen in Form von Genduplikationen und -deletionen, die zu einer stark erhöhten Aktivität von CYP2D6 führen. Eine Genduplikation auf Chromosom 22 etwa führt bei homozygoten² Trägern dazu, dass CYP2D6-Substrate extrem schnell ausgeschieden werden. Etwa ein bis zehn Prozent der Bevölkerung sind homozygote Träger dieser Mutation und daher sogenannte ultraschnelle Metabolisierer von CYP2D6-Substraten. Weitaus häufiger sind Menschen mit zwei normalen Genen oder mit einem hochaktiven und einer schwach aktiven Variante (Normal-Metabolisierer; etwa 75–85 Prozent der Bevölkerung). Liegen ein normales und ein schwach aktives bzw. zwei schwach aktive CYP2D6-Allele vor, spricht man von intermediären bzw. schwachen Metabolisierern (etwa 10–15 Prozent bzw. 5–10 Prozent der Bevölkerung). Ähnliches gilt für das Enzym CYP2C19, das ebenfalls am Stoffwechsel von häufig verschriebenen Arzneimitteln beteiligt ist und wofür ebenfalls genetische Variationen bekannt sind. Diese Unterschiede in der Pharmakokinetik, die einen verlangsamt oder beschleunigten Abbau eines Medikaments bewirken, können meist anhand des errechneten Blutplasmaspiegels durch eine veränderte Dosierung kompensiert werden, solange eine einzige genetische Variation kausal dafür verantwortlich ist. Kommen hingegen mehrere unterschiedliche Mutationen und andere demografische oder physiologische Faktoren dazu, wird die Ableitung einer Therapieempfehlung für die klinische Praxis schwierig (Adams 2008).

Auch im Bereich der Pharmakodynamik, der Lehre über die Wirkung von Arzneimitteln im Körper, sind viele Genvarianten bekannt, die Einfluss auf die Arzneimittelwirkung am Rezeptor, am Enzym oder an sonstiger Zielstruktur haben, z. B. die Mutationen des β_2 -Adrenozeptors, der die Wirkung von β_2 -Sympathomimetika beeinflusst (Adams 2008). Erkenntnisse aus der Pharmakogenomik können jedoch nur Eingang in die klinische Praxis finden, wenn es entsprechende Entscheidungsunterstützungssysteme gibt und wenn eine Abklärung als ausreichend relevant für die Therapieplanung erscheint und klinische Studien bei vertretbarem Kosten-Nutzen-Verhältnis die tatsächliche Verbesserung der Lebensqualität und der Überlebensrate von Patient*innen aufzeigen. Dieser Umstand wurde in einer estnischen Studie³, in deren Zuge 2019 die estnische Bevölkerung auf die elf wichtigsten Enzyme des Arzneimittelstoffwechsels, bei denen genetische Polymorphismen bekannt sind, getestet wurde, untersucht. Dabei wurden Daten von über 44.000 Teilnehmer*innen der estnischen Biobank mit unterschiedlichen Testtechnologien ausgewertet und analysiert, inwieweit diese unterschiedlichen Testtechnologien Informationen generieren, die kosteneffektiv die Therapieentscheidung und Dosierung von Arzneimitteln unterstützen.

Die estnische Biobank enthält DNA von rund 5 Prozent der estnischen Bevölkerung, wobei die Teilnehmer*innen auf unterschiedlichen Plattformen getestet wurden: Der Großteil der Individuen (rund 33.000) wurde mit Microarrays wie Global Screening Array (GSA) oder Omni genotypisiert, bei anderen Teilnehmer*innen hingegen wurde eine

² Bei homozygoten Trägern liegt die Genvariante bei mütterlichem und väterlichem Gen vor, bei heterozygoten Trägern ist das Gegenteil der Fall.

³ Die angesprochene estnische Studie bezieht sich hier und in weiterer Folge auf Reisberg u. a. (2019).





Exomsequenzierung bzw. Genomsequenzierung vorgenommen. Zusätzlich wurden rund drei Prozent auf mehr als einer Plattform typisiert. Der Vergleich der unterschiedlichen Plattformen zeigt, welche Technologie die genetischen Varianten der elf Arzneimittelstoffwechsellenzyme am besten ausweist. Hintergrund dafür ist der Umstand, dass diese genetischen Varianten mit einer Varianz in der Effektivität und unterschiedlichem Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen von rund 32 häufig in Estland verschriebenen Arzneimitteln assoziiert werden. Wesentlich ist die Identifizierung von Hochrisikopatient*innen, die ein Medikament verlangsamt oder beschleunigt abbauen. Für 99,8 Prozent der Individuen aus dem Sample wurde für mindestens ein Gen eine Abweichung vom Standard entdeckt, die zu Abweichungen im Abbau führen kann.

Eines von den in der Studie untersuchten Enzymen ist das Enzym CYP2C19, das in Estland eine, verglichen mit dem europäischen Durchschnitt, besonders hohe Ausprägung von genetischen Variationen aufweist. Von 12.254 Individuen im Sample, die mindestens einmal ein mit CYP2C19 assoziiertes Medikament verschrieben bekommen haben, wurden 10.000 näher analysiert, wobei sich herausgestellt hat, dass davon ca. 41 Prozent eine adaptierte Dosierung brauchen, da sie langsame, schnelle oder ultraschnelle Metabolisierer sind. Dieser Umstand ist insbesondere von Bedeutung, da ein Konsum von 17,62 bis 66,83 DDD⁴ pro 1.000 Einwohner*innen und Tag von Arzneimitteln, die mit CYP2C19 assoziiert werden, vorliegt. Anders gesagt konsumieren fünf Prozent der estnischen Bevölkerung täglich mindestens eines der 32 Arzneimittel, die mit einem der elf Enzyme assoziiert werden, deren genetische Varianten den Stoffwechsel eines Arzneimittels beeinflussen.

Die Schlussfolgerung der Studienautor*innen ist daher, dass die Inkorporierung von pharmakogenetischen Informationen in die Therapieempfehlung zu einer kosteneffektiveren Arzneimittelverschreibung führen kann, sofern die kausalen Zusammenhänge zwischen genetischen Varianten und Arzneimittelstoffwechsel bekannt sind. Konkret gilt laut Reisberg u. a. (2019) bei der Abwägung der Kosteneffektivität der zu verwendenden Plattformen Folgendes: Microarrays, Exomsequenzierung und Genomsequenzierung bieten in aufsteigender Reihenfolge eine hohe Effektivität in der Bestimmung von bekannten, gewöhnlichen sowie seltenen genetischen Varianten. Da momentan jedoch Exom- und Genomsequenzierung etwa zehnmal so teuer wie Microarrays sind, empfehlen die Autor*innen daher weiterhin die Verwendung von Microarrays, die für die Bestimmung von bekannten Genvarianten fast gleich gut wie die Genomsequenzierung abschneiden. Darüber hinaus halten sie fest, dass Studien über die Implementierung von pharmakogenetischen Tests in die klinische Praxis bereits potenzielle Ersparnisse in Höhe von USD 5.962 bis USD 10.667 pro Patient*in errechnen. Da diese Verfahren jedoch mit der Zeit immer günstiger werden dürften und die Sequenzierung nur einmal im Leben erfolgen muss, ist es wohl nur eine Frage der Zeit, bis dies zu einem Standardverfahren wird und individuell empfehlenswerte Dosierungen festgelegt werden.

Familiäre Hypercholesterinämie

Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine autosomal-dominante Erkrankung, die zu Atherosklerose und damit Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen kann, wenn sie nicht frühzeitig behandelt wird. Es können dabei verschiedene Gene defekt sein, wodurch die molekularen Mechanismen sich zwischen den Erkrankten unterscheiden. FH betrifft schätzungsweise eine von 250 Personen weltweit bzw. eine von 500 Personen in den meisten europäischen Ländern und wird deswegen als die häufigste monogenetische Erkrankung in der klinischen Praxis bezeichnet (Iacocca u. a. 2018; Sturm u. a. 2018;

4 DDD = „defined daily dose“ (dt.: definierte Tagesdosis).





Talmud u. a. 2013). Die Erkrankung ist charakterisiert durch einen erhöhten Cholesterinspiegel und im Speziellen durch stark erhöhte Werte des LDL⁵-Cholesterins (Sturm u. a. 2018). Weltweit sind etwa 30 Millionen Menschen betroffen, der Anteil der Unterdagnostizierten und nicht Behandelten wird dabei auf 85 bis 90 Prozent der Betroffenen geschätzt (Repas und Tanner 2014; Sturm u. a. 2018). Allerdings erhält auch nur die Hälfte derjenigen, bei denen die FH diagnostisch bestätigt wurde, eine adäquate Behandlung, während sich bis zu ein Drittel gar nicht in Behandlung befindet (Sturm u. a. 2018). Für unbehandelte FH-Patient*innen im Alter von 50 Jahren gilt jedoch ein 30- bis 50%iges Risiko einer (tödlichen) Herzerkrankung.

Aufgrund der hohen Prävalenz besteht ein großes Interesse daran, die Prozesse für die Diagnose von FH zu verbessern und international zu harmonisieren. Generell gibt es unterschiedliche Kriterien, anhand derer eine FH-Erkrankung bestätigt wird, allerdings werden diese Vorgehensweisen international unterschiedlich bewertet. Zu den Kriterien zählen erhöhte LDL-Cholesterin-Werte, frühzeitige koronare Herzerkrankungen, Hypercholesterinämie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, physische Symptome wie eruptive Xanthome der Haut oder Trübungsring in den Augen sowie die Entdeckung von pathogenen genetischen Varianten, die kausal mit FH zusammenhängen. Da eine Vielzahl von Betroffenen die klinischen Kriterien nicht erfüllen, aber dennoch eine genetisch relevante Mutation in sich tragen, gilt ein Gentest als bestes und genauestes Diagnosetool. Umgekehrt gibt es aber auch Betroffene, die zwar die klinischen, nicht aber die molekularen Kriterien erfüllen. Die wissenschaftliche Empfehlung lautet daher, dass die klinische Diagnose nicht durch die molekulare ersetzt werden soll, sondern dass beide parallel in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen. Jedenfalls notwendig in diesem Zusammenhang ist eine nachhaltige Implementierung von Gentests als Standardprozedere (Sturm u. a. 2018).

In der Literatur finden sich viele positive Aspekte einer solchen personalisierten Strategie:

- (1) Durch ein modifiziertes Standardprozedere können FH-Betroffene identifiziert werden, die keine familiäre Vorbelastung haben oder deren LDL-Cholesterin-Werte unterhalb der notwendigen Mindestschwelle liegen. Damit kann klar zwischen jenen unterschieden werden, die nur erhöhte LDL-Cholesterin-Werte aufweisen, und jenen, die zusätzlich eine FH-relevante genetische Mutation in sich tragen. Tatsächlich haben Patient*innen, die eine FH-pathogene Variante tragen, unabhängig vom LDL-Cholesterin-Wert jedenfalls zusätzliche Risikofaktoren, beispielsweise in Bezug auf Herzerkrankungen, sodass alle beeinflussbaren Risikofaktoren besonders streng kontrolliert werden sollten (Khera u. a. 2016). Prognostisch gesehen führt daher die Kombination aus klinischer und molekularer Testung zu den exaktesten Ergebnissen.
- (2) Betroffene Familienmitglieder werden oft anhand von LDL-Cholesterin-Werten identifiziert, die, wie bereits beschrieben, jedoch nicht immer eindeutig auf FH hinweisen. Da FH eine autosomal-dominante Erkrankung ist, wäre es laut Sturm u. a. (2018) jedenfalls kosteneffektiv, anhand der sogenannten Wasserfalltechnik („cascade screening“) betroffene Familienmitglieder molekularagnostisch zu identifizieren, sobald ein Familienmitglied FH hat.
- (3) Standardisierte Gentestverfahren ermöglichen eine individuelle Identifizierung der kausal für FH verantwortlichen genetischen Mutation: In den 1970er Jahren wurden erstmals pathogene Varianten des LDL-Rezeptor-Gens entdeckt, die FH verursachen. Diese dürften auch die häufigste Ursache sein. Etwas später wurden aber

5 LDL= „low-density lipoprotein“ (dt.: Lipoprotein geringer Dichte).





auch krankmachende Varianten in anderen Genen, z. B. dem Gen für Apolipoprotein B, dem Gen für Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) oder dem Gen für das LDL-Rezeptor-Adapter-Protein 1, identifiziert, die ebenfalls eine Rolle im LDL-Stoffwechsel spielen (Iacocca u. a. 2018). Heutzutage sind rund 2.900 mit FH assoziierte Genvarianten bekannt. Aus diesem Grund gibt es auch eine internationale Open-Source-Datenbank (ClinVar), die diese Genvarianten protokolliert und deren klinische Relevanz bewertet (Iacocca u. a. 2018). Mithilfe von Gentests kann dadurch zwischen unterschiedlichen Typen von FH, die unterschiedlich behandelt werden sollten, differenziert werden. Die Implikationen aus den über Gentests gewonnenen Informationen gelten nicht nur für Erwachsene, sondern auch in der Pädiatrie.

Die Empfehlung in der Literatur lautet, bei möglicher/wahrscheinlicher bzw. klinisch bestätigter FH jedenfalls auf Mutationen in den genannten Genen zu testen. Darüber hinaus gilt die Diagnose über „next generation sequencing“-Panels als kosteneffektiv in der Identifizierung von weiteren Betroffenen in der Familie und in der Prävention von (tödlichen) Herzerkrankungen und Herzinfarkten, wodurch gesteigerte Gesundheitsoutcomes und ein gesteigerter persönlicher Nutzen erwartet werden können (Sturm u. a. 2018).

Personalisierte Onkologie

In den letzten Jahren wurden viele Arzneimittelzulassungsverfahren für neue Medikamente gegen Krebserkrankungen durchgeführt. Gewöhnlich werden neue Heilmittel für bestimmte Indikationen zugelassen, nämlich entweder für Organe, die befallen sind (z. B. Lunge, Brust etc.), oder für Tumortypen sowie für Krebsstadien. In den letzten Jahren hat jedoch im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein Wandel begonnen, sodass die individualisierte Krebsbehandlung mehr in den Fokus gerückt ist (Collins und Varmus 2015). In diesem Zusammenhang wurde im Sommer 2019 erstmals auch ein Krebsmedikament gegen eine Genmutation und nicht mehr für eine oder mehrere Krankheitsentitäten zugelassen, die sogenannte NTRK-Genfusion (IQWiG 2020). Die Familie der Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (TRK) reguliert normalerweise Signalwege im Nervensystem. Es kommt jedoch vor, dass das dem TRK-Protein zugrunde liegende Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase-Gen (NTRK-Gen) mit einem anderen, nicht verwandten Gen fusioniert, was in weiterer Folge zu TRK-Fusionsneoplasien führen kann. Bisher wurden Patient*innen mit TRK-Fusionskrebs unabhängig von ihrer Mutation behandelt und erhielten daher die gleiche Therapie wie Patient*innen mit Schilddrüsenkarzinomen, Lungenkrebs, Kopf-Hals-Tumoren etc. Die Forschung deutet jedoch darauf hin, dass eine solche Fusion mit dem gezielten Ausschalten des entsprechenden Signalweges vermieden werden kann, beispielsweise mit dem Wirkstoff Larotrectinib, der zu den sogenannten TRK-Inhibitoren zählt und als solcher direkt die NTRK-Fusion und damit die unkontrollierte Vermehrung von Tumorzellen hemmt. Larotrectinib kann Krebstyp-übergreifend gegen unterschiedliche solide Tumore in einer ganzen Reihe von Gewebearten eingesetzt werden, sofern im Tumorgewebe diese NTRK-Genfusion vorliegt (Eckert 2019). Bisher wurde der neue Inhibitor jedoch nur für Fälle, in denen die Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und andere zufriedenstellende Behandlungsoptionen fehlen, zugelassen (IQWiG 2020). Sehr viel häufiger zugelassen als Krebstyp-übergreifende Wirkstoffe sind jene zu bestimmten Krebsarten und deren Mutationsstatus. Für einige – vergleichsweise oft auftretende – Indikationen wie Brustkrebs und Lungenkrebs sind bereits personalisierte Onkologika zugelassen, die positive Resultate in Outcomes wie z. B. „Gesamtüberleben“ („overall survival“, OS) zeigen. Inwieweit sich ein signifikanter Zusatznutzen in Gesundheitsoutcomes wie Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und





Nebenwirkungen gegenüber standardisierten Vergleichstherapien ableiten lässt, wird aktuell sehr intensiv diskutiert (IQWiG 2020). Im Allgemeinen sind aus dem Umfeld der Hersteller relativ optimistische Signale zu vernehmen. So wurde unlängst ein weiterer Kinase-Inhibitor, Alpelisib, für einen bestimmten Untertyp von Brustkrebs, der von einer PIK3CA-Mutation ausgelöst wird, von der EMA zugelassen (Novartis 2020). Die Hersteller versprechen sich von den Ergebnissen der klinischen Studien die Verbesserung der Überlebensraten durch die Vermeidung von Therapieabbrüchen und unwirksamen Therapieversuchen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in den letzten Jahrzehnten bessere Einblicke in die molekularen Signalketten, die Angiogenese⁶ und die Immunsuppression bei Krebserkrankungen zu einer gezielteren Wirkung mit weniger Kollateralschäden geführt haben (vfa 2018).

Die Reaktion der Kostenträger im Gesundheitswesen hingegen ist etwas verhaltener, obwohl das Potenzial der personalisierten Onkologie sehr wohl anerkannt wird. So gibt es nur für wenige personalisierte Krebsbehandlungen derzeit eine Kostenerstattung. In Deutschland beispielsweise wird nach der Zulassung und vor der Kostenerstattung ein Nutzenbewertungsverfahren durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt. Das IQWiG betont dabei wiederholt die Herausforderung bei der Zusatznutzenbewertung, wie wir sie weiter oben ausführlicher beschrieben haben: Aufgrund des Mangels an geeigneten Daten sei eine adäquate Einschätzung der Kosteneffektivität oft nicht zulässig (IQWiG 2020). Selbst in den Fällen, wo das personalisierte Medikament zugelassen und erstattet wird, kommt es oft zu Verzögerungen bei der Erstattungsfähigkeit des diagnostischen Vortests, was zur Folge hat, dass das Medikament nicht eingesetzt wird oder Patient*innen selbst für den Test aufkommen müssen (vfa 2020b).

Auch in Österreich gibt es Signale von Herstellerseite und erste Forschungskoooperationen zwischen Wissenschaft und Industrie (MedUni Wien 2019; PHARMIG 2020). Wichtig für die Umsetzung einer personalisierten Krebsversorgung ist aus Sicht des Verbands der pharmazeutischen Industrie Österreichs u. a. die Umsetzung der EU-Verordnungen für Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika (Verordnungen 2017/745 und 2017/746) sowie die Aufnahme molekularer Tumorprofilanalysen in den Laborkatalog und das System der leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung (LKF) (PHARMIG 2020). Allgemein kann Folgendes aus der Literatur festgehalten werden:

(1) Es kann gezeigt werden, dass eine gezielte molekulare Therapie oft zu durchschnittlich besseren Outcomes („overall survival“ (OS), dt.: Gesamtüberleben; „progression-free survival“ (PS), dt.: progressionsfreies Überleben; „time to treatment failure“ (TTF), dt.: Zeitspanne ab Therapiebeginn bis zur Krankheitsprogression; „disease control rate“ (DCR), dt.: Krankheitsbekämpfungsrage) führt, sowohl im Vergleich zu Kontrollgruppen, die eine Standard(chemo)therapie erhalten, als auch im Vergleich zu der vorherigen Therapie, die Betroffene vor der individualisierten Behandlung erhalten haben (Chawla u. a. 2018; Dalton u. a. 2017; Haslem u. a. 2017; Lam u. a. 2018; Prager u. a. 2019; Reitsma u. a. 2019; Schwaederle u. a. 2016; Sicklick u. a. 2019; Tsimberidou u. a. 2019; van der Velden u. a. 2019). In den meisten Fällen werden Kontrollpatient*innen anhand von demografischen und physiologischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Mutationen, Risikofaktoren) sowie Tumortyp, Krebsstadium und Anzahl an Behandlungen den zu behandelnden Patient*innen zugeordnet. Die Studiengröße bewegt sich zwischen knapp unter 100 und bis zu 500 Teilnehmer*innen, wobei nur wenige Studien eine angemessenen hohe Samplegröße (siehe oben) vorweisen können (Le Tourneau u. a. 2015; Tsimberidou u. a. 2019).

6 Unter der Angiogenese versteht man den Prozess, mit dem sich wachsende Tumore an die Blutversorgung anschließen.





- (2) In einigen randomisierten Studien können die in den Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien abgeleiteten positiven Effekte der kontrollierten Studien nicht bestätigt werden. Sowohl das mediane Follow-up als auch das progressionsfreie Überleben (PFS) unterscheiden sich nicht signifikant für Patient*innen aus der behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe (Le Tourneau u. a. 2015). Somit bleiben Zweifel an den Daten für sehr neue Therapien, die nicht ohne weiteres in einer RCT durchgeführt werden können.
- (3) Herausfordernd ist nicht nur die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zu Standardtherapien. Viel diskutiert wird auch darüber, was angemessene Bewertungskriterien sind, um die Kosteneffektivität dieser Art von Krebsbehandlungen adäquat einzuschätzen. Der Grundtenor ist positiv (Chawla u. a. 2018; Haslem u. a. 2017; Pagès u. a. 2017; Reitsma u. a. 2019; Sabatini u. a. 2016; Sicklick u. a. 2019; Signorovitch u. a. 2019), es zeigt sich aber nach genauerer Analyse, dass die Kostenkalkulationen über die Studien hinweg durchwegs heterogen sind und daher nicht zusammenfassend beurteilt werden können. Je nachdem, welche Kostenteile betrachtet werden, kommen die Studien zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen: Im Allgemeinen sind die Gesamtkosten der Medikamente für eine individualisierte Krebstherapie höher als die der verglichenen Standardtherapie (Haslem u. a. 2017; Pagès u. a. 2017). Diese höheren Kosten werden jedoch kompensiert, wenn nicht nur die direkten Kosten, sondern auch die Gesamtkosten der Krebsbehandlung pro Patient*in oder die Kosten pro Patient*in pro zusätzliche PFS-Woche verglichen werden: Die individualisierte Behandlung zeigt dann höhere Überlebensraten und damit geringere Kosten pro PFS-Woche (Haslem u. a. 2017). Zusätzlich ergeben sich auch Kostenersparnisse durch den Wegfall von unwirksamen Therapieversuchen, die sonst angefallen wären (Sabatini u. a. 2016). Sobald zudem Fixkosten, Kosten für Forschung und Entwicklung bzw. für die Ausstattung, Löhne etc. mit in die Gesamtkosten der Behandlung genommen werden, kann keine signifikante Zusatzerparnis durch die Wahl der personalisierten Behandlung gegenüber der Standardbehandlung belegt werden (Pagès u. a. 2017).

Für eine bessere Bewertung im Rahmen der Onkologie wären Register von Vorteil, die anders als das österreichische Krebsregister auch Verlaufsdaten beinhalten. Nur so wird man wohl künftig auf die notwendigen Fallzahlen kommen können.

Fazit

Aus Platzgründen wurden hier nur drei Anwendungsfelder der Präzisionsmedizin vorgestellt. Die immer weiter fortschreitende Kenntnis der molekularen Mechanismen wird jedoch auch bei vielen anderen Erkrankungen, beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen oder Diabetes, zu personalisierten Anwendungen führen. Die „personalisierte“ Medizin im technischen Sinne, also die Präzisionsmedizin, wird daher in den kommenden Jahren jedenfalls das Gesundheitswesen durchdringen, wodurch auch ein Erstattungsverfahren notwendig werden wird. Die Kosten-Nutzen-Bewertung ist dabei deutlich komplexer und mit höheren Unsicherheiten behaftet. Eine der größten Herausforderungen besteht in dem „Zerfallen“ der Patient*innenpopulationen in Subgruppen, was zwar in Hinblick auf die Zielgenauigkeit der Therapie wünschenswert ist, aber die Möglichkeit des Nachweises eines Nutzens verschlechtert bzw. verlangsamt. Auch die meist begleitenden Tests („companion diagnostics“) tragen zur Komplexität und größeren Unsicherheit der Aussagen der Analysen bei. Hier ist also ein Zielkonflikt zwischen Zugang zu Therapien und der Absicherung eines ökonomischen Mitteleinsatzes zu lösen.

Aus Sicht der Sozialversicherung sind diese Entwicklungen von Bedeutung, da die per-

Fazit



sonalisierte Medizin bisher vorwiegend den Spitalsbereich betroffen hat. Jedoch erfolgen gerade die zielgerichteten onkologischen Therapien häufig in oraler Form und sind somit für den extramuralen Bereich wichtig. Dies wird zunehmend auch auf andere Indikationsgebiete außerhalb der Onkologie zutreffen. Hinzu kommt die Frage der Tests, die ebenfalls in den niedergelassenen Bereich drängen werden. Es ist ohne weiteres denkbar, dass auch ganz herkömmliche Medikationsentscheidungen in der ärztlichen Praxis in absehbarer Zeit das genetische Profil der jeweiligen Patient*innen, elektronisch unterstützt, ins Kalkül ziehen, um den individuellen Eigenschaften von Metabolismus und Zielstrukturen Rechnung zu tragen, insbesondere natürlich dort, wo die Medikamentenwirkung nicht über Laborparameter oder Untersuchungen rasch eingeschätzt werden kann. Mit der Entschlüsselung des Genoms sind schlussendlich auch eine Reihe ethischer Fragen verbunden, die an dieser Stelle jedoch nicht ausführlich diskutiert werden konnten.

LITERATURVERZEICHNIS

- Adams, Jill (2008): Pharmacogenomics and personalized medicine. *Nature Education* 1 (1): 194.
- AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (2019): Virus-Hepatitis und der Öffentliche Gesundheitsdienst in Österreich; <https://www.ages.at/service/service-presse/pressemitteilungen/hepatitis-in-oesterreich/> (24. Juli 2020).
- Annemans, Lieven, Redekop, Ken, Payne, Katherine (2013): Current Methodological Issues in the Economic Assessment of Personalized Medicine. *Value in Health* 16 (6): 20–26.
- van Beers, Britta, Sterckx, Sigrid, Dickenson, Donna (Hrsg. 2018): *Personalised Medicine, Individual Choice and the Common Good*. 1. Aufl. Cambridge University Press; <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108590600/type/book> (24. Juli 2020).
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (2016): Fragen und Antworten zur Übertragung des Hepatitis E-Virus durch Wild- und Hausschweine und daraus gewonnene Lebensmittel. https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zur_uebertragung_des_hepatitis_e_virus_durch_wild_und_hausschweine_und_daraus_gewonnene_lebensmittel-196528.html (27. Juli 2020).
- Chawla, Anita, u. a. (2018): Estimated Cost of Anticancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling in a Single-Center Study. *JCO Precision Oncology* (2): 1–11.
- Collins, Francis S., Varmus, Harold (2015): A New Initiative on Precision Medicine. *New England Journal of Medicine* 372 (9): 793–795.
- Czypionka, Thomas, u. a. (2016): Multiple chronische Erkrankungen als Herausforderung der Zukunft – was kann integrierte Versorgung leisten? Soziale Sicherheit, *Health System Watch* II; <https://irihs.ihs.ac.at/id/eprint/3988/1/HSW2016II.pdf>.
- Dalton, W. Brian, u. a. (2017): Personalized Medicine in the Oncology Clinic: Implementation and Outcomes of the Johns Hopkins Molecular Tumor Board. *JCO Precision Oncology* (1): 1–19.
- Eckert, Nadine (2019): TRK-Fusionskrebs: Neue Therapieoptionen bei gefährlichen Fusionen. *Deutsches Ärzteblatt Online*; doi: 10.3238/PersOnko.2019.06.10.08.
- EPFL IRGC (2018): The Economics of Precision Medicine. A Risk-Governance Perspective. Workshop Report. Lausanne: EPFL International Risk Governance Center.
- Faber, Mirko S., u. a. (2012): Hepatitis E Virus Seroprevalence among Adults, Germany. *Emerging Infectious Diseases* 18 (10): 1654–1657.
- Fryback, Dennis G., Thornbury, John R. (1991): The efficacy of diagnostic imaging. *Medical Decision Making* 11 (2): 88–94.
- Fugel, Hans-Joerg, Nuijten, Mark, Postma, Maarten, Redekop, Ken (2016): Economic Evaluation in Stratified Medicine: Methodological Issues and Challenges. *Frontiers in Pharmacology* 7; <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00113> (23. Juli 2020).
- Gavan, Sean P., Thompson, Alexander J., Payne, Katherine (2018): The economic case for precision medicine. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* 3 (1): 1–9.
- Haslem, Derrick S., u. a. (2017): A Retrospective Analysis of Precision Medicine Outcomes in Patients With Advanced Cancer Reveals Improved Progression-Free Survival Without Increased Health Care Costs. *Journal of Oncology Practice* 13 (2): e108–e119.





LITERATURVERZEICHNIS

- HECoPerMed (2020): Personalised Medicine. HECoPerMed – Health Economics for Personalised Medicine; <https://hecoopermed.eu/personalised-medicine/> (13. August 2020).
- Horgan, Denis, u. a. (2014): An Index of Barriers for the Implementation of Personalised Medicine and Pharmacogenomics in Europe. *Public Health Genomics* 17 (5-6): 287–298.
- Iacocca, Michael A., u. a. (2018): ClinVar Database of Global Familial Hypercholesterolemia-associated DNA Variants. *Human Mutation* 39 (11): 1631–1640.
- IQWiG (2020): Larotrectinib bei Tumoren mit NTRK-Genfusion: Daten reichen noch nicht für Zusatznutzen-Ableitung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/larotrectinib-bei-tumoren-mit-ntrkgenfusion-daten-reichen-noch-nicht-fuer-zusatznutzen-ableitung.12768.html> (3. August 2020).
- Khera, Amit V., u. a. (2016): Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 67 (22): 2578–2589.
- Lam, Michael, u. a. (2018): Precision Oncology Using a Clinician-Directed, Tailored Approach to Molecular Profiling. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 14 (1): 84–90.
- Le Tourneau, Christophe, u. a. (2015): Molecularly Targeted Therapy Based on Tumour Molecular Profiling versus Conventional Therapy for Advanced Cancer (SHIVA): A Multicentre, Open-Label, Proof-of-Concept, Randomised, Controlled Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology* 16 (13): 1324–1334.
- Love-Koh, James, u. a. (2018): The Future of Precision Medicine: Potential Impacts for Health Technology Assessment. *PharmacoEconomics* 36 (12): 1439–1451.
- Lücke, Jürgen, Bädeler, Mathias, Hildinger, Markus (2017): Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2017. *Biopharmazeutika: Neue Therapiekonzepte in der Onkologie*. BCG.
- MedUni Wien (2019): „Personalisierte Medizin in der Krebsbehandlung: Start der Forschungskooperation CBmed und Roche Österreich | MedUni Wien“. Medizinische Universität Wien. <https://meduniwien.ac.at/web/ueber-uns/news/detailseite/2019/news-im-oktober-2019/personalisierte-medizin-in-der-krebsbehandlung-start-der-forschungskooperation-cbmed-und-roche-oesterreich/> (14. August 2020).
- Nachtnebel, Anna (2010): „Evaluation diagnostischer Technologien – Hintergrund, Probleme, Methoden“. HTA-Projektbericht: Nummer Nr. 36.
- National Research Council (U. S.), (hrsg. 2011): *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington, D. C: National Academies Press.
- NIH (2020a): „Pharmacogenomics FAQ“.. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/FAQ/Pharmacogenomics> (13. August 2020).
- NIH (2020b): „What is pharmacogenomics? – Genetics Home Reference – NIH“. Genetics Home Reference. Help me understand genetics. Precision Medicine.; <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/pharmacogenomics> (13. August 2020).
- NIH (2020c): „What is the difference between precision medicine and personalized medicine? What about pharmacogenomics?“? Genetics Home Reference. Help me understand genetics. Precision Medicine.; <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/precisionvspersonalized> (13. August 2020).
- Norstedt, Irene (2014): „Personalised Medicine: an EU Perspective“. Gehalten. Vortrag, gehalten auf der PerMed, Workshop 1, Berlin.
- Novartis (2020): „Novartis Receives Piqray® Approval in Europe – the First and only Targeted Medicine for HR+/HER2– Advanced Breast Cancer with a PIK3CA Mutation | Novartis“.; <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-piqray-approval-europe-first-and-onlyand-only-targeted-medicine-hrher2-advanced-breast-cancer-pik3ca-mutation> (3. August 2020).
- Pagès, Arnaud, u. a. (2017): „The Cost of Molecular-Guided Therapy in oncology Oncology: A Prospective Cost Study alongside Alongside the MoSCAToMOSCATO Trial“. *Genetics in Medicine* 19 (6): 683–90690.
- Payne, Katherine, McAllister, Marion und, Davies, Linda M. (2013): „Valuing the economic benefits of complex interventions: When maximising health is not sufficient“. *Health Economics* 22 (3): 258–71271.
- PEI, – Paul-Ehrlich-Institut. Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (2019): „Paul-Ehrlich-Institut – Pressemitteilungen – Sicherheit der Blutspenden weiter erhöht – PEI ordnet Hepatitis-E-Testung bei Blutspenderinnen und Blutspendern an“.; <https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2019/11-sicherheit-blutspenden-weiter-erhoeht-pei-ordnethepatitisordnet-hepatitis-e-testung-blutspende-an.html> (28. Juli 2020).
- Petrou, Stavros, und Gray, Alastair Gray (2011): „Economic Evaluation alongside Randomised Controlled Trials: Design, Conduct, Analysis, and Reporting“. *BMJ* 342 (april 07 2):: d1548–d1548.
- PHARMIG (2020): „Positionspapier 02/2020. Personalisierte Medizin in der onkologie“. *Onkologie*.





LITERATURVERZEICHNIS

- Prager, Gerald W., u. a. (2019): Results of the Extended Analysis for Cancer Treatment (EXACT) Trial: A Prospective Translational Study Evaluating Individualized Treatment Regimens in Oncology. *Oncotarget* 10 (9); <http://www.oncotarget.com/fulltext/26604> (11. März 2020).
- Rat der Europäischen Union (2015): Schlussfolgerungen des Rates zu personalisierter Medizin für Patienten (2015/C 421/03); [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217(01)&from=EN).
- Reisberg, Sulev, u. a. (2019): Translating Genotype Data of 44,000 Biobank Participants into Clinical Pharmacogenetic Recommendations: Challenges and Solutions. *Genetics in Medicine* 21 (6): 1345–1354.
- Reitsma, Mitchell, u. a. (2019): Effect of a Collaboration Between a Health Plan, Oncology Practice, and Comprehensive Genomic Profiling Company from the Payer Perspective. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 25 (5): 601–611.
- Repas, Thomas B., Tanner, J. Ross (2014): Preventing Early Cardiovascular Death in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *The Journal of the American Osteopathic Association* 114 (2): 99–108.
- Reuben, David B., Tinetti, Mary E. (2012): Goal-Oriented Patient Care – An Alternative Health Outcomes Paradigm. *The New England Journal of Medicine* 366: 777–779.
- RKI – Robert-Koch-Institut (2019): RKI-Ratgeber – Hepatitis E; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisE.html (28. Juli 2020).
- Sabatini, Linda M., u. a. (2016): Genomic Sequencing Procedure Microcosting Analysis and Health Economic Cost-Impact Analysis. *The Journal of Molecular Diagnostics* 18 (3): 319–328.
- Schumpelick, Volker, Vogel, Bernhard, Konrad-Adenauer-Stiftung (hrsg. 2011): *Medizin nach Maß: Individualisierte Medizin – Wunsch und Wirklichkeit*. Beiträge des Symposiums vom 9. bis 12. September 2010 in Cadenabbia. Originalausgabe. Freiburg: Herder.
- Schwaederle, Maria, u. a. (2016): Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PRE-DICT Experience. *Molecular Cancer Therapeutics* 15 (4): 743–752.
- Sicklick, Jason K., u. a. (2019): Molecular Profiling of Cancer Patients Enables Personalized Combination Therapy: The I-PREDICT Study. *Nature Medicine* 25 (5): 744–750.
- Signorovitch, James, u. a. (2019): Budget Impact Analysis of Comprehensive Genomic Profiling in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Medical Economics* 22 (2): 140–150.
- Sturm, Amy C., u. a. (2018): Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 72 (6): 662–680.
- Talmud, Philippa J., u. a. (2013): Use of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Gene Score to Distinguish Patients with Polygenic and Monogenic Familial Hypercholesterolemia: A Case-Control Study. *The Lancet* 381 (9874): 1293–1301.
- Terkola, Robert, Antoñanzas, Fernando, Postma, Maarten (2017): Economic Evaluation of Personalized Medicine: A Call for Real-World Data. *The European Journal of Health Economics* 18 (9): 1065–1067.
- Todt, Daniel, u. a. (2016): In Vivo Evidence for Ribavirin-Induced Mutagenesis of the Hepatitis E Virus Genome. *Gut* 65 (10): 1733–1743.
- Todt, Daniel, u. a. (2018): The Natural Compound Silvestrol Inhibits Hepatitis E Virus (HEV) Replication in Vitro and in Vivo. *Antiviral Research* 157: 151–158.
- Tsimberidou, Apostolia-Maria, u. a. (2019): Long-Term Overall Survival and Prognostic Score Predicting Survival: The IMPACT Study in Precision Medicine. *Journal of Hematology & Oncology* 12 (1): 145.
- van der Velden, Daphne L., u. a. (2019): The Drug Rediscovery Protocol Facilitates the Expanded Use of Existing Anticancer Drugs. *Nature* 574 (7776): 127–131.
- vfa (2018): *Der Wert innovativer Krebstherapien*. vfa – Die forschenden Pharma-Unternehmen; <https://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/branche/der-wert-innovativer-krebstherapien.html> (3. August 2020).
- vfa (2020a): *In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin*. vfa – Die forschenden Pharma-Unternehmen; <https://www.vfa.de/de/Arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-Arzneimitteln/individualisierte-medizin.html?reset=true#listmedikamentepersonalisiert-90747> (13. August 2020).
- vfa (2020b): *Personalisierte Medizin – das beste Medikament für den Patienten finden*. vfa – Die forschenden Pharma-Unternehmen; <https://www.vfa.de/de/Arzneimittel-forschung/personalisierte-medizin/personalisierte-medizin-das-beste-medikament-fuer-den-patienten-finden.html> (13. August 2020).
- Vicente, Astrid (2019): *The International Consortium for Personalised Medicine*. Vortrag, gehalten auf dem Cluster Event on Personalised Medicine, REA, Madrid.

