
Neue Anforderungen an die Kosten-Nutzen-Bewertung durch die „individualisierte Medizin“ in der Onkologie

Bertram Häussler

Was meinen wir mit „individualisierter Medizin“?

Das Konzept der „individualisierten Medizin“ hat eine überwiegend, wenn auch nicht ungeteilt positive Konnotation.

Es enthält zunächst das Versprechen auf eine persönliche Behandlung in Würde und Respekt. Es wendet sich gegen eine allgekannte Realität, in der der Patient als Nummer durch den Medizinbetrieb geschleust wird, wo er nichts erfährt und nicht gefragt wird, ob er oder sie mit den Plänen der Professionen einverstanden ist.

Der Begriff der „individualisierten Medizin“ enthält ferner das Versprechen der „maßgeschneiderten Medizin“, die alles für mich, den Patienten, zusammenstellt, was genau mir hilft und nicht schadet. Diese Vorstellung wendet sich gegen die vielfältige Erfahrung, ohne Ansehen der individuellen Umstände durch Behandlungsprogramme geschleust zu werden, bei denen zwischen Nutzen und Schaden oftmals nur ein schmaler Pfad gegeben ist. Jeder möchte im Fall der Fälle von einem Leibarzt behandelt werden, der eine individuelle Medizin für einen bereithält, weil nur die individuelle Medizin optimal helfen kann.

Zum Dritten enthält der Begriff die ebenfalls positive Vorstellung von einer Medizin, die eingreift, bevor es ganz schlimm wird oder bevor es zu spät ist – der „prädiiktiven Medizin“. Bei dieser Vorstellung melden sich jedoch sehr

schnell kritische Stimmen, weil deutlich wird, dass sich das Leben sehr rasch verändern kann, wenn man vorhersagen kann, was auf einen zukommen kann oder könnte: Kann ich selbst danach noch sorglos leben? Was werden andere von mir erwarten, wenn sie wissen, was mich erwartet?

Alle drei Konnotationen der „individualisierten Medizin“ sind als Tendenzen der Entwicklung vielfältig erkennbar. Sie sind alle wichtig, aber sie haben wenig miteinander zu tun: Wir brauchen mehr Respekt und Würde, wir brauchen individuellere Behandlungskonzepte und wir können mehr Vorbeugung nutzen, wenn wir wollen.

Dennoch bin ich der Meinung, dass das, was zurzeit unter „individualisierter Medizin“ diskutiert wird, die grundlegenden Konzepte der Medizin nicht außer Kraft setzt. Vielmehr umreißt dies, dass der medizinische Fortschritt es erlaubt, Krankheiten zu differenzieren, von denen wir bisher nicht viel wussten. „Individualisierte Medizin“ ist also eine Medizin, die zielgerichtetes Vorgehen erlaubt, wo bisher nur mit unangemessen groben Methoden gearbeitet werden konnte. Dazu drei Thesen.

Erste These: Individualisierte Medizin in der Onkologie bezeichnet die Dynamik der Ausdifferenzierung der onkologischen Krankheitsbegriffe

Die Medizin bedient sich zwar zunehmend der Lebenswissenschaften, sie bleibt aber nach wie vor eine Handlungswissenschaft. Dies bedeutet, dass der moderne Arzt einerseits zunehmend die Funktion der „assistierenden Kontrolle“ über Körpersysteme einnimmt. Mit dem Wissen über die Wirkungsweise vitaler Körperfunktionen wird der klassische Krankheitsbegriff unwichtig. Die Medizin greift direkt in die Regulation des Kreislaufsystems ein, korrigiert die Funktion der Blutversorgung, der Leber, der Nieren und – wenn erforderlich – der Atmung. Dieses

Bild passt zwar vornehmlich zur Intensivstation, ist aber – wenn wir uns die Realität ansehen – auch in alltägliche Bereiche der Medizin eingezogen.

Dennoch ist der Begriff der Krankheit, der nosologischen Entität, nach wie vor nicht aus der Medizin wegzudenken. Eine Krankheit – so ist es seit eh und je – ist definiert durch ihre Ätiologie, Pathogenese, das klinische Bild, die Diagnostik, die Therapie und die Prognose. Der Begriff der Krankheit organisiert das medizinische Wissen seit Alters her und wird auch durch die oben beschriebene systemische Betrachtung nicht abgelöst werden. Das Krankheitskonzept ist weder aus dem ärztlichen Denken noch aus der Forschung wegzudenken.

Eine Krankheit, das ist zum Beispiel „der Brustkrebs“, nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten in der aktuellen zehnten Version (ICD 10) die Krankheit C50. Diese wird noch aufgeschlüsselt nach neun Unterbegriffen, die aber nichts anderes ausdrücken als die genaue Lokalisation wie z. B. C50.6 „Brustkrebs am Recessus axillaris der Brustdrüse“. „Brustkrebs“ – dies spiegelt sich hier wider – ist eine wenig differenzierte Krankheit.

Nehmen wir dagegen „Rheuma“, also entzündliche Erkrankungen der Gelenke. Hier wird alleine nach zehn Hauptformen unterschieden (M05 bis M14). Darunter finden sich so präzise formulierte Bilder wie „M08.3 Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form“. Insgesamt kennt die zehnte Version der ICD 62 Untergruppen entzündlicher Erkrankungen der Gelenke.

Auch wenn dieser Vergleich sicherlich nicht die gesamte Tiefe der Medizin bei „Brustkrebs“ und „Rheuma“ widerspiegelt, so wird dennoch deutlich, dass eine differenzierte Betrachtung bei letztgenannten Krankheitsbildern zumindest im diagnostischen Bereich viel weiter verbreitet ist.

Nun hat aber im Bereich der onkologischen Erkrankungen eine Entwicklung eingesetzt, die die Vorstellung von einzelnen Erkrankungen wie „dem Brustkrebs“ aufzubre-

chen versucht. Die Auswirkungen werden zunächst vor allem im Hinblick auf die Therapie deutlich, wenn man erkennt, dass es für einzelne Segmente der Erkrankten effektive Therapien gibt. Die bekannteste ist die Therapieoption mit Trastuzumab, wodurch bei einer Subgruppe der Patientinnen eine substanzielle Senkung des Risikos von Rezidiven erreicht werden kann.

Die Popularität des Begriffs der „individualisierten Medizin“ ist im Wesentlichen auf den Fortschritt beim Verständnis und in der Therapie der Krebskrankheiten zurückzuführen. Dadurch entsteht das Bild, dass für den einzelnen Patienten bzw. die Patientin eine für sie individuell zugeschnittene Therapie entwickelt worden wäre. Dies mag zwar bei oberflächlicher Betrachtung zutreffen. Tatsächlich wurde aber nur eine Therapie für eine Klasse von Patientinnen entwickelt. Zukünftig steht eben für alle Patientinnen, die eine bestimmte histologische Eigenart zeigen, diese neue Therapieoption zur Verfügung. Die Therapie ist nicht individueller als bisher. Verändert hat sich allerdings der Begriff vom „Brustkrebs“, der nicht mehr als eine monolithische Erkrankung verstanden wird. Entwickelt hat sich das Bild eines „HER2-Brustkrebs“, das sich vom Bild des „non-HER2-Brustkrebs“ abgrenzt. Wir haben es also nicht mehr mit einer, sondern mit zwei Erkrankungen zu tun. Es ist daher anzunehmen, dass zukünftige Versionen der ICD dieser Entwicklung Rechnung tragen werden und verschiedene pathogenetische Formen des Brustkrebs unterscheiden werden.

Im Folgenden soll deutlich werden, dass diese Überlegungen nicht nur akademischer Natur sind, sondern entscheidende Konsequenzen für die Erforschung und Beurteilungen von Therapien haben.

Zweite These: Die Prüfung des Nutzens bzw. Zusatznutzens in Indikationsgebieten, die einer starken Dynamik unterworfen sind, darf nicht auf klassische Prüfkonzepte beschränkt bleiben

Für die Prüfung von Wirkstoffen im Allgemeinen und Krebsmedikamenten im Besonderen gelten strenge Regeln, die vor allem dem Schutz der Patienten dienen. Drei Regeln sollen hervorgehoben werden, deren Anwendung zwar nicht grundsätzlich hinterfragt wird. Gleichwohl wird aber dafür plädiert, vor dem Hintergrund der bisherigen Überlegungen über Besonderheiten nachzudenken.

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

Zweite Regel: Aus ethischen Gründen wird außerdem meist gefordert, dass ein bisher noch nicht getesteter Wirkstoff nur bei Patienten angewendet werden darf, die auf bisher bekannte Wirkstoffe nicht oder nicht mehr ansprechen. Das bedeutet, dass die Teilnahme an einer klinischen Prüfung häufig der „letzte Strohhalm“ ist, der einem Patienten bleibt, in der Hoffnung, dass das neue Medikament (das man meist nur nach dem Zufallsprinzip bekommt) wirksamer ist als alles, was man bisher zur Verfügung hatte.

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

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

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

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

Zu 1.: Im Rahmen der ersten These wurde gezeigt, dass es im Bereich der Onkologie derzeit eine erhebliche Dynamik gibt im Hinblick auf die Ausdifferenzierung von Krankheitsentitäten. Die oben erwähnte Differenzierung des Krankheitsbildes „Brustkrebs“ auf HER2-positive Fälle betrifft nur ungefähr ein Viertel des bisherigen Indikationsbereiches. Die zu der neuen Indikation gehörenden Fälle können mit einem histologischen Test bestimmt werden.

In der Onkologie besteht aber häufig die Situation, dass zum Zeitpunkt einer klinischen Prüfung noch kein Test existiert, der vorab über das Ansprechen einer Therapie Auskunft geben könnte. Gleichwohl zeigen die Ergebnisse oft, dass sich in Bezug auf die Wirkung zwei Gruppen ergeben. Eine Gruppe von Studienteilnehmern, bei der sich eine Wirkung zeigt, und eine, bei der dies nicht der Fall ist. Ungünstigerweise ist das Segment der „Responder“ wesentlich kleiner als das der „Non-Responder“. In der zumeist gefor-

dernten „Intention-to-treat-Analyse“ müssen jedoch beide Gruppen zusammen betrachtet werden, mit der Folge, dass die gemittelte Wirkung sich häufig als gering darstellt.

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

Die Konsequenz davon ist, dass der gegenwärtigen Situation angemessene Test- und Analysemethoden zugelassen werden müssen, die von den ehernen Regeln der „Evidence-based-Medicine“ abweichen dürfen. Damit ist impliziert, dass das Paradigma der prospektiven experimentellen Studie nicht mehr die alleinige Richtschnur für valide Forschungsergebnisse sein darf. Es gibt zahlreiche Phänomene in der Realität, die nur durch nicht-interventionelle Studien aufgedeckt werden können und damit also durch Versorgungsforschung.

Dritte These: Die Ausgaben für „individualisierte Medizin“ werden steigen und nicht sinken

Häufig ist zu hören, dass die „individualisierte Medizin“ zu Einsparungen führen würde, weil man große Patientensegmente von kostspieligen, aber unwirksamen Therapien fernhalten könne. Diese Erwartung war zu Beginn der Entwicklung zielgerichteter Therapien vielleicht zulässig. Mit

dem Fortschritt der therapeutischen Konzepte wird jedoch die Situation gegeben sein, dass für immer mehr Segmente von klassischen Indikationsgebieten spezialisierte und wirksame Therapien entwickelt werden. Damit wird aber die Anzahl der Patienten sinken, die in einzelnen Segmenten behandelt werden. Dies ist gleichbedeutend mit einer Steigerung der Therapiekosten für den einzelnen Fall, was durch die folgende Modellrechnung deutlich wird.

Wenn die Entwicklungskosten eines neuen Wirkstoffes acht Jahre betragen und pro Jahr im Durchschnitt 50 Mio. Euro für Forschung und Entwicklung ausgegeben werden, sind am Ende der acht Jahre 400 Mio. Euro zu tilgen und knapp 500 Mio. an Zinsen angefallen. Am Ende von acht Jahren wären damit knapp 900 Mio. Euro zurückzubezahlen. Zudem fallen auch in den kommenden Jahren weitere Zinsen an, weil sich die Kapitalschuld erst über die Jahre abbaut. Bei dieser Rechnung wird ein Zinssatz von 20 Prozent p. a. angenommen, weil es sich um ein hoch riskantes Projekt handelt, das nicht über eine normale Bank zu finanzieren wäre, sondern nur durch Risikokapitalgeber.

Bei einer achtjährigen Phase, während der das Medikament unter Patentschutz verkauft werden kann, müssten pro Jahr im Durchschnitt 185 Mio. Euro Erlöst werden, unter der Annahme, dass die Herstellungskosten 30 Prozent und die Vertriebs- und Managementkosten zehn Prozent des Arzneimittelpreises betragen. Diese Annahmen beruhen auf der Überlegung, dass es sich um ein gentechnisch herzustellendes Arzneimittel handelt, das sich durch hohe Herstellungskosten auszeichnet. Die Annahmen über die relativ geringen Kosten für den Vertrieb werden vor dem Hintergrund der Vorstellung getroffen, dass das neue Arzneimittel in nur wenigen Zentren angewendet werden würde. Der Einfachheit halber wird ferner angenommen, dass die Erlöse in allen Jahren in gleicher Höhe anfallen.

Die Modellrechnung zeigt nun, dass für die Entwicklung eines Arzneimittels in erster Linie Kapitalkosten zu bezah-

len sind. Diese müssen über den Preis des Arzneimittels „verdient“ werden. Von den 185 Mio. Euro, die im Durchschnitt über die Jahre zu Erlösen sind, entfallen ca. 110 Mio. auf Kapitalkosten.

Wie viel für eine einzelne Behandlung zu Erlösen ist, hängt nunmehr kalkulatorisch davon ab, wie groß die Zahl der Patienten ist, die weltweit mit dem Produkt bedient werden kann. Beträgt diese z.B. nur pro Jahr 500 in Deutschland, so sind dies bei einem deutschen Marktanteil von acht Prozent weltweit 6.250 Patienten pro Jahr. In dieser Konstellation ergeben sich kalkulatorisch ca. 30.000 Euro für die Behandlung in einem Jahr.

Die Behandlungskosten würden sich bei einer Verdoppelung der Zahl der zu behandelnden Patienten drastisch verändern, weil die Kapitalkosten und wahrscheinlich auch die Vertriebskosten nunmehr auf eine doppelt so hohe Anzahl von Patienten verteilt werden könnten. Bei den Herstellungskosten wäre der Rückgang nicht in diesem Maße zu verzeichnen, weil sie relativ stark an die Menge der Patienten gebunden sind. In unserer Modellrechnung hätte die Verdoppelung der Zahl der Patienten eine Reduktion des Preises auf 20.000 Euro zu Folge, eine Vervierfachung ließe den Preis auf ca. 15.000 Euro sinken.

Was lernen wir aus dieser Betrachtung? Der Fortschritt in der Entwicklung von neuen Therapien für einzelne Segmente von Patienten klassischer onkologischer Indikationen bedeutet, dass in zunehmender Zahl Entwicklungs- und damit Kapitalkosten anfallen für eine tendenziell immer kleiner werdende Zahl von Patienten. Wenn dieser Fortschritt anhält – wovon auszugehen ist –, werden die Behandlungskosten pro Patient, auf die gesamten Indikation gesehen, zunehmen. Die Behandlung der Indikation wird also nicht billiger, sondern teurer. Unwirksame Behandlungen werden in Zukunft allerdings seltener, was die gesamten Ausgaben etwas weniger stark wachsen lässt.

Fazit

Wir erleben derzeit den Beginn einer Periode, in der Innovation und Fortschritt im Bereich der onkologischen Behandlungen stark zunehmen. Dies ermöglicht in steigendem Maße, dass bisher bekannte – wenig differenzierende – Therapien durch zielgerichtete Therapien abgelöst werden. Diese Entwicklung korrespondiert mit einer ständigen Differenzierung der Krankheitsbegriffe im Bereich der onkologischen Behandlungen. Damit werden für immer kleinere Segmente von Indikationen Forschungs- und Entwicklungskosten entstehen, die mehrheitlich Kapitalkosten sind. Die Ausgaben für die Behandlung von Krebserkrankungen werden daher zunehmen und gesundheitlichen Gewinnen gegenüberstehen, die von den Betroffenen vermutlich als sehr wertvoll angesehen werden.